

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 379**

51 Int. Cl.:

C07D 209/44 (2006.01)
C07D 217/06 (2006.01)
C07D 223/06 (2006.01)
C07D 223/16 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012** **PCT/IB2012/057541**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013** **WO13093842**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012** **E 12823031 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017** **EP 2794563**

54 Título: **Derivados de heterociclilo y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina D₂**

30 Prioridad:

21.12.2011 WO PCT/IB2011/055866

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

14.07.2017

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

AISSAOUI, HAMED;
BOSS, CHRISTOPH;
RICHARD-BILDSTEIN, SYLVIA y
SIEGRIST, ROMAIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 624 379 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de heterociclilo y su uso como moduladores del receptor de prostaglandina D₂

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de heterociclilo de fórmula (I) y a su uso como moduladores del receptor de prostaglandina, más en particular como moduladores del receptor de prostaglandina D₂ ("receptor DP"), en el tratamiento de diversos trastornos y enfermedades mediados por la prostaglandina; a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos; y a procedimientos para su preparación. En particular, tales derivados pueden usarse solos o en composiciones farmacéuticas para el tratamiento tanto de enfermedades como de trastornos alérgicos e inmunitarios crónicos como agudos, como asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insecto, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos, que comprenden vasculitis de los vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica (y sus subgrupos específicos de órganos), síndromes hipereosinófilos como neumonía eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis de reflujo, endocarditis eosinófila (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fasciitis eosinófila, foliculitis pustular eosinófila (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia (ALHE por sus siglas en inglés), celulitis eosinófila (síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y síndrome de DRESS (exantema por fármacos, con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.

Antecedentes de la invención

Como una respuesta a la exposición a alérgenos en afecciones alérgicas, los mastocitos se activan y liberan mediadores como histamina, tromboxano A₂ (TxA₂), leucotrienos de cisteinilo (CysLT) y prostaglandina D₂ (PGD₂). Estos mediadores interactúan con sus respectivos receptores y causan efectos fisiológicos como mayor permeabilidad vascular, edema, prurito, congestión nasal y pulmonar, broncoconstricción y secreción de moco. Una permeabilidad vascular aumentada, por ejemplo, permite la excesiva infiltración de leucocitos eosinófilos y basófilos en el tejido, y en consecuencia, amplía la respuesta alérgica.

Los tratamientos actuales de las enfermedades alérgicas comprenden agentes que pueden bloquear o interrumpir de otro modo tales interacciones, por ejemplo, antihistamínicos (antagonistas del receptor H₁ de histamina), antagonistas del receptor de leucotrieno, agonistas del receptor beta-adrenérgico y corticosteroides. En general, los tratamientos con antihistamínicos y antagonistas de leucotrieno tienen eficiencia limitada y el uso a largo plazo de los corticosteroides con frecuencia se asocia a efectos secundarios indeseados.

El PGD₂ es un agonista que se sabe que actúa sobre dos receptores acoplados a proteína G, el receptor PGD₂ DP₁ y el recientemente identificado receptor CRTH₂ (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células Th₂) (también denominado "receptor DP₂").

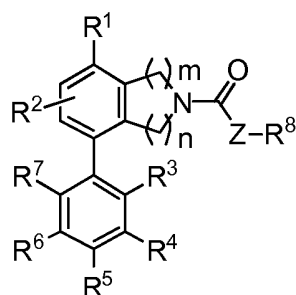
Se considera que los niveles elevados de PGD₂ causan inflamación como se observa en enfermedades alérgicas tales como rinitis alérgica, asma alérgico, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica y similares. Por lo tanto, el bloqueo de la interacción de PGD₂ con sus receptores se considera una estrategia terapéutica de utilidad para el tratamiento de tales enfermedades.

El documento GB 2388540 describe el uso de ramatroban (ácido (3R)-3-(4-fluorobenzen-sulfonamido)-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-9-propiónico), un antagonista del receptor TxA₂ (también denominado "receptor TP"), con actividad antagonista adicional sobre CRTH₂, para la profilaxis y 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 describen los efectos de ramatroban sobre la inflamación de fase tardía. Adicionalmente, se han informado la biodisponibilidad oral del ramatroban y su capacidad para inhibir la migración de eosinófilos inducida por D₂ in vitro (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 305 (1), pp. 347-352 (2003)). Recientemente, se ha descrito que un antagonista diferente del receptor CRTH₂ tiene efectos clínicos positivos en el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica (F. Horak y col., Allergy, 2012, 67 (12), 1572-9) y el asma (N. Barnes y col., Clin. Exp. Allergy, 2012, 42 (1), 38-48).

Los antagonistas del receptor CRTH₂ que contienen un resto ácido bifenil-acético se han descrito por ejemplo en los documentos WO 2009/099901, WO 2009/099902, WO 2009/108720, WO 2010/042652 y WO 2011/017201. Los derivados de ácido bifeniloxi-acético como antagonistas del receptor CRTH₂ se han descrito en el documento WO 2009/089192. Los derivados de heterociclilo sustituidos con fenilo se han descrito en el documento WO 2012/004722.

Descripción de la invención

1) La presente invención se refiere a derivados heterociclilo sustituidos con fenilo de fórmula (I),



(I)

en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), halógeno o ciano;

5 R² representa hidrógeno o halógeno;

uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃), carboxi-ciclopropilo o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) y los otros dos representan independientemente entre sí hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

R⁶ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

10 R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquilmetoxi (C₃-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₆), metoxi-etoxi, di-[alquilo (C₁-C₂)]-amino, fluoroalquilo (C₁-C₄), fluoroalcoxi (C₁-C₄), halógeno o alquilsulfonilo (C₁-C₄);

o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;

R⁸ representa

- alquilo (C₂-C₅);
- 15 • alquilo (C₁-C₅) que está mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, -NR⁹R¹⁰, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;
- 20 • alquenilo (C₃-C₅);
- alquenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- alquinilo (C₃-C₅);
- 25 • cicloalquilo (C₃-C₆) que está no sustituido, mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con metilo; mono-sustituido con oxo; mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido; o
- heterociclilo que está opcionalmente mono-sustituido con oxo;

R⁹ representa alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ representa difenilmetilo opcionalmente sustituido;

30 n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

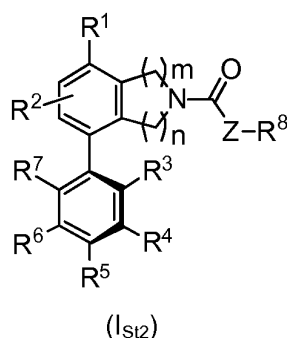
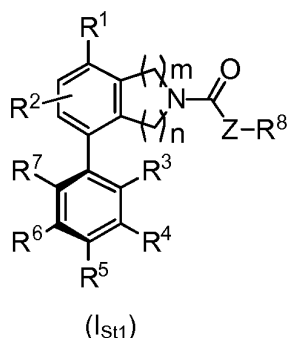
Z representa -NH-, -O- o un enlace;

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

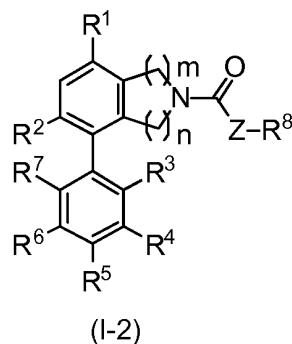
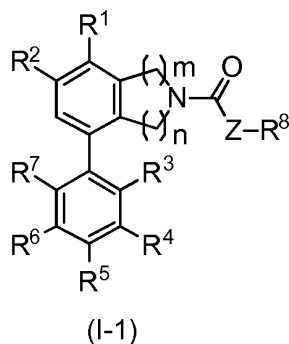
35 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los sustituyentes en un doble enlace pueden presentarse en la configuración (Z) o (E), a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de fórmula (I) por lo

tanto pueden presentarse como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de manera conocida por el experto en la materia.

Cabe destacar que los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse como atropisómeros, es decir, pueden tener la conformación representada en la fórmula (I_{St1}) o como se representa en la fórmula (I_{St2}). Los atropisómeros pueden tener una barrera rotacional suficientemente alta para ser estable respecto de la conformación, a una temperatura de alrededor de t.a. En tal caso, las mezclas de atropisómeros pueden separarse en isómeros individuales. Debe entenderse que la fórmula (I) comprende mezclas de atropisómeros (especialmente, racematos) al igual que atropisómeros separados de fórmula (I_{St1}) y de fórmula (I_{St2}). En una realización, los compuestos de fórmula (I) son aquirales o bien se presentan como mezclas de atropisómeros. En otra realización los compuestos de fórmula (I) son aquirales o bien atropisómeros de fórmula (I_{St1}). Aun en otra realización los compuestos de fórmula (I) son aquirales o bien son atropisómeros de fórmula (I_{St2}).



En la presente solicitud de patente, pueden usarse enlaces variablemente unidos para los sustituyentes o grupos. En tal caso, se tiene el propósito de que el sustituyente o grupo se una a cualquiera de los átomos ligados por el enlace en el cual el enlace variablemente unido está trazado. Por ejemplo, la fórmula (I) contempla las siguientes dos fórmulas:



Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención (excepto para los compuestos de fórmula I_P que tienen sus propias definiciones), y tienen el propósito de aplicarse de manera uniforme a través de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición contraria expresamente expuesta proporcione una definición más amplia o más estrecha. Es bien entendido que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el respectivo término independientemente de cualquier definición o definición preferida (o en combinación con ellas) de cualquiera o de la totalidad de los otros términos que se definen en esta solicitud.

El término “alquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno a cinco átomos de carbono. El término “alquilo (C_x-C_y)” (siendo x e y un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₅) contiene de uno a cinco átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo (C₁-C₅) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *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 y 2,2-dimetil-prop-1-ilo. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “R¹” represente “alquilo (C₁-C₄)” el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se definen anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

En el caso de que “R⁷” represente “alquilo (C₁-C₄)” el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo, *n*-propilo e *iso*-propilo.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₂-C₅)”, el término significa grupos alquilo (C₂-C₅) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *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 y 2,2-dimetil-prop-1-ilo. Se prefieren etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, 2-metil-but-1-ilo, 3-metil-but-1-ilo y 2,2-dimetil-prop-1-ilo.

En el caso de que "**R**⁸" represente alquilo (C₁-C₅) mono- o di-sustituido el término "alquilo (C₁-C₅)" significa grupos alquilo (C₁-C₅) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *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 y 2,2-dimetil-prop-1-ilo. Se prefieren metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo e *iso*-butilo.

En el caso de que "**R**⁹" represente "alquilo (C₁-C₄)", el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

En el caso de que "alquilo (C₁-C₄)" sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término "alquilo (C₁-C₄)" significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo.

El término "carboxi-(C_x-C_y) alquilo" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Por ejemplo un grupo carboxi-alquilo (C₁-C₃) contiene en el grupo alquilo de uno a tres átomos de carbono donde un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Los ejemplos representativos de grupos carboxi-alquilo (C₁-C₃) incluyen carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo, 2-carboxi-etilo, 1-carboxi-propilo, 2-carboxi-propilo y 3-carboxi-propilo. Se prefieren carboxi-metilo y 1-carboxi-etilo.

El término "(C_x-C_y) fluoroalquilo" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado por fluoro. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno a nueve átomos de hidrógeno se ha reemplazado por fluoro.

En el caso de que "**R**¹" represente "fluoroalquilo (C₁-C₄)" el término significa un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de tales grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoretilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere trifluorometilo.

En el caso de que "**R**⁷" represente "fluoroalquilo (C₁-C₄)", el término significa un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de tales grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoretilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere trifluorometilo.

En el caso de que "fluoroalquilo (C₁-C₄)" sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término "fluoroalquilo (C₁-C₄)" significa grupos fluoroalquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoretilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere trifluorometilo.

El término "(C_x-C_y) alqueno" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alqueno (C₂-C₃) contiene de dos a tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno (C₂-C₃) incluyen etenilo y propenilo. Se prefiere etenilo. El grupo alqueno (C₂-C₃) está sustituido como se define de manera explícita. Un grupo alqueno (C₃-C₅) contiene de tres a cinco átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alqueno (C₃-C₅) incluyen propenilo, butenilo y pentenilo. Se prefieren 3-metil-2-butenilo y 3-metil-3-butenilo.

El término "(C_x-C_y) alquino" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquino de cadena lineal o ramificada, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquino (C₃-C₅) contiene de tres a cinco átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquino (C₃-C₅) incluyen propinilo, butinilo y pentinilo. Se prefiere 3-butinilo.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C₁-C₄) 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.

En el caso de que "**R**¹" represente "alcoxi (C₁-C₄)", el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**³" represente "alcoxi (C₁-C₄)", el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**⁴" represente "alcoxi (C₁-C₄)", el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**⁵" represente "alcoxi (C₁-C₄)", el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que “R⁶” represente “alcoxi (C₁-C₄)”, el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que “R⁷” represente “alcoxi (C₁-C₄)”, el término significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *iso*-butoxi y *terc*-butoxi.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₁-C₅) que está sustituido con alcoxi (C₁-C₄)”, el término “alcoxi (C₁-C₄)” significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que “alcoxi (C₁-C₄)” sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término “alcoxi (C₁-C₄)” significa grupos alcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

El término “arilalcoxi (C₁-C₂)” se refiere a un grupo alcoxi (C₁-C₂) como se define anteriormente en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo como se define a continuación. Los ejemplos de grupos arilalcoxi (C₁-C₂) son aril-metoxi, 1-aril-etoxi y 2-aril-etoxi. Se prefiere aril-metoxi.

El término “carboxi-(C_x-C_y) alcoxi” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono, en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Por ejemplo, un grupo carboxi-alcoxi (C₁-C₃) contiene en el grupo alcoxi de uno a tres átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Los ejemplos representativos de grupos carboxi-alcoxi (C₁-C₃) incluyen carboxi-metoxi, 1-carboxi-etoxi, 2-carboxi-etoxi, 1-carboxi-propoxi, 2-carboxi-propoxi y 3-carboxi-propoxi. Se prefiere carboxi-metoxi.

El término “(C_x-C_y) fluoroalcoxi” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado por fluoro. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno a nueve átomos de hidrógeno se ha reemplazado por fluoro.

En el caso de que “R⁷” represente “fluoroalcoxi (C₁-C₄)”, el término significa un grupo fluoroalcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de tales grupos son difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

En el caso de que “fluoroalcoxi (C₁-C₄)” sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término “fluoroalcoxi (C₁-C₄)” significa grupos fluoroalcoxi (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere trifluorometoxi.

El término “alquilsulfonilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S(O)₂- en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente, que está unido al resto de la molécula por medio del átomo de azufre. El término “alquilsulfonilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo (C₁-C₄) 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.

En el caso de que “R¹” represente “alquilsulfonilo (C₁-C₄)”, el término significa grupos alquilsulfonilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Se prefiere metilsulfonilo.

En el caso de que “R⁷” represente “alquilsulfonilo (C₁-C₄)”, el término significa grupos alquilsulfonilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de dichos grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Se prefiere metilsulfonilo.

El término “di-[alquil (C₁-C₂)]-amino” se refiere a un grupo amino que está sustituido con dos grupos alquilo (C₁-C₂) como se define anteriormente, en el que los dos grupos alquilo (C₁-C₂) pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos di-[alquil (C₁-C₂)]-amino incluyen dimetilamino, metil-etil-amino y dietilamino. Se prefiere dimetilamino.

El término “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

En el caso de que “R¹” represente “halógeno”, el término significa fluoro, cloro o bromo; y preferentemente, fluoro o cloro.

En el caso de que “R²” represente “halógeno” el término significa fluoro o cloro y preferentemente, fluoro.

En el caso de que “R³” represente “halógeno”, el término significa fluoro o cloro y preferentemente, fluoro.

En el caso de que “R⁴” represente “halógeno”, el término significa fluoro o cloro y preferentemente, cloro.

En el caso de que “R⁵” represente “halógeno”, el término significa fluoro o cloro y preferentemente, fluoro.

En el caso de que “R⁶” represente “halógeno”, el término significa fluoro, cloro o bromo; y preferentemente, fluoro o cloro.

En el caso de que “R⁷” represente “halógeno”, el término significa fluoro, cloro o bromo; y preferentemente, fluoro o cloro.

En el caso de que “halógeno” sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C_1-C_2), el término significa fluoro, cloro, bromo o yodo; y preferentemente, fluoro o cloro.

El término “oxo” significa un átomo de oxígeno que está unido a un átomo de carbono por medio de un doble enlace.

5 El término “cicloalquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene tres a seis átomos de carbono. El término “cicloalquilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) contiene de tres a seis átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo que contiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono puede estar anillado de manera opcional a un anillo benceno o un anillo piridina, en el que el anillo benceno está opcionalmente mono-sustituido con metoxi. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C_3-C_6) son ciclopropilo, 10 ciclobutilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo. El grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido, como se define de manera explícita.

15 En el caso de que “ R^8 ” represente “alquilo (C_1-C_5) que está sustituido con cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido” el término “cicloalquilo (C_3-C_6)” significa cicloalquilo (C_3-C_6) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo. Los grupos cicloalquilo (C_3-C_6) están no sustituidos o mono-sustituido con alquilo (C_1-C_4); alcoxi (C_1-C_4); hidroxilo; o fenilo que está no sustituido o mono-sustituido con halógeno (en especial, fluoro). Los ejemplos preferidos de grupos cicloalquilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituidos son ciclopropilo, 1-fenil-ciclopropilo, 1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropilo, 1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropilo, ciclopentilo, indan-1-ilo, indan-2-ilo, ciclohexilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1-metil-1,2,3,4-tetrahidronaft-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilo.

20 En el caso de que “ R^8 ” represente “cicloalquilo (C_3-C_6)”, el término significa grupos cicloalquilo (C_3-C_6) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de dichos grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, que se encuentra en la parte aromática no sustituido o mono-sustituido con metoxi. Se prefiere ciclopropilo. Los grupos cicloalquilo (C_3-C_6) pueden estar no sustituidos o sustituidos, como se define de manera explícita.

30 El término “carboxi-ciclopropilo” se refiere a un grupo ciclopropilo en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por $-COOH$. Los ejemplos de grupos carboxi-ciclopropilo incluyen 1-carboxi-ciclopropilo y 2-carboxi-ciclopropilo. Se prefiere 1-carboxi-ciclopropilo.

El término “cicloalquilmetoxi (C_3-C_6)” se refiere a un grupo metoxi en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo (C_3-C_6) como se define anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquilmetoxi (C_3-C_6) son ciclopropil-metoxi, ciclobutil-metoxi, ciclopentil-metoxi y ciclohexil-metoxi. Se prefiere ciclopropil-metoxi.

El término “cicloalquiloxi (C_3-C_6)” se refiere a un grupo cicloalquilo (C_3-C_6)-O- en el que el grupo cicloalquilo (C_3-C_6) es como se define anteriormente. Los ejemplos de grupos cicloalquiloxi (C_3-C_6) son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. Se prefiere ciclopropiloxi.

40 El término “arilo”, usado solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. Un grupo “arilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilo como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

45 En el caso de que “ R^8 ” represente “alquilo (C_1-C_5) que está sustituido con arilo opcionalmente sustituido”, el término “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos mencionados anteriormente, en los que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), fluoroalquilo (C_1-C_4) y fluoroalcoxi (C_1-C_4). Se prefieren los grupos fenilo en los que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4) y alcoxi (C_1-C_4).

50 Los ejemplos de tales grupos arilo opcionalmente sustituidos son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-fluoro-5-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo y 2-metoxi-fenilo. En una realización preferida, en el caso de que **Z** represente **-NH-**, el término “arilo opcionalmente sustituido”, preferentemente, significa un grupo fenilo que está no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona de halógeno o alcoxi (C_1-C_4). En otra realización preferida, en el caso de que **Z** represente **-O-**, el término “arilo opcionalmente sustituido”, preferentemente, significa un grupo fenilo que está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido, en el que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4) (y preferentemente, un grupo fenilo que está no sustituido o mono- o di-sustituido con halógeno). Aun en otra realización preferida, en el caso de que **Z** represente un enlace, el término “arilo opcionalmente sustituido” significa un grupo fenilo, en el que tal grupo, independientemente, está no sustituido, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) y fluoroalquilo (C_1-C_4) (y preferentemente, un grupo fenilo, en el que tal grupo está no sustituido o mono-sustituido con halógeno, alquilo (C_1-

C₄) o alcoxi (C₁-C₄)).

En el caso de que “R⁸” represente “alqueno (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido”, el término “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos mencionados anteriormente, en los que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Un ejemplo de tal grupo arilo es fenilo.

En el caso de que “R⁸” represente “cicloalquilo (C₃-C₆) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido”, el término “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos mencionados anteriormente, en los que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Se prefiere un grupo fenilo que está no sustituido, mono- o di-sustituido, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos arilo opcionalmente sustituido son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-metoxi-fenil y 2-trifluormetil-fenilo.

La frase “difenilmetilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo metilo que está sustituido con dos grupos fenilo, en el que tales grupos fenilo, independientemente, están no sustituidos o mono-sustituidos con halógeno. Un ejemplo es 1-(4-cloro-fenil)-1-fenil-metilo.

El término “ariloxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo aril-O- en el que el grupo arilo es como se define anteriormente. Un grupo “ariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo ariloxi como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₁-C₅) que está sustituido con ariloxi opcionalmente sustituido”, el término “ariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo feniloxi o naftiloxi, cuyos grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Se prefiere un grupo feniloxi que está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Los ejemplos de tales grupos ariloxi opcionalmente sustituidos son fenoxi y 4-fluoro-fenoxi.

La frase “arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalcoxi (C₁-C₂) como se define anteriormente, en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₁-C₅) que está sustituido con arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido” el término “arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido” significa los grupos mencionados anteriormente, en el que el término “arilo” significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Los grupos arilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Un grupo arilo preferido es un grupo fenilo que está no sustituido o mono-sustituido con halógeno. Un ejemplo de tal grupo arilo es 2-cloro-fenilo.

El término “heteroarilo”, usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Se prefiere un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, y de manera opcional, un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales 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, bencimidazolilo, 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. Un grupo “heteroarilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilo como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₁-C₅) que está sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido”, el término “heteroarilo” significa los grupos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son tiazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, indolilo, indazolilo y benzisoxazolilo. Un ejemplo preferido, en el caso de que Z represente -N-, es piridilo (en especial, piridin-2-ilo). Los ejemplos preferidos, en el caso de que Z represente -O-, son tiazolilo (en especial, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-5-ilo), piridilo (en especial, piridin-2-ilo), pirimidilo (en especial, pirimidin-5-ilo) y pirazinilo (en especial, pirazin-2-ilo). Los ejemplos preferidos, en el caso de que Z represente un enlace, son tiazolilo (en especial, tiazol-2-ilo), piridilo (en especial, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo), pirimidilo (en especial, pirimidin-2-ilo), pirazinilo (en especial, pirazin-2-ilo), indolilo (en especial, indol-1-ilo y indol-3-ilo), indazolilo (en especial, indazol-1-ilo e indazol-3-ilo) y benzisoxazolilo (en especial, bencisoxazol-3-ilo). Los grupos heteroarilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los grupos heteroarilo independientemente, están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos son tiazol-2-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 1-

metil-pirazol-5-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 3-metoxi-piridin-2-ilo, 6-metoxi-piridin-2-ilo, 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 3-metil-indol-1-ilo, 1-metil-indol-3-ilo, 2-metil-indol-3-ilo, 5-metoxi-indol-3-ilo, indazol-1-ilo, 3-metil-indazol-1-ilo, 5-fluoro-indazol-1-ilo, indazol-3-ilo, bencisoxazol-3-ilo y 5-metoxi-bencisoxazol-3-ilo. En el caso de que “R⁸” represente “alquenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido”, el término “heteroarilo” significa los grupos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son tiazolilo (en especial, tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo y pirazol-5-ilo), piridilo (en especial, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo) y benzotiazolilo (en especial, benzotiazol-2-ilo). Los grupos heteroarilo independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Los grupos preferidos heteroarilo, independientemente, están no sustituidos, mono- o di-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos son 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo y benzotiazol-2-ilo.

En el caso de que “R⁸” represente “cicloalquilo (C₃-C₆) que está mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido”, el término “heteroarilo” significa los grupos mencionados anteriormente. Un ejemplo preferido de tal grupo heteroarilo es piridilo (en especial, piridin-2-ilo). Los grupos heteroarilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Un grupo preferido heteroarilo está no sustituido. Un ejemplo de tal grupo heteroarilo opcionalmente sustituido es piridin-2-ilo.

El término “heteroariloxi”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroaril-O- en los que el grupo heteroarilo es como se define anteriormente. Un grupo “heteroariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroariloxi como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₁-C₅) que está sustituido con heteroariloxi opcionalmente sustituido”, el término “heteroariloxi opcionalmente sustituido” significa los grupos mencionados anteriormente. Se prefieren grupos heteroariloxi monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen en el resto heteroarilo 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroariloxi 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 (en especial, piridin-3-iloxi). Los grupos heteroariloxi, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Un grupo preferido heteroarilo está no sustituido. Un ejemplo de tal grupo heteroariloxi opcionalmente sustituido es piridin-3-iloxi.

El término “heterociclilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado de 5 a 7 miembros de anillo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que se entiende que un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede presentarse en una forma oxidada, es decir, como un sulfoxido o un sulfonilo. Un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente anillado a un anillo benceno o a un anillo piridina, en el que el anillo benceno está opcionalmente mono-sustituido con fluoro. Un grupo “heterociclilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heterociclilo como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “R⁸” represente “heterociclilo”, el término significa los grupos mencionados anteriormente. Se prefieren grupos heterociclilo con 5 o 6 miembros de anillo que contienen 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno (preferido), que están anillados a un anillo benceno. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidro-isobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzooxazinilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzodioxinilo y 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo. Los ejemplos preferidos son cromanilo (en especial, croman-2-ilo, croman-3-ilo y croman-4-il) e isocromanilo (en especial, isocroman-1-ilo e isocroman-3-ilo). Los grupos heterociclilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, oxo y alquilo (C₁-C₄). Los grupos preferidos heterociclilo están no sustituidos. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo opcionalmente sustituido son croman-2-ilo, croman-3-ilo, croman-4-ilo, isocroman-1-ilo e isocroman-3-ilo.

En el caso de que “R⁸” represente “alquilo (C₁-C₅) que está sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido”, el término “heterociclilo” significa los grupos mencionados anteriormente. Se prefieren grupos heterociclilo con 5 o 6 miembros de anillo que contienen 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, que están anillados a un anillo benceno o a un anillo piridina, en el que el anillo benceno está opcionalmente mono-sustituido con fluoro. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, cromanilo, isocromanilo, dihidrobenzooxazinilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidrobenzodioxinilo y 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo. Los ejemplos preferidos son tetrahidrofuranilo (tetrahidrofuran-2-ilo), indolinilo (en especial, indolin-1-ilo), dihidrobenzofuranilo (en especial, dihidrobenzofuran-3-ilo), dihidroisobenzofuranilo (en especial, dihidroisobenzofuran-1-ilo), cromanilo (en especial, croman-3-ilo y croman-4-ilo), isocromanilo (en especial,

isocroman-1-ilo e isocroman-4-ilo), tetrahydroquinolinilo (en especial, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo), tetrahydroisoquinolinilo (en especial, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilo) y 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridinilo (en especial, 3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-ilo). Los grupos heterociclilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, oxo y alquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heterociclilo opcionalmente sustituidos son tetrahydrofuran-2-ilo, indolin-1-ilo, dihydrobenzofuran-3-ilo, dihydroisobenzofuran-1-ilo, croman-3-ilo, croman-4-ilo, 6-fluoro-croman-4-ilo, 7-fluoro-croman-4-ilo, 8-fluoro-croman-4-ilo, 2,2-dimetil-croman-4-ilo, isocroman-1-ilo, isocroman-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo, 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-ilo y 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-ilo.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de fórmula I_P, y tienen la intención de aplicarse a tales compuestos, a menos que una definición contraria expresamente establecida proporcione una definición más amplia o más estrecha.

El término “alquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno a cinco átomos de carbono. El término “(C_x-C_y) alquilo” (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo (C₁-C₄) incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos representativos de grupos alquilo (C₂-C₅) incluyen etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *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 y 2,2-dimetil-prop-1-ilo. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido, como se define de manera explícita.

En el caso de que “R¹” represente “alquilo (C₁-C₄)”, el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo, y el más preferido es metilo.

En el caso de que “R²” represente “alquilo (C₁-C₄)”, el término significa grupos alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo, y el más preferido es metilo.

En el caso de que “R³” represente “alquilo (C₂-C₅)”, el término significa grupos alquilo (C₂-C₅) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *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 y 2,2-dimetil-prop-1-ilo. Se prefieren etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo y 2,2-dimetil-prop-1-ilo.

En el caso de que “R⁴” represente alquilo (C₁-C₄) mono- o di-sustituido, el término “alquilo (C₁-C₄)” significa alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y *sec*-butilo; con mayor preferencia, metilo y etilo. El grupo alquilo (C₁-C₄) está sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “alquilo (C₁-C₄)” es un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término “alquilo (C₁-C₄)” significa alquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo; el más preferido es metilo.

El término “carboxi-(C_x-C_y)alquilo” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene x a y átomos de carbono en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Por ejemplo, un grupo carboxi-alquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono, en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Los ejemplos representativos de grupos carboxi-alquilo (C₁-C₃) incluyen carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo, 2-carboxi-etilo, 1-carboxi-propilo, 2-carboxi-propilo y 3-carboxi-propilo. Se prefieren carboxi-metilo y 1-carboxi-etilo, y el más preferido es carboxi-metilo.

El término “fluoroalquilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono donde uno o más (y posiblemente todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado por fluro. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en el que uno a nueve átomos de hidrógeno se ha reemplazado por fluro.

En el caso de que “R¹” represente “fluoroalquilo (C₁-C₄)”, el término significa un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoretilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere trifluorometilo.

En el caso de que “R²” represente “fluoroalquilo (C₁-C₄)”, el término significa un grupo fluoroalquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoretilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere trifluorometilo.

En el caso de que “fluoroalquilo (C₁-C₄)” sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término “fluoroalquilo (C₁-C₄)” significa fluoroalquilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son difluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoretilo y 2,2,2-trifluoretilo. Se prefiere trifluorometilo.

El término “alquenilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada alquenilo que contiene dos a tres átomos de carbono. El término “alquenilo (C_x-C_y)” (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquenilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo (C₂-C₃) contiene de dos a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquenilo (C₂-C₃) incluyen etenilo y propenilo. Se prefiere etenilo. El grupo alquenilo (C₂-C₃) está sustituido como se

define de manera explícita.

El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente. El término "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene 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.

En el caso de que "**R**¹" represente "alcoxi (C_1-C_4)", el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**³" represente "alcoxi (C_1-C_4)", el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**⁴" represente "alcoxi (C_1-C_4)", el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**⁵" represente "alcoxi (C_1-C_4)", el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**⁶" represente "alcoxi (C_1-C_4)", el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

En el caso de que "**R**⁷" represente "alcoxi (C_1-C_4)", el término significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi e *iso*-butoxi. Se prefieren aún más metoxi, etoxi y *n*-propoxi, y con mayor preferencia, metoxi.

En el caso de que "**R**⁸" represente "alquilo (C_1-C_4) que está sustituido con alcoxi (C_1-C_4)", el término "alcoxi (C_1-C_4)" significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefieren metoxi y etoxi, con mayor preferencia, etoxi.

En el caso de que "alcoxi (C_1-C_4)" sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C_1-C_2), el término "alcoxi (C_1-C_4)" significa grupos alcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi.

El término "arilalcoxi (C_1-C_2)" se refiere a un grupo alcoxi (C_1-C_2) como se define anteriormente en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo arilo como se define a continuación. Los ejemplos de grupos arilalcoxi (C_1-C_2) son aril-metoxi, 1-aril-etoxi y 2-aril-etoxi. Se prefiere aril-metoxi.

El término "carboxialcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono, en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Por ejemplo, un grupo carboxi-alcoxi (C_1-C_3) contiene de uno a tres átomos de carbono, en el cual un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por -COOH. Los ejemplos representativos de grupos carboxi-alcoxi (C_1-C_3) incluyen carboxi-metoxi, 1-carboxi-etoxi, 2-carboxi-etoxi, 1-carboxi-propoxi, 2-carboxi-propoxi y 3-carboxi-propoxi. Se prefieren carboxi-metoxi y 3-carboxi-propoxi, y con mayor preferencia, carboxi-metoxi.

El término "fluoroalcoxi (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono donde uno o más (y posiblemente, todos) los átomos de hidrógeno se han reemplazado por fluoro. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_4) contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en el que uno a nueve átomos de hidrógeno se ha reemplazado por fluoro.

En el caso de que "**R**⁷" represente "fluoroalcoxi (C_1-C_4)", el término significa un grupo fluoroalcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere trifluorometoxi.

En el caso de que "fluoroalcoxi (C_1-C_4)" sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C_3-C_6), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C_1-C_2), el término "fluoroalcoxi (C_1-C_4)" significa grupos fluoroalcoxi (C_1-C_4) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefiere trifluorometoxi.

El término "alquilsulfonilo (C_1-C_4)", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-S(O)₂- en el que el grupo alquilo es como se define anteriormente, que está unido al resto de la molécula por medio del átomo de azufre. El término "alquilsulfonilo (C_x-C_y)" (siendo x e y cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilsulfonilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilsulfonilo (C_1-C_4) 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.

En el caso de que "**R**¹" represente "alquilsulfonilo (C_1-C_4)", el término significa grupos alquilsulfonilo (C_1-C_4) como se

define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Se prefiere metilsulfonilo.

En el caso de que “**R**” represente “alquilsulfonilo (C₁-C₄)”, el término significa grupos alquilsulfonilo (C₁-C₄) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *iso*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo. Se prefieren metilsulfonilo y etilsulfonilo; el más preferido es metilsulfonilo.

El término “halógeno” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

En el caso de que “**R**¹” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro, cloro o bromo; más preferentemente, fluoro o cloro; y más preferentemente fluoro.

En el caso de que “**R**²” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro o cloro, más preferentemente, fluoro.

En el caso de que “**R**³” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro o cloro, y más preferentemente, fluoro.

En el caso de que “**R**⁴” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro o cloro, y más preferentemente, cloro.

En el caso de que “**R**⁵” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro o cloro, y más preferentemente, fluoro.

En el caso de que “**R**⁶” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro, cloro o bromo; más preferentemente, fluoro o cloro; y más preferentemente, fluoro.

En el caso de que “**R**⁷” represente “halógeno”, el término significa, preferentemente, fluoro, cloro o bromo; más preferentemente, fluoro o cloro; y más preferentemente, cloro.

En el caso de que “halógeno” sea un sustituyente para un grupo cicloalquilo (C₃-C₆), un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un ariloxi, un heteroariloxi o un arilalcoxi (C₁-C₂), el término significa fluoro, cloro, bromo o yodo; preferentemente, fluoro o cloro; y más preferentemente, fluoro.

El término “oxo” significa un átomo de oxígeno que está unido a un átomo de carbono a través de un doble enlace.

El término “cicloalquilo”, usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo que contiene tres a seis átomos de carbono. El término “(C_x-C_y) cicloalquilo” (siendo x e y cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se define anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C₃-C₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo que contiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono puede estar anillado de manera opcional a un anillo benceno. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃-C₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido, como se define de manera explícita.

En el caso de que “**R**⁸” represente “alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido”, el término “cicloalquilo (C₃-C₆)” significa cicloalquilo (C₃-C₆) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Se prefieren indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; más preferentemente, indanilo y ciclohexilo; y con mayor preferencia, indanilo (en especial, indan-2-ilo). Los grupos cicloalquilo (C₃-C₆) están no sustituidos o mono-sustituidos con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o hidroxilo (preferentemente, hidroxilo).

En el caso de que “**R**⁸” represente “cicloalquilo (C₃-C₆)”, el término significa grupos cicloalquilo (C₃-C₆) como se define anteriormente. Los ejemplos de tales grupos son ciclopropilo, ciclobutilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, ciclopentilo, indanilo, ciclohexilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Se prefieren ciclopropilo, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trienilo, indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; se prefieren más ciclopropilo, indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo; y con mayor preferencia, ciclopropilo. Los grupos cicloalquilo (C₃-C₆) pueden estar no sustituidos o sustituidos, como se define de manera explícita.

El término “arilo”, usado solo o en cualquier combinación, significa un grupo fenilo o un grupo naftilo. Se prefiere un grupo fenilo. Un grupo “arilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilo como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que “**R**⁸” represente “alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con arilo opcionalmente sustituido”, la frase “arilo opcionalmente sustituido” significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente fenilo), en el que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos o mono-sustituidos), en el que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fluoroalcoxi (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Más preferentemente, los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno y alcoxi (C₁-C₄), y más preferentemente, de halógeno. Los ejemplos de tales grupos arilo opcionalmente sustituido son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo y 2-metoxi-fenilo. En una realización preferida, en el caso de que **Z** represente **-NH-**, el término “arilo opcionalmente sustituido” preferentemente significa un grupo fenilo que está no sustituido o mono-sustituido, en el que el sustituyente se selecciona de halógeno o alcoxi (C₁-C₄) (especialmente, de fluoro, cloro o metoxi). En otra realización preferida, en el caso de que **Z** represente **-O-**, el término “arilo opcionalmente sustituido” preferentemente significa un grupo fenilo que está no sustituido, mono-, di- o tri-sustituido (preferentemente, no sustituido, mono- o di-sustituido), en el que los sustituyentes,

independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), y preferentemente, de halógeno (en especial, fluoro). Aun en otra realización preferida, en el caso de que **Z** represente un enlace, el término "arilo opcionalmente sustituido" significa un grupo fenilo, en el que tal grupo, independientemente, está no sustituido, mono- o di-sustituido (preferentemente no sustituido o mono-sustituido), en el que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), y preferentemente, de halógeno y alquilo (C₁-C₄) (en especial, de fluoro, cloro y metilo).

En el caso de que "**R**⁸" represente "alquenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido", la frase "arilo opcionalmente sustituido" significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente, fenilo), en el que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos o mono-sustituidos y más preferentemente, no sustituidos), en el que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄). Un ejemplo de tal grupo arilo opcionalmente sustituido es fenilo.

En el caso de que "**R**⁸" represente "cicloalquilo (C₃-C₆) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido", la frase "arilo opcionalmente sustituido" significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente, fenilo), en los que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos o mono-sustituidos), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos arilo opcionalmente sustituido son fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 4-metoxi-fenil y 2-trifluormetil-fenilo (y en especial, fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo y 2-trifluormetil-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 define anteriormente. Un grupo "ariloxi opcionalmente sustituido" significa un grupo ariloxi como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que "**R**⁸" represente "alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con ariloxi opcionalmente sustituido", la frase "ariloxi opcionalmente sustituido" significa los grupos mencionados anteriormente (preferentemente, fenoxi), en los que tales grupos, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos o mono-sustituidos, y más preferentemente, mono-sustituidos), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno (en especial, fluoro). Los ejemplos de tales grupos ariloxi opcionalmente sustituido son fenoxi y 4-fluoro-fenoxi.

La frase "arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo arilalcoxi (C₁-C₂) como se define anteriormente en el que el grupo arilo está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que "**R**⁸" represente "alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido", la frase "arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido" significa los grupos mencionados anteriormente, en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o un grupo naftilo (preferentemente, un grupo fenilo). Los grupos arilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos o mono-sustituidos, y más preferentemente, mono-sustituidos), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente de halógeno (especialmente, cloro). Un ejemplo de tal grupo arilo es 2-cloro-fenilo.

El término "heteroarilo", usado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico 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 independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales 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, bencimidazolilo, 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. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son tiazolilo (en especial, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-5-ilo), piridilo (en especial, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (en especial, pirimidin-2-ilo y pirimidin-5-ilo), indolilo (en especial, indol-1-ilo e indol-3-ilo), indazolilo (en especial, indazol-1-ilo e indazol-3-ilo), benzisoxazolilo (en especial, bencisoxazol-3-ilo) y benzotiazolilo (en especial, benzotiazol-2-ilo). Un grupo "heteroarilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroarilo como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que "**R**⁸" represente "alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido", el término "heteroarilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son tiazolilo (en especial, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-5-ilo), piridilo (en especial, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (en especial, pirimidin-2-ilo y pirimidin-5-ilo), indolilo (en especial, indol-

1-ilo e indol-3-ilo), indazolilo (en especial, indazol-1-ilo e indazol-3-ilo) y benzisoxazolilo (en especial, bencisoxazol-3-ilo). Los ejemplos más preferidos son tiazolilo (en especial, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-5-ilo), indolilo (en especial, indol-1-ilo e indol-3-ilo) e indazolilo (en especial, indazol-1-ilo e indazol-3-ilo). Los ejemplos preferidos, en el caso de que **X** represente **-O-**, son tiazolilo (en especial, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-5-ilo) y pirimidilo (en especial, pirimidin-5-ilo). Los ejemplos preferidos, en el caso de que **X** represente un enlace, son piridilo (en especial, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidilo (en especial, pirimidin-2-ilo), indolilo (en especial, indol-1-ilo e indol-3-ilo), indazolilo (en especial, indazol-1-ilo e indazol-3-ilo) y benzisoxazolilo (en especial, bencisoxazol-3-ilo); más preferentemente, en el caso de que **X** represente un enlace, son indolilo (en especial, indol-1-ilo e indol-3-ilo) e indazolilo (en especial, indazol-1-ilo e indazol-3-ilo). Los grupos heteroarilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos o mono-sustituido), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄). Más preferentemente, los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos son 2-metil-tiazol-4-ilo (preferido), 2-metil-tiazol-5-ilo (preferido), 4-metil-tiazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-5-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-5-ilo (preferido), piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, 3-metil-indol-1-ilo, 1-metil-indol-3-ilo (preferido), 2-metil-indol-3-ilo (preferido), 5-metoxi-indol-3-ilo, indazol-1-ilo, 3-metil-indazol-1-ilo, 5-fluoro-indazol-1-ilo (preferido), indazol-3-ilo, bencisoxazol-3-ilo y 5-metoxi-bencisoxazol-3-ilo.

En el caso de que "**R**" represente "alquenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido", el término "heteroarilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de tales grupos heteroarilo son tiazolilo (en especial, tiazol-5-ilo), pirazolilo (en especial, pirazol-5-ilo), piridilo (en especial, piridin-3-ilo) y benzotiazolilo (en especial, benzotiazol-2-ilo). Un ejemplo de mayor preferencia es benzotiazolilo (en especial, benzotiazol-2-ilo). Los grupos heteroarilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos son 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-5-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxi-piridin-3-ilo y benzotiazol-2-ilo (preferido).

El término "heteroariloxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el grupo heteroarilo es como se define anteriormente. Un grupo "heteroariloxi opcionalmente sustituido" significa un grupo heteroariloxi como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que "**R**" represente "alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con heteroariloxi opcionalmente sustituido", la frase "heteroariloxi opcionalmente sustituido" significa los grupos mencionados anteriormente. Se prefieren grupos heteroariloxi monocíclicos de 5 o 6 miembros que contienen, en el resto heteroarilo, 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 1 o 2 heteroátomos) seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroariloxi monocíclicos 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 (en especial, piridin-3-iloxi). Los grupos heteroariloxi, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄). Preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄). Un ejemplo de tal grupo heteroariloxi opcionalmente sustituido es piridin-3-iloxi.

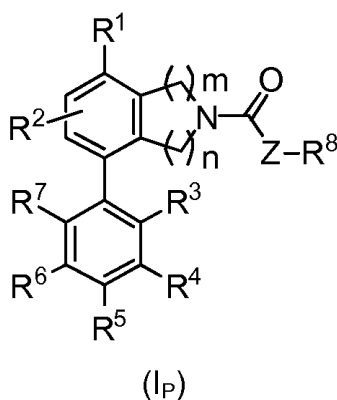
El término "heterociclilo", usado solo o en combinación, se refiere a un resto monocíclico saturado de 5 a 7 miembros de anillo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en los que se entiende que un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre. El átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede presentarse en una forma oxidada, es decir, como un sulfóxido o un sulfonilo. Un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente anillado a un anillo benceno. Un grupo "heterociclilo opcionalmente sustituido" significa un grupo heterociclilo como se define anteriormente que está no sustituido o sustituido como se define de manera explícita.

En el caso de que "**R**" represente "heterociclilo", el término significa los grupos mencionados anteriormente. Se prefieren grupos heterociclilo con 5 o 6 miembros de anillo que contienen 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno (preferido), que están anillados a un anillo benceno. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinoxalinilo, cromanilo, dihidrobenzooxazinilo, dihidrobenzotiazinilo y dihidrobenzodioxinilo. Un ejemplo preferido es cromanilo (en especial, croman-2-ilo y croman-3-ilo). Los grupos heterociclilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos), en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo y alquilo

(C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heterociclilo opcionalmente sustituidos son croman-2-ilo y croman-3-ilo.

En el caso de que "R⁸" represente "alquilo (C₁-C₄) que está sustituido con heterociclilo opcionalmente sustituido", el término "heterociclilo" significa los grupos mencionados anteriormente. Se prefieren grupos heterociclilo con 5 o 6 miembros de anillo que contienen 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno (preferido) y oxígeno, que están anillados a un anillo benceno. Los ejemplos de tales grupos heterociclilo son pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinoxalinilo, cromanilo, dihidrobenzooxazinilo, dihidrobenzotiazinilo y dihidrobenzodioxinilo. Los ejemplos preferidos son indolinilo (en especial, indolin-1-ilo) y tetrahydroquinolinilo (en especial, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo). Los grupos heterociclilo, independientemente, están no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos (preferentemente, no sustituidos, mono- o di-sustituidos, y más preferentemente, no sustituidos), en los que los sustituyentes, independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, oxo y alquilo (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos heterociclilo opcionalmente sustituidos son indolin-1-ilo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-ilo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), que son también compuestos de fórmula (I_P):



en la que

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), halógeno o ciano;

R² representa hidrógeno o halógeno;

uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃), y los otros dos representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

R⁶ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilometoxi, metoxi-etoxi, fluoroalquilo (C₁-C₄), fluoroalcoxi (C₁-C₄), halógeno o alquilsulfonilo (C₁-C₄);

o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;

R⁸ representa

- alquilo (C₂-C₅);
- alquilo (C₁-C₄) que está mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alcoxi (C₁-C₄), oxo, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;
- alqueno (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- cicloalquilo (C₃-C₆) que está no sustituido, mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con metilo; mono-sustituido con oxo; o mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; o
- heterociclilo que está opcionalmente mono-sustituido con oxo;

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

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

5 3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, halógeno o ciano;

R² representa hidrógeno o halógeno;

10 uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃), otro

uno de R³, R⁴ y R⁵ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno y el tercero de R³, R⁴ y R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno, metoxi o halógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno o metilsulfonilo;

o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;

15 R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

20 • alquilenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

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

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

25 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 una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que

R¹ representa hidrógeno o halógeno;

R² representa hidrógeno o halógeno (preferentemente hidrógeno o fluoro);

30 uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo o carboxi-metoxi), y los otros dos representan hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno, metoxi o halógeno (preferentemente, hidrógeno, fluoro o cloro);

R⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno o metilsulfonilo (preferentemente, hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno);

35 R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido; o

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

n representa 1 o 2;

40 m representa 1 o 2; y

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

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

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

R¹ representa hidrógeno, fluoro, cloro o ciano;

45 R² representa hidrógeno o fluoro;

uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo o carboxi-metoxi y los otros dos representan hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno;

R⁷ representa alcoxi (C₁-C₄), ciclopropil-metoxi, ciclopropiloxi, metoxi-etoxi o fluoroalcoxi (C₁-C₄);

50 R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido; o

55 • ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; o mono-sustituido con heteroarilo opcionalmente sustituido;

n representa 1;

m representa 1 o 2; y

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

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 la realización 1), en la que

R¹ representa fluoro;

R², R³ y R⁶ representan hidrógeno;

uno de R⁴ y R⁵ representa carboxi-metilo, y el otro representa hidrógeno;

R⁷ representa metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropil-metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi;

R⁸ representa un grupo metilo, etilo o *n*-propilo, cuyos grupos están independientemente mono-sustituídos con:

- fenilo, en el que el fenilo está no sustituido o mono-sustituido con fluoro, cloro o metoxi; o
- piridin-2-ilo, en el que el piridin-2-ilo está no sustituido, mono-sustituido con metilo, o di-sustituido con metilo y fluoro;

n representa 1;

m representa 2; y

Z representa -O- o un enlace;

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

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

R¹ representa hidrógeno o halógeno (preferentemente, hidrógeno o fluoro);

R² representa hidrógeno;

R³ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo, carboxi-metoxi o carboxi-propoxi);

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno o halógeno (preferentemente, fluoro o cloro);

R⁷ representa hidrógeno o metoxi (en especial, hidrógeno);

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) (preferentemente, metilo) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

n representa 1;

m representa 2; y

Z representa -NH-, -O- o un enlace (preferentemente -O-);

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), en la que

R¹ representa fluoro;

R², R⁴ y R⁶ representan hidrógeno;

R³ representa hidrógeno o alcoxi (C₁-C₄);

R⁵ representa carboxi-metilo o 1-carboxi-etilo;

R⁷ representa alcoxi (C₁-C₄) o fluoroalcoxi (C₁-C₄);

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido; o
- ciclopropilo que está mono-sustituido con fenilo o piridilo;

n representa 1;

m representa 2; y

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

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) o 2), en la que

R¹ representa hidrógeno o halógeno;

R² representa hidrógeno o fluoro (preferentemente, hidrógeno);

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo o carboxi-metoxi);

R⁶ representa hidrógeno o halógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno (preferentemente, hidrógeno, metoxi o halógeno);

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido; o
- ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

n representa 1 o 2 (preferentemente 1);

5 m representa 1 o 2 (preferentemente 2); y

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

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 una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que

10 R¹ representa hidrógeno o halógeno (preferentemente fluoro);

R² representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno;

R⁴ representa hidrógeno;

15 R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente carboxi-metilo o carboxi-metoxi);

R⁶ representa hidrógeno, fluoro o cloro (preferentemente, hidrógeno o cloro);

R⁷ representa hidrógeno, metoxi o halógeno (preferentemente, hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro);

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) (preferentemente, metilo) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

n representa 1;

20 m representa 2; y

Z representa -O- o un enlace (preferentemente, -O-);

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 una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que

25 R¹ representa fluoro;

R², R³, R⁴ y R⁶ representan hidrógeno;

R⁵ representa carboxi-metilo o 1-carboxi-etilo;

R⁷ representa metoxi, etoxi, isopropoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi;

30 R⁸ representa un grupo metilo, etilo o *n*-propilo, en el que tales grupos, independientemente, están mono-sustituidos con:

- fenilo, en el que el fenilo está no sustituido, mono-sustituido con fluoro, cloro, metilo o metoxi, di-sustituido con fluoro, o di-sustituido con fluoro y cloro; o
- piridin-2-ilo, en el que el piridin-2-ilo está no sustituido, mono-sustituido con metilo, o di-sustituido con metilo y fluoro;

35 n representa 1;

m representa 2; y

Z representa -O- o un enlace;

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

40 R¹ representa hidrógeno, fluoro, cloro o ciano;

R² representa hidrógeno o fluoro;

R³ representa hidrógeno o fluoro;

R⁴ representa carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo, carboxi-ciclopropilo o carboxi-metoxi;

R⁵ representa hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro;

45 R⁶ representa hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropil-metoxi, ciclopropiloxi, metoxi-etoxi, dimetilamino, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, fluoro, cloro o metil-sulfonilo;

o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;

50 R⁸ representa

- *n*-butilo, *iso*-butilo, 2-metil-but-1-ilo y 3-metil-but-1-ilo;
- alquilo (C₁-C₅) que está mono-sustituido con hidroxilo, metoxi, etoxi, cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;
- 3-metil-2-butenilo y 3-metil-3-butenilo;
- etenilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- 3-butinlio; o
- ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

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

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

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), halógeno o ciano;

R² representa hidrógeno o halógeno;

R³ representa hidrógeno o halógeno;

R⁴ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃);

R⁵ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

R⁶ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilometoxi, metoxi-etoxi, fluoroalquilo (C₁-C₄), fluoroalcoxi (C₁-C₄), halógeno o alquilsulfonilo (C₁-C₄);

o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

- alquenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

- cicloalquilo (C₃-C₆) que está no sustituido, mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con metilo; mono-sustituido con oxo; o mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; o

- heterociclilo;

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

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 una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en la que

R¹ representa hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, halógeno o ciano (preferentemente, hidrógeno, fluoro o cloro);

R² representa hidrógeno o fluoro;

R³ representa hidrógeno o fluoro;

R⁴ representa carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo o carboxi-metoxi;

R⁵ representa hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro;

R⁶ representa hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro;

R⁷ representa hidrógeno, metilo, alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilometoxi, metoxi-etoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluoro, cloro o metilsulfonilo;

o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

- alquenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

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

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

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) o 2), en la que
 R¹ representa fluoro, cloro o ciano;
 R², R³, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno;
 R⁴ representa carboxi-metilo o 1-carboxi-etilo;
 R⁷ representa metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropil-metoxi, metoxi-etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi;
 R⁸ representa un grupo metilo, etilo o *n*-propilo, en el que tales grupos, independientemente, están mono-sustituídos con:
- fenilo, en el que el fenilo está no sustituido, mono-sustituido con fluoro, cloro o metoxi, di-sustituido con fluoro, o di-sustituido con fluoro y cloro; o
 - piridin-2-ilo, en el que el piridin-2-ilo está no sustituido, mono-sustituido con metilo, o di-sustituido con metilo y fluoro;
- n* representa 1;
m representa 2; y
 Z representa -O- o un enlace;
 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), 2), 13 o 14), en la que
 R¹ representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, halógeno o ciano;
 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 5), 7), 9), 10) o 12) a 14), en la que
 R¹ representa hidrógeno, fluoro o cloro;
 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 15), en la que
 R¹ representa fluoro;
 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 13) o 16) a 18), en la que
 R² representa hidrógeno o fluoro;
 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 18), en la que
 R² representa hidrógeno;
 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) a 20), en la que:
 uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo o 1-carboxi-etilo, y más preferentemente, carboxi-metilo);
 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 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
 R⁴ representa carboxi-metilo;
 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) a 20), en la que
 R⁵ representa carboxi-metilo;
 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) a 20), en la que
 uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metoxi o 3-carboxi-propoxi, y más preferentemente, carboxi-metoxi);
 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

- 25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 20), en la que:
R⁴ representa carboxi-metoxi;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 5 26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7), 9), 10), 12) a 14) o 16) a 20), en la que
uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo o carboxi-metoxi;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 10 27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 16) a 20), en la que
R³ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo, carboxi-metoxi o 3-carboxi-propoxi);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 15 28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 16) a 20), en la que
R⁴ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo o carboxi-metoxi);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 20 29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5) o 16) a 20), en la que
R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) (preferentemente, carboxi-metilo o carboxi-metoxi, y más preferentemente, carboxi-metilo);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 25 30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 29), en la que
uno o dos de R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 30 31) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 13) o 16) a 30), en la que
uno de R³, R⁴ y R⁵ representa alcoxi (C₁-C₄) o halógeno (preferentemente, metoxi, fluoro o cloro);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 35 32) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 13) o 16) a 31), en la que
R⁶ representa hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro (y preferentemente, metoxi);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 40 33) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), en la que
R⁶ representa hidrógeno;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 45 34) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 13) o 16) a 33), en la que
R⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno o metilsulfonilo;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 50 35) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8), 12) a 14) o 16) a 33), en la que
R⁷ representa alcoxi (C₁-C₄) o trifluorometoxi (preferentemente, metoxi, *iso*-propoxi o trifluorometoxi);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 55 36) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 9), 12) a 14) o 16) a 33), en la que
R⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno (preferentemente, hidrógeno, metoxi, fluoro o cloro);
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.
- 37) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 7), 9), 10), 12) a 14) o 16) a 22), en la que
R⁷ 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), 2), 13) o 16) a 37), en la que:

Z representa -NH- y R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) (preferentemente, alquilo (C₁-C₂)) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; o

Z representa -O- y R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) (preferentemente, metilo) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

Z representa un enlace y R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

- alqueno (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

- cicloalquilo (C₃-C₆) que está no sustituido o mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido;

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 3), 5), 9), 12) a 14) o 16) a 37), en la que

Z representa -O- y R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) (preferentemente, metilo) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; o

Z representa un enlace y R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o aril-metoxi 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.

40) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 13), 14) o 16) a 37), en la que

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con cicloalquilo (C₅-C₆) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

- alqueno (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo 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.

41) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 9), 12) a 14) o 16) a 37), en la que

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o arilalcoxi (C₁-C₂) 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.

42) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 9), 12) a 14) o 16) a 37), en la que

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo 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.

43) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 8), 9), 12) a 14) o 16) a 39), en la que

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente, mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido); y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

5 44) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 9), 12) a 14) o 16) a 37), en la que

R⁸ representa ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo opcionalmente sustituido; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

10 45) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), 5), 8), 12) a 14) o 16) a 37), en la que

R⁸ representa metilo que está mono-sustituido con un grupo 2,3-dihidrobenzofuranilo, un cromanilo o un isocromanilo, en la que tales grupos se presentan en la porción aromática opcionalmente mono-sustituidos con fluoro, y en la porción no aromática, opcionalmente di-sustituidos con metilo; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

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

n representa 1; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

20 47) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), 9), 12) a 14) o 16) a 45), en la que

n representa 2; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

25 48) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 9), 12) a 14) o 16) a 47), en la que

m representa 1; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

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

m representa 2; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

35 50) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7) a 9), 12) a 14), 16) a 38) o 40) a 49), en la que

Z representa -NH- o -O-; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

40 51) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 49), en la que

Z representa -O- o un enlace; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

45 52) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7) a 9), 12) a 14), 16) a 38) o 40) a 49), en la que

Z representa -NH-; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

50 53) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 49), en la que

Z representa -O-; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

55 54) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 49), en la que

Z representa un enlace; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos.

50 55) Los compuestos preferidos de fórmula (I) como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;

ácido (3-{2-[*trans*-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;

- ácido (3-{2-[*trans*-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{2-[*trans*-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- 5 ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-o-tolil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 10 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluormetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 15 éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 20 éster bencílico del ácido 6-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-9-fluoro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 4-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metansulfonil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 25 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 30 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluorometoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil)-acético;
- 35 ácido {4-cloro-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metansulfonil-fenil)-acético;
- 40 éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 45 ácido {3-[6-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[7-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[9-fluoro-3-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- 50 ácido {3-[7-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5,7-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-3-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 55 éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- 60 ácido {3-[2-(2-etoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(2-*terc*-butoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- 65 ácido {3-[5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;

- acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-(2-ciclopropanocarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 5 acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 10 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 15 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 20 acético;
 ácido {3-[2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-
 metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-
 metoxi-fenil}-acético;
 25 ácido {3-[5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-
 metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-
 fenil}-acético;
 30 ácido {3-[5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-
 metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-
 metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-[(1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 35 acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 40 ácido {3-[5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 45 ácido {3-[5-cloro-2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 50 ácido {3-[5-fluoro-2-[(1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-(2-ciclopropanocarbonil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-metoxi-3-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-
 acético;
 55 ácido {3-[5,6-difluoro-2-[(1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-
 fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(E)-(3-fenil-acriloil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(E)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 60 ácido {3-[2-(E)-3-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-acriloil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[2-(E)-3-benzotiazol-2-il-acriloil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(E)-3-piridin-3-il-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 65 ácido {3-[2-(E)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-acriloil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-
 fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;

- ácido {3-[5-fluoro-2-(3-pirimidin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[*trans*-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 5 ácido {3-[5-fluoro-2-[*trans*-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-[3-(4-cloro-fenil)-3-fenil-propionil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-[*trans*-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 10 ácido {3-[8-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[8-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 15 ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(3,3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[8-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 20 ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 25 ácido {3-[5-fluoro-2-(indano-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(croman-3-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 30 ácido {3-[2-(croman-2-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-triene-7-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 35 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-oxo-4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido 2-[3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-propiónico;
 ácido {3-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 40 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-oxo-indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1H-indazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 45 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(2-ciclohexil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(3,3-dimetil-butiril)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 50 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 55 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 éster 3-fluoro-bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 4-fluoro-bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 60 éster 2-fluoro-bencilico del ácido 8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 65 éster isopropílico de ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencilico del ácido 8-(3-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

- éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2,3-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-metil-tiazol-4-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster pirimidin-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etil del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 5-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluorometoxi-fenoxi}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenoxi}-acético;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(6-carboximetil-benzo[1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(7-carboximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenoxi}-acético;
 ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (4-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético;

acético;

ácido {4-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;

ácido {4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;

ácido {4-[2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;

5 ácido {4-[5-fluoro-2-(3-*o*-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;

éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropilometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

10 éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isobutoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y éster bencilico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

o sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;

15 debe entenderse para cualquiera de los compuestos listados anteriormente, que un centro estereogénico, que no está específicamente asignado, puede presentarse en la configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*), y que un enlace doble, que no está específicamente asignado, puede presentarse en la configuración (*E*) o (*Z*); en especial, debe entenderse para cualquier compuesto listado anteriormente, que puede separarse en atropisómeros, que el compuesto puede ser un respectivo atropisómero de fórmula (*I*_{St1}), un respectivo atropisómero de fórmula (*I*_{St2}) o cualquier mezcla de los mismos.

20 56) Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

ácido {4-[2-((*S*)-2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;

ácido {4-[2-((*R*)-2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;

25 ácido 8-[4-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, bencil éster;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*S*)-3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*R*)-3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((*S*)-2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((*R*)-2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

30 ácido {3-[2-(2-[(*S*)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;

ácido {3-[2-(2-[(*R*)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*S*)-2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*R*)-2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

35 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(*S*)-3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(*R*)-3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*S*)-2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*R*)-2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

40 éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencilico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencilico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

45 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((1*R*,2*R*)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((*R*)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

50 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;

ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;

ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

55 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((1*R*,2*R*)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

60 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((*R*)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;

ácido {4-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;

ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;

- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 5 ácido (3-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 10 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(6-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(3-ciclopropil-butiril)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(8-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 15 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 20 ácido [3-(5-fluoro-2-[2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(2-[[4-(cloro-fenil)-fenil-metil]-metil-amino]-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 25 ácido {3-[2-(2-ciclopropil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-hidroxi-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 30 ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 35 ácido {3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-metil-3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 40 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-4-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 45 ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(croman-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(isocroman-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 50 ácido {3-[5-fluoro-2-(isocroman-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético;
 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético;
 55 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 60 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-pirazin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-tiazol-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (3-[2-[2-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil)-acético;
 65 ácido [4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;

- acético;
- ácido [4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido {3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
- ácido [3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido [3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {4-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(*trans*-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (4-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil)-acético;
- ácido {4-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (3-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;

- fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-2-il-acriloil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 5 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(E)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-2-il-acriloil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[(E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 10 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acriloil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 15 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido [4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 20 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 25 ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 30 ácido {4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 35 ácido {3-[2-(2-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 éster (R)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 40 éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 45 éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 50 éster 3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster ciclopropilometílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 55 éster fenetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster (R)-2-fenil-propílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 3-metil-but-2-enílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 60 éster butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-metoxi-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 65 éster 3-metil-but-3-enílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster 2-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

	éster but-3-inílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 3-hidroxi-3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
5	éster 3-metoxi-3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster tetrahydro-furan-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster (R)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
10	éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
15	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
20	éster ciclopropilometílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
25	éster 3-metil-butílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
30	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
35	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
40	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
45	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
50	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
55	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster bencílico del ácido 8-[4-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
60	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-difluorometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
	éster bencílico del ácido 8-[5-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
65	éster bencílico del ácido 8-[5-(1-carboxi-propoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(2-*tert*-Butoxi-5-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-dimetilamino-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-[4-(1-carboxi-etil)-2-etoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
ácido [3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
ácido {4-(2-fluoro-etoxi)-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {4-*tert*-butoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido 1-[3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-ciclopropanocarbonílico;
éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {4-etoxi-3-(5-fluoro-2-fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil}-acético;
ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {3-[2-(2-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
ácido {4-etoxi-3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-(5-fluoro-2-fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil}-acético;
ácido {4-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
ácido {4-(2-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-etoxi-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-(5-fluoro-2-propilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil}-acético;
ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético; y
ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
o sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos;
debe entenderse para cualquiera de los compuestos listados anteriormente, que un centro estereogénico,
que no está específicamente asignado, puede presentarse en la configuración absoluta (*R*) o absoluta (*S*), y
que un enlace doble, que no está específicamente asignado, puede presentarse en la configuración (*E*) o (*Z*);
en especial, debe entenderse para cualquier compuesto listado anteriormente, que puede separarse en atropisómeros, que el compuesto puede ser un respectivo atropisómero de fórmula (*I*_{ST1}), un respectivo atropisómero de fórmula (*I*_{ST2}) o cualquier mezcla de los mismos.

Se entiende bien que la invención, que solamente se define por las reivindicaciones adjuntas, se refiere a compuestos de acuerdo con la realización 1); o de acuerdo con la realización 1) limitada por las características de una realización dependiente de la realización 1); o de acuerdo con la realización 1) limitada por los rasgos de una cascada de realizaciones dependientes, por ejemplo, en forma de la "realización 9) dependiente de la realización 2) dependiente de la realización 1)". En el caso de una realización dependiente de más de una realización, se entiende que cada combinación se describe de manera específica. Además, en el caso de que una realización sea dependiente de más de una realización, y una o más de tales realizaciones son en sí mismas dependientes de una o más realizaciones adicionales, se entiende que cada combinación es específicamente descrita si puede obtenerse con respecto a las dependencias proporcionadas y múltiples dependencias. En especial, las realizaciones resultantes de las cascadas de más de tres realizaciones dependientes entre sí pueden interpretarse bajo la observación de las dependencias proporcionadas y múltiples dependencias, y por lo tanto, tienen el propósito de ser específicamente descritas. Los ejemplos representativos de realizaciones que son posibles sobre la base de las dependencias de las realizaciones 1) a 56) como se describen anteriormente, y que por lo tanto, tienen la intención de ser específicamente descritas en forma individualizada son:

1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 6+1, 7+1, 7+2+1, 8+1, 9+1, 9+2+1, 10+1, 10+2+1, 11+1, 11+2+1, 12+1, 13+1, 13+2+1, 14+1, 14+2+1, 15+1, 15+2+1, 16+1, 16+2+1, 17+1, 17+2+1, 17+14+1, 17+14+2+1, 18+1, 18+2+1, 18+3+1, 18+3+2+1, 18+4+1, 18+4+2+1, 18+5+1, 18+9+1, 18+9+2+1, 18+10+1, 18+10+2+1, 18+12+1, 18+13+1, 18+13+2+1, 18+14+1, 18+14+2+1, 18+15+1, 18+15+2+1, 19+1, 20+1, 20+2+1, 20+14+1, 20+14+2+1, 20+18+1, 20+18+2+1, 20+18+3+1, 20+18+3+2+1, 20+18+4+1, 20+18+4+2+1, 20+18+5+1, 20+18+9+1, 20+18+9+2+1, 20+18+10+1, 20+18+10+2+1, 20+18+12+1, 20+18+13+1, 20+18+13+2+1, 20+18+14+1, 20+18+14+2+1, 20+18+15+1, 20+18+15+2+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+3+2+1, 21+4+1, 21+4+2+1, 21+5+1, 22+1, 22+2+1, 22+3+1, 22+3+2+1, 22+4+1, 22+4+2+1, 22+5+1, 22+6+1, 22+12+1, 22+13+1, 22+13+2+1, 22+14+1, 22+14+2+1, 22+15+1, 22+15+2+1, 22+18+1, 22+18+2+1, 22+18+3+1, 22+18+3+2+1, 22+18+4+1, 22+18+4+2+1, 22+18+5+1, 22+18+9+1, 22+18+9+2+1, 22+18+10+1, 22+18+10+2+1, 22+18+12+1, 22+18+13+1, 22+18+13+2+1, 22+18+14+1, 22+18+14+2+1, 22+18+15+1, 22+18+15+2+1, 22+20+1, 22+20+2+1, 22+20+14+1, 22+20+14+2+1, 22+20+18+1, 22+20+18+2+1, 22+20+18+3+1, 22+20+18+3+2+1, 22+20+18+4+1, 22+20+18+4+2+1, 22+20+18+5+1, 22+20+18+9+1, 22+20+18+9+2+1, 22+20+18+10+1, 22+20+18+10+2+1, 22+20+18+12+1, 22+20+18+13+1, 22+20+18+13+2+1, 22+20+18+14+1, 22+20+18+14+2+1, 22+20+18+15+1, 22+20+18+15+2+1, 23+1, 23+2+1, 23+3+1, 23+3+2+1, 23+4+1, 23+4+2+1, 23+5+1, 23+6+1, 23+8+1, 23+9+1, 23+9+2+1, 23+10+1, 23+10+2+1, 23+11+1, 23+11+2+1, 23+18+1, 23+18+2+1, 23+18+3+1, 23+18+3+2+1, 23+18+4+1, 23+18+4+2+1, 23+18+5+1, 23+18+9+1, 23+18+9+2+1, 23+18+10+1, 23+18+10+2+1, 23+18+12+1, 23+18+13+1, 23+18+13+2+1, 23+18+14+1, 23+18+14+2+1, 23+18+15+1, 23+18+15+2+1, 23+20+1, 23+20+2+1, 23+20+14+1, 23+20+14+2+1, 23+20+18+1, 23+20+18+2+1, 23+20+18+3+1, 23+20+18+3+2+1, 23+20+18+4+1, 23+20+18+4+2+1, 23+20+18+5+1, 23+20+18+9+1, 23+20+18+9+2+1, 23+20+18+10+1, 23+20+18+10+2+1, 23+20+18+12+1, 23+20+18+13+1, 23+20+18+13+2+1, 23+20+18+14+1, 23+20+18+14+2+1, 23+20+18+15+1, 23+20+18+15+2+1, 24+1, 24+2+1, 24+3+1, 24+3+2+1, 24+4+1, 24+4+2+1, 24+5+1, 25+1, 25+2+1, 25+3+1, 25+3+2+1, 25+4+1, 25+4+2+1, 25+5+1, 25+12+1, 25+13+1, 25+13+2+1, 25+14+1, 25+14+2+1, 26+1, 27+1, 28+1, 28+2+1, 28+3+1, 28+3+2+1, 28+4+1, 28+4+2+1, 28+5+1, 29+1, 29+2+1, 29+3+1, 29+3+2+1, 29+4+1, 29+4+2+1, 29+5+1, 30+1, 31+1, 32+1, 33+1, 33+2+1, 33+3+1, 33+3+2+1, 33+4+1, 33+4+2+1, 33+9+1, 33+9+2+1, 33+10+1, 33+10+2+1, 33+11+1, 33+11+2+1, 33+12+1, 33+13+1, 33+13+2+1, 33+14+1, 33+14+2+1, 33+20+1, 33+20+2+1, 33+20+14+1, 33+20+14+2+1, 33+20+18+1, 33+20+18+2+1, 33+20+18+3+1, 33+20+18+3+2+1, 33+20+18+4+1, 33+20+18+4+2+1, 33+20+18+5+1, 33+20+18+9+1, 33+20+18+9+2+1, 33+20+18+10+1, 33+20+18+10+2+1, 33+20+18+12+1, 33+20+18+13+1, 33+20+18+13+2+1, 33+20+18+14+1, 33+20+18+14+2+1, 33+20+18+15+1, 33+20+18+15+2+1, 34+1, 35+33+1, 35+33+2+1, 35+33+3+1, 35+33+3+2+1, 35+33+4+1, 35+33+4+2+1, 35+33+9+1, 35+33+9+2+1, 35+33+10+1, 35+33+10+2+1, 35+33+11+1, 35+33+11+2+1, 35+33+12+1, 35+33+13+1, 35+33+13+2+1, 35+33+14+1, 35+33+14+2+1, 35+33+20+1, 35+33+20+2+1, 35+33+20+14+1, 35+33+20+14+2+1, 35+33+20+18+1, 35+33+20+18+2+1, 35+33+20+18+3+1, 35+33+20+18+3+2+1, 35+33+20+18+4+1, 35+33+20+18+4+2+1, 35+33+20+18+5+1, 35+33+20+18+9+1, 35+33+20+18+9+2+1, 35+33+20+18+10+1, 35+33+20+18+10+2+1, 35+33+20+18+12+1, 35+33+20+18+13+1, 35+33+20+18+13+2+1, 35+33+20+18+14+1, 35+33+20+18+14+2+1, 35+33+20+18+15+1, 35+33+20+18+15+2+1, 36+1, 37+1, 38+1, 39+1, 39+2+1, 39+3+1, 39+3+2+1, 39+5+1, 39+9+1, 39+9+2+1, 39+12+1, 39+13+1, 39+13+2+1, 39+14+1, 39+14+2+1, 39+35+33+1, 39+35+33+2+1, 39+35+33+3+1, 39+35+33+3+2+1, 39+35+33+4+1, 39+35+33+4+2+1, 39+35+33+9+1, 39+35+33+9+2+1, 39+35+33+10+1, 39+35+33+10+2+1, 39+35+33+11+1, 39+35+33+11+2+1, 39+35+33+12+1, 39+35+33+13+1, 39+35+33+13+2+1, 39+35+33+14+1, 39+35+33+14+2+1, 39+35+33+20+1, 39+35+33+20+2+1, 39+35+33+20+14+1, 39+35+33+20+14+2+1, 39+35+33+20+18+1, 39+35+33+20+18+2+1, 39+35+33+20+18+3+1, 39+35+33+20+18+3+2+1, 39+35+33+20+18+4+1, 39+35+33+20+18+4+2+1, 39+35+33+20+18+5+1, 39+35+33+20+18+9+1, 39+35+33+20+18+9+2+1, 39+35+33+20+18+10+1, 39+35+33+20+18+10+2+1, 39+35+33+20+18+12+1, 39+35+33+20+18+13+1, 39+35+33+20+18+13+2+1, 39+35+33+20+18+14+1, 39+35+33+20+18+14+2+1, 39+35+33+20+18+15+1, 39+35+33+20+18+15+2+1, 40+1, 41+1, 42+1, 43+1, 43+2+1, 43+3+1, 43+3+2+1, 43+4+1, 43+4+2+1, 43+5+1, 43+8+1, 43+9+1, 43+9+2+1, 43+12+1, 43+13+1, 43+13+2+1, 43+14+1, 43+14+2+1, 43+35+33+1, 43+35+33+2+1, 43+35+33+3+1, 43+35+33+3+2+1, 43+35+33+4+1, 43+35+33+4+2+1, 43+35+33+9+1, 43+35+33+9+2+1, 43+35+33+10+1, 43+35+33+10+2+1, 43+35+33+11+1, 43+35+33+11+2+1, 43+35+33+12+1, 43+35+33+13+1, 43+35+33+13+2+1, 43+35+33+14+1, 43+35+33+14+2+1, 43+35+33+20+1, 43+35+33+20+2+1, 43+35+33+20+14+1, 43+35+33+20+14+2+1, 43+35+33+20+18+1, 43+35+33+20+18+2+1, 43+35+33+20+18+3+1, 43+35+33+20+18+3+2+1, 43+35+33+20+18+4+1, 43+35+33+20+18+4+2+1, 43+35+33+20+18+5+1, 43+35+33+20+18+9+1, 43+35+33+20+18+9+2+1, 43+35+33+20+18+10+1, 43+35+33+20+18+10+2+1, 43+35+33+20+18+12+1, 43+35+33+20+18+13+1, 43+35+33+20+18+13+2+1, 43+35+33+20+18+14+1, 43+35+33+20+18+14+2+1, 43+35+33+20+18+15+1, 43+35+33+20+18+15+2+1, 44+1, 44+2+1, 44+3+1, 44+3+2+1, 44+4+1, 44+4+2+1, 44+5+1, 44+9+1, 44+9+2+1, 44+12+1, 44+13+1, 44+13+2+1, 44+14+1, 44+14+2+1, 45+1, 45+2+1, 45+3+1, 45+3+2+1, 45+5+1, 45+8+1, 45+12+1, 45+13+1, 45+13+2+1, 45+14+1, 45+14+2+1, 45+35+33+1, 45+35+33+2+1, 45+35+33+3+1, 45+35+33+3+2+1, 45+35+33+4+1, 45+35+33+4+2+1, 45+35+33+9+1, 45+35+33+9+2+1, 45+35+33+10+1, 45+35+33+10+2+1, 45+35+33+11+1, 45+35+33+11+2+1, 45+35+33+12+1, 45+35+33+13+1, 45+35+33+13+2+1, 45+35+33+14+1, 45+35+33+14+2+1, 45+35+33+20+1, 45+35+33+20+2+1, 45+35+33+20+14+1, 45+35+33+20+14+2+1, 45+35+33+20+18+1, 45+35+33+20+18+2+1, 45+35+33+20+18+3+1, 45+35+33+20+18+3+2+1, 45+35+33+20+18+4+1, 45+35+33+20+18+4+2+1, 45+35+33+20+18+5+1, 45+35+33+20+18+9+1, 45+35+33+20+18+9+2+1, 45+35+33+20+18+10+1, 45+35+33+20+18+10+2+1,

45+35+33+20+18+12+1, 45+35+33+ 20+18+13+1, 45+35+33+20+18+13+2+1, 45+35+33+20+18+14+1,
 45+35+33+20+18+ 14+2+1, 45+35+33+20+18+15+1, 45+35+33+20+18+15+2+1, 46+1, 47+1, 48+1, 49+1, 50+1,
 51+1, 51+2+1, 51+3+1, 51+3+2+1, 51+4+1, 51+4+2+1, 51+5+1, 51+7+1, 51+7+2+1, 51+8+1, 51+9+1,
 51+9+2+1, 51+12+1, 51+13+1, 51+13+2+1, 51+14+1, 51+14+2+1, 52+1, 53+1, 53+2+1, 53+3+1, 53+3+2+1,
 5 53+4+1, 53+4+2+1, 53+5+1, 53+6+1, 53+7+1, 53+7+2+1, 53+8+1, 53+9+1, 53+9+2+1, 53+10+1, 53+10+2+1,
 53+11+1, 53+11+2+1, 53+12+1, 53+13+1, 53+13+2+1, 53+14+1, 53+14+2+1, 53+15+1, 53+15+2+1, 53+22+1,
 53+22+2+1, 53+22+3+1, 53+22+3+2+1, 53+22+4+1, 53+22+4+2+1, 53+22+5+1, 53+22+6+1, 53+22+12+1,
 53+22+13+1, 53+22+13+2+1, 53+22+14+1, 53+22+14+2+1, 53+22+15+1, 53+22+15+2+1, 53+22+18+1,
 53+22+18+2+1, 53+22+18+3+1, 53+22+18+3+2+1, 53+22+18+4+1, 53+22+18+4+2+1, 53+22+18+5+1,
 10 53+22+18+9+1, 53+22+18+9+2+1, 53+22+18+10+1, 53+22+18+10+2+1, 53+22+18+12+1, 53+22+18+ 13+1,
 53+22+18+13+2+1, 53+22+18+14+1, 53+22+18+14+2+1, 53+22+18+15+1, 53+22+18+15+2+1, 53+22+20+1,
 53+22+20+2+1, 53+22+20+14+1, 53+22+20+14+2+1, 53+22+20+18+1, 53+22+20+18+2+1, 53+22+20+18+3+1,
 53+22+20+18+3+2+1, 53+22+20+18+4+1, 53+22+20+18+4+2+1, 53+22+20+18+5+1, 53+22+20+18+9+1,
 53+22+20+18+2+1, 53+22+20+18+10+1, 53+22+20+18+10+2+1, 53+22+20+18+12+1, 53+22+20+18+13+1,
 15 53+22+20+18+13+2+1, 53+22+20+18+14+1, 53+22+20+18+14+2+1, 53+22+20+18+15+1,
 53+22+20+18+15+2+1, 53+23+1, 53+23+2+1, 53+23+3+1, 53+23+3+2+1, 53+23+4+1, 53+23+4+2+1,
 53+23+5+1, 53+23+6+1, 53+23+8+1, 53+23+9+1, 53+23+9+2+1, 53+23+10+1, 53+23+10+2+1, 53+23+11+1,
 53+23+11+2+1, 53+23+18+1, 53+23+18+2+1, 53+23+18+3+1, 53+23+18+3+2+1, 53+23+18+4+1,
 53+23+18+4+2+1, 53+23+18+5+1, 53+23+18+9+1, 53+23+18+9+2+1, 53+23+18+10+1, 53+23+18+10+2+1,
 20 53+23+18+12+1, 53+23+18+13+1, 53+23+18+13+2+1, 53+23+18+14+1, 53+23+18+14+2+1, 53+23+18+15+1,
 53+23+18+15+2+1, 53+23+20+1, 53+23+20+2+1, 53+23+20+14+1, 53+23+20+14+2+1, 53+23+20+18+1,
 53+23+20+18+2+1, 53+23+20+18+3+1, 53+23+20+18+3+2+1, 53+23+20+18+4+1, 53+23+20+18+4+2+1,
 53+23+20+18+5+1, 53+23+20+18+9+1, 53+23+20+18+9+2+1, 53+23+20+18+10+1, 53+23+20+18+10+2+1,
 53+23+20+18+12+1, 53+23+20+18+13+1,
 25 53+23+20+18+13+2+1, 53+23+20+18+14+1, 53+23+20+18+14+2+1, 53+23+20+18+15+1, 53+23+20+18+15+2+1,
 53+43+1, 53+43+2+1, 53+43+3+1, 53+43+3+2+1, 53+43+4+1, 53+43+4+2+1, 53+43+5+1, 53+43+8+1,
 53+43+9+1, 53+43+9+2+1, 53+43+12+1, 53+43+13+1, 53+43+13+2+1, 53+43+14+1, 53+43+14+2+1,
 53+43+35+33+1, 53+43+35+33+2+1, 53+43+35+33+3+1, 53+43+35+33+3+2+1, 53+43+35+33+4+1,
 53+43+35+33+4+2+1, 53+43+35+33+9+1, 53+43+35+33+9+2+1, 53+43+35+33+10+1, 53+43+35+33+10+2+1,
 30 53+43+35+33+11+1, 53+43+35+33+11+2+1, 53+43+35+33+12+1, 53+43+35+33+13+1, 53+43+35+33+13+2+1,
 53+43+35+33+14+1, 53+43+35+33+14+2+1, 53+43+35+33+20+1, 53+43+35+33+20+2+1,
 53+43+35+33+20+14+1, 53+43+35+33+20+ 14+2+1, 53+43+35+33+20+18+1, 53+43+35+33+20+18+2+1,
 53+43+35+33+20+18+3+1, 53+43+35+33+20+18+3+2+1, 53+43+35+33+20+18+4+1,
 53+43+35+33+20+18+4+2+1, 53+43+35+33+20+18+5+1, 53+43+35+33+20+18+9+1,
 35 53+43+35+33+20+18+9+2+1, 53+43+35+33+20+18+10+1, 53+43+35+33+20+18+10+2+1,
 53+43+35+33+20+18+12+1, 53+43+35+33+20+18+13+1, 53+43+35+33+20+18+13+2+1,
 53+43+35+33+20+18+14+1, 53+43+35+33+20+18+14+2+1,
 53+43+35+33+20+18+15+1, 53+43+35+33+20+18+15+ 2+1, 54+1, 54+2+1, 54+3+1, 54+3+2+1, 54+4+1,
 54+4+2+1, 54+5+1, 54+6+1, 54+7+1, 54+7+2+1, 54+8+1, 54+9+1, 54+9+2+1, 54+10+1, 54+10+2+1, 54+11+1,
 40 54+11+2+1, 54+12+1, 54+13+1, 54+13+2+1, 54+14+1, 54+14+2+1, 54+15+1, 54+15+2+1, 54+22+1,
 54+22+2+1, 54+22+3+1, 54+22+3+2+1, 54+22+4+1, 54+22+4+2+1, 54+22+5+1, 54+22+6+1, 54+22+12+1,
 54+22+13+1, 54+22+13+2+1, 54+22+14+1, 54+22+14+2+1, 54+22+15+1, 54+22+15+2+1, 54+22+18+1,
 54+22+18+2+1, 54+22+18+3+1, 54+22+18+3+2+1, 54+22+18+4+1, 54+22+18+4+2+1, 54+22+18+5+1,
 54+22+18+9+1, 54+22+18+9+2+1, 54+22+18+10+1, 54+22+18+10+2+1, 54+22+18+12+1, 54+22+18+ 13+1,
 45 54+22+18+13+2+1, 54+22+18+14+1, 54+22+18+14+2+1, 54+22+18+15+1, 54+22+18+15+2+1, 54+22+20+1,
 54+22+20+2+1, 54+22+20+14+1, 54+22+20+14+2+1, 54+22+20+18+1, 54+22+20+18+2+1, 54+22+20+18+3+1,
 54+22+20+18+3+2+1, 54+22+20+18+4+1, 54+22+20+18+4+2+1, 54+22+20+18+5+1, 54+22+20+18+9+1,
 54+22+20+18+9+2+1, 54+22+20+18+10+1, 54+22+20+18+10+2+1, 54+22+20+18+12+1,
 54+22+20+18+13+1, 54+22+20+18+13+2+1, 54+22+20+18+14+1, 54+22+20+18+14+2+1, 54+22+20+18+15+1,
 50 54+22+20+18+15+2+1, 54+23+1, 54+23+2+1, 54+23+3+1, 54+23+3+2+1, 54+23+4+1, 54+23+4+2+1,
 54+23+5+1, 54+23+6+1, 54+23+8+1, 54+23+9+1, 54+23+9+2+1, 54+23+10+1, 54+23+10+2+1, 54+23+11+1,
 54+23+11+2+1, 54+23+18+1, 54+23+18+2+1, 54+23+18+3+1, 54+23+18+3+2+1, 54+23+18+4+1,
 54+23+18+4+2+1, 54+23+18+5+1, 54+23+18+9+1, 54+23+18+9+2+1, 54+23+18+10+1, 54+23+18+10+2+1,
 54+23+18+12+1, 54+23+18+13+1, 54+23+18+13+2+1, 54+23+18+14+1, 54+23+18+14+2+1, 54+23+18+15+1,
 55 54+23+18+15+2+1, 54+23+20+1, 54+23+20+2+1, 54+23+20+14+1, 54+23+20+14+2+1, 54+23+20+18+1,
 54+23+20+18+ 2+1, 54+23+20+18+3+1, 54+23+20+18+3+2+1, 54+23+20+18+4+1, 54+23+20+18+4+2+1,
 54+23+20+18+5+1, 54+23+20+18+9+1, 54+23+20+18+9+2+1, 54+23+20+18+10+1,
 54+23+20+18+10+2+1, 54+23+20+18+12+1, 54+23+20+18+13+1, 54+23+20+18+13+2+1,
 54+23+20+18+14+1, 54+23+20+18+14+2+1, 54+23+20+18+15+1, 54+23+20+18+15+2+1, 54+43+1, 54+43+2+1,
 60 54+43+3+1, 54+43+3+2+1, 54+43+4+1, 54+43+4+2+1, 54+43+5+1, 54+43+8+1, 54+43+9+1, 54+43+9+2+1,
 54+43+12+1, 54+43+13+1, 54+43+13+2+1, 54+43+14+1, 54+43+14+2+1, 54+43+35+33+1, 54+43+35+33+2+1,
 54+43+35+33+3+1, 54+43+35+33+3+2+1, 54+43+35+33+4+1, 54+43+35+33+4+2+1, 54+43+35+33+9+1,
 54+43+35+33+9+2+1, 54+43+35+33+10+1, 54+43+35+33+10+2+1, 54+43+35+33+11+1,
 54+43+35+33+11+2+1, 54+43+35+33+12+1, 54+43+35+33+13+1, 54+43+35+33+13+2+1,
 65 54+43+35+33+14+1, 54+43+35+33+14+2+1, 54+43+35+33+20+1, 54+43+35+33+20+2+1,
 54+43+35+33+20+14+1, 54+43+35+33+20+14+2+1, 54+43+35+33+20+18+1, 54+43+35+

- 5 33+20+18+2+1, 54+43+35+33+20+18+3+1, 54+43+35+33+20+18+3+2+1, 54+43+35+33+ 20+18+4+1, 54+43+35+33+20+18+4+2+1, 54+43+35+33+20+18+5+1, 54+43+35+33+20+ 18+9+1, 54+43+35+33+20+18+9+2+1, 54+43+35+33+20+18+10+1, 54+43+35+33+20+ 18+10+2+1, 54+43+35+33+20+18+12+1, 54+43+35+33+20+18+13+1, 54+43+35+33+20+ 18+13+2+1, 54+43+35+33+20+18+14+1, 54+43+35+33+20+18+14+2+1, 54+43+35+33+ 20+18+15+1, 54+43+35+33+20+18+15+2+1, 54+44+1, 54+44+2+1, 54+44+3+1, 54+44+3+2+1, 54+44+4+1, 54+44+4+2+1, 54+44+5+1, 54+44+9+1, 54+44+9+2+1, 54+44+12+1, 54+44+13+1, 54+44+13+2+1, 54+44+14+1, 54+44+14+2+1, 54+45+1, 54+45+2+1, 54+45+3+1, 54+45+3+2+1, 54+45+5+1, 54+45+8+1, 54+45+12+1, 54+45+13+1, 54+45+13+2+1, 54+45+14+1, 54+45+14+2+1, 54+45+35+33+1, 54+45+35+33+2+1, 10 54+45+35+33+3+1, 54+45+35+33+3+2+1, 54+45+35+33+4+1, 54+45+35+33+4+2+1, 54+45+35+33+9+1, 54+45+35+33+9+2+1, 54+45+35+33+10+1, 54+45+35+33+10+2+1, 54+45+35+33+11+1, 54+45+35+33+11+2+1, 54+45+35+33+12+1, 54+45+35+33+13+1, 54+45+35+33+13+2+1, 54+45+35+33+14+1, 54+45+35+33+14+2+1, 54+45+35+33+20+1, 54+45+35+33+20+2+1, 54+45+35+33+20+14+1, 54+45+35+33+ 20+14+2+1, 54+45+35+33+20+18+1, 15 54+45+35+33+20+18+2+1, 54+45+35+33+20+18+ 3+1, 54+45+35+33+20+18+3+2+1, 54+45+35+33+20+18+4+1, 54+45+35+33+20+18+4+ 2+1, 54+45+35+33+20+18+5+1, 54+45+35+33+20+18+9+1, 54+45+35+33+20+18+9+2+1, 54+45+35+33+20+18+10+1, 54+45+35+33+20+18+10+2+1, 54+45+35+33+20+18+12+1, 54+45+35+33+20+18+13+1, 54+45+35+33+20+18+13+2+1, 54+45+35+33+20+18+14+1, 54+45+35+33+20+18+14+2+1, 54+45+35+33+20+18+15+1, 20 54+45+35+33+20+18+15+ 2+1, 55+1, 56+1;

en los que el listado anterior no debe ser interpretado como una limitación con respecto a otras realizaciones que también son posibles sobre la base de las dependencias de las realizaciones 1) a 56) como se describen anteriormente, y que también se proponen. En el listado anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente, mientras que el signo "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "9+2+1", por ejemplo, se refiere a la realización 9) dependiente de la realización 2) dependiente de la realización 1); es decir, la realización "9+2+1" corresponde a la realización 1) adicionalmente limitada por los rasgos de las realizaciones 2) y 9).

A menos que se establezca explícitamente lo contrario, los términos generales y nombres usados anteriormente en el presente documento y a continuación en el presente documento tienen preferentemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados: cuando se usa la forma plural para los compuestos, las sales, las composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, esta tiene la intención de significar además un solo compuesto, una sola sal, composición farmacéutica, enfermedad, o similares.

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de adición de base y/o ácido no tóxicos, inorgánicos u orgánicos. Puede hacerse 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 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades y trastornos alérgicos e inmunitarios crónicos y agudos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma severa, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insecto, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos, que comprenden vasculitis de los vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica (y sus subgrupos específicos de órganos), síndromes hipereosinófilos como neumonía eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis de reflujo, endocarditis eosinófila (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fasciitis eosinófila, foliculitis pustular eosinófila (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinófila (síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y síndrome de DRESS (exantema por fármacos, con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma severa, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insecto, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergia a alimentos, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria y eczema.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del 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 sus subgrupos específicos de órganos), síndromes hipereosinófilos como neumonía eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis de reflujo, endocarditis eosinófila (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fasciitis eosinófila, foliculitis pustular eosinófila (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE, por sus siglas en inglés), celulitis eosinófila (síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y síndrome de DRESS (exantema por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos).

En aun otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.

En una realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma severa y rinitis alérgica.

En otra realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de la esofagitis eosinófila.

Aun en otra realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse para la preparación de un medicamento, y son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de la dermatitis atópica.

La invención además se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), para la preparación de composiciones farmacéuticas para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

La presente invención se refiere además a sales farmacéuticamente aceptables y a composiciones farmacéuticas y formulaciones de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 56).

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 56) (o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) como el ingrediente activo, y en forma opcional, portadores, diluyentes y coadyuvantes.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (por ejemplo, en especial, oral) o parenteral (que incluye aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de manera conocida por el experto en la materia (véase, por ejemplo, la referencia de Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]), mediante la preparación de los compuestos de fórmula (I) descritos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma opcional, en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, como una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno mencionado en la presente solicitud, que comprende la administración a un sujeto, de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 56), o de una las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención además incluye compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial, marcados con ^2H (deuterio), en los que tales compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I), excepto que se han reemplazado independientemente uno o dos átomos con un átomo que tiene el mismo número atómico, si bien una masa atómica diferente de la masa atómica hallada habitualmente en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, en especial, marcados con ^2H (deuterio), y sus sales se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a la mayor estabilidad metabólica, de modo de lograr, por ejemplo, mayor semivida *in-vivo* o menores requerimientos de dosificación; o puede conducir a la menor inhibición de enzimas de citocromo P450, para producir, por ejemplo, el mejorado perfil de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están marcados solo con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados con nada. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados pueden prepararse en forma análoga a los procedimientos que se describen a continuación, aunque usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida adecuados. Se entiende que cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I), (I_p), (I_{s1}), (I_{s2}), ($I-1$) o ($I-2$) en este texto se

refiere también a las sales (y, en especial, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, de acuerdo con lo apropiado y conveniente. Las preferencias indicadas para los compuestos de fórmula (I), naturalmente, se aplican, *mutatis mutandis*, a los compuestos de fórmula (I_P), los compuestos de fórmula (I_{St1}), los compuestos de fórmula (I_{St2}), los compuestos de fórmula (I-1) y los compuestos de fórmula (I-2), al igual que a las sales y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), de fórmula (I_P), de fórmula (I_{St1}), de fórmula (I_{St2}), de fórmula (I-1) y de fórmula (I-2). Lo mismo se aplica a estos compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos como principios activos, y a los usos de estos compuestos para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades de acuerdo con esta invención.

Excepto en el uso respecto de temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente, “alrededor de”) colocado antes de un valor numérico “X” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente, a un intervalo que se extiende de X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, el término “aproximadamente” (o alternativamente, “alrededor de”) colocado antes de un valor de temperatura “Y” se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente, a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Además, el término “temperatura ambiente” (t. a.), como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

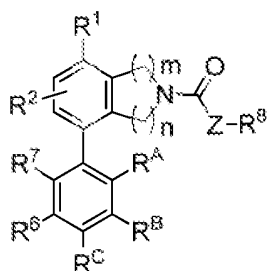
Cada vez que se usa la palabra “entre” para la descripción de un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos de extremo del intervalo indicado se incluyen explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe que un intervalo de temperatura es entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos de extremo de 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo, o que si una variable se define como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula (I) modulan la activación de PGD₂ del receptor CRTH2. El efecto biológico de tales compuestos puede evaluarse en una diversidad de ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para la unión al receptor CRTH2 puede medirse por procedimientos similares a aquellos descritos en la literatura (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 por los ensayos que se describen a continuación, en la parte experimental.

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de los 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 que se representa en los esquemas a continuación, en los que Z, n, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definen para la Fórmula (I). Otras abreviaturas usadas se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos Z, n, m, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ podrían ser incompatibles con el montaje ilustrado en los Esquemas de Reacción que siguen, y por lo tanto, requerirán el uso de grupos protectores (PG, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, puede ser necesario proteger grupos reactivos funcionales como grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, en los que estos se desean en el producto final, a fin de evitar su participación indeseada en las reacciones. El uso de grupos protectores 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 asumirá que tales grupos protectores son de acuerdo con lo necesario en el sitio. En la siguiente descripción, por ejemplo, “PG”, usado como grupo protector de amino, preferentemente, se refiere a un grupo tal como *terc*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, aliloxicarbonilo o bencilo, más preferentemente, benciloxicarbonilo. Además, “L” se refiere a un grupo saliente, tal como un grupo hidroxilo activado (por ejemplo, como mesilato, tosilato, éster activo, etcétera), un grupo hidroxilo activado *in-situ* (como se usa, por ejemplo, en reacciones de Mitsunobu), o un halógeno, en particular, cloro o bromo. Adicionalmente, “R” se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₄), preferentemente, metilo, etilo o *terc*-butilo.

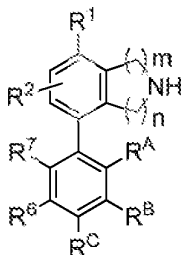
En general, todas las transformaciones químicas pueden efectuarse de acuerdo con metodologías convencionales bien conocidas, como se describe en la bibliografía o como se describe en los procedimientos a continuación. Los compuestos obtenidos además pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables de manera conocida *per se*.

Generalmente, los compuestos de fórmula (I) (o de fórmula (I_P)), se obtienen a partir de un éster de la Estructura 1, en el que uno de R^A, R^B y R^C representa alcoxi (C₁-C₄)-carbonil-ciclopropilo, alcoxi (C₁-C₄)-carbonil-alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₄)-carbonil-alcoxi (C₁-C₃), y los otros dos representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno, mediante la hidrólisis del grupo éster usando procedimientos de rutina. Por ejemplo, un derivado metil- o etil-éster de la Estructura 1 puede saponificarse 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; alternativamente, un derivado *terc*-butil-éster de la Estructura 1 puede ser disociado con un ácido como TFA.



Éster de la estructura 1

Un intermedio de la Estructura 1, por ejemplo, se obtiene mediante la reacción de un intermedio de la Estructura 2, o una sal del mismo, por ejemplo, una sal de clorhidrato, con un reactivo de fórmula $L-C(O)Z-R^8$, en la que Z y R^8 se definen como para la Fórmula (I) (o para la Fórmula (Ip)) y L es un grupo saliente tal como un halógeno (en particular, cloro), en presencia de una base como NEt_3 , DIPEA, *N*-etil-morfolina, *N*-metilpiperidina, o piridina, en un disolvente adecuado tal como THF, o DCM. El material de partida $L-C(O)Z-R^8$ puede ser un cloroformiato; un anhídrido de acilo; o un haluro de acilo como un cloruro ácido o un bromuro ácido. El haluro de acilo puede estar disponible en el mercado, conocido en la técnica, o puede obtenerse *in situ* a partir del correspondiente ácido carboxílico disponible en el comercio o conocido, en una reacción con un reactivo de halogenación como cloruro de oxalilo u oxiclورو de fósforo, en condiciones conocidas por el experto en la materia.

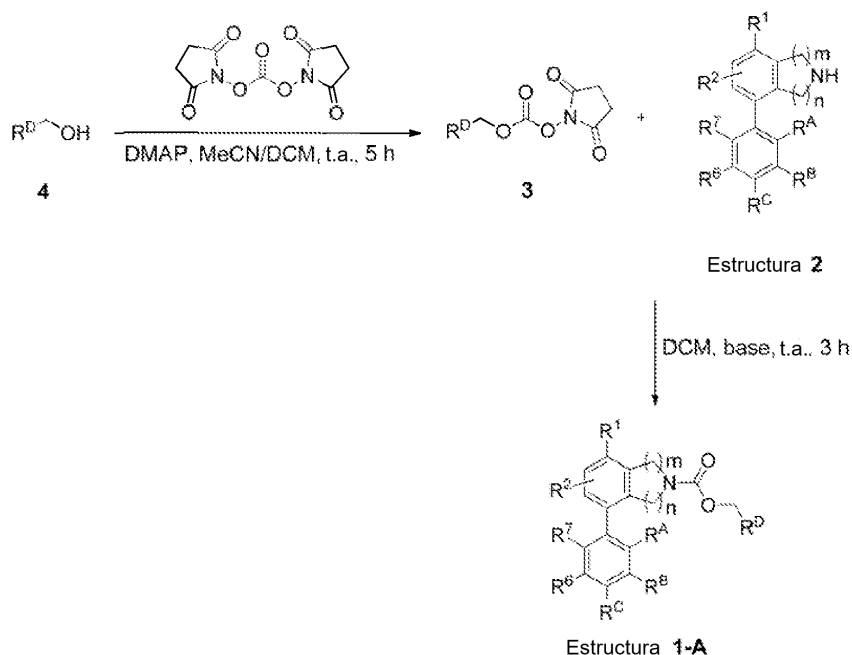


Estructura 2

En otro aspecto, un intermedio de Estructura 2 se hace reaccionar con un isocianato disponible en el comercio o conocido, en presencia de una base como NEt_3 o DIPEA, a fin de formar un intermedio de la Estructura 1.

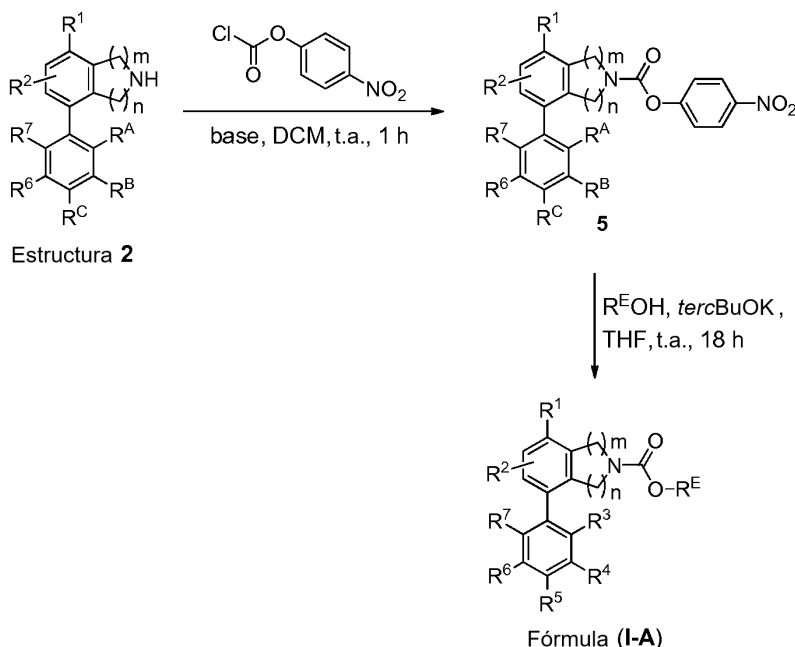
En un aspecto adicional, un intermedio de la Estructura 2 se condensa con un ácido carboxílico disponible en el comercio o conocido, en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como EDC, TBTU, diisopropilcarbodiimida, HATU, DCC, reactivo de Ghosez o similar, en presencia de una base como NEt_3 , DIPEA, o piridina, a fin de formar un intermedio de la Estructura 1.

En otro aspecto, un intermedio de la Estructura 2 se hace reaccionar con un carbonato 3, en el que R^D representa arilo opcionalmente sustituido, en presencia de una base como NEt_3 o DIPEA, para dar un intermedio de la Estructura 1-A (Esquema 1). Un carbonato 3 se prepara mediante la reacción de un alcohol bencílico 4 con *N,N'*-disuccinimidilo carbonato en presencia de una base como DMAP.



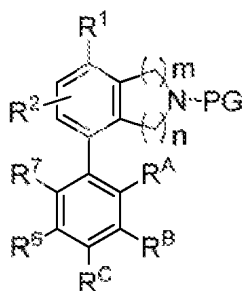
Esquema 1. Síntesis de un intermedio de Estructura 1-A.

Alternativamente, un intermedio de la Estructura 2 se condensa con 4-nitrofenil cloroformiato en presencia de una base como NEt_3 o DIPEA, para dar un carbamato 5 (Esquema 2). El carbamato 5 entonces se trata con un alcohol $\text{R}^{\text{E}}\text{OH}$, en el que R^{E} representa alquilo ($\text{C}_2\text{-C}_5$); alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_5$) que está mono-sustituido con cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; alqueniilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$); o alquinilo ($\text{C}_3\text{-C}_5$) en presencia de *tert*-butóxido de potasio, para dar un compuesto de fórmula (I-A). En estas condiciones específicas, la saponificación del grupo éster de R^{A} , R^{B} , o R^{C} y la sustitución tienen lugar durante la misma reacción.



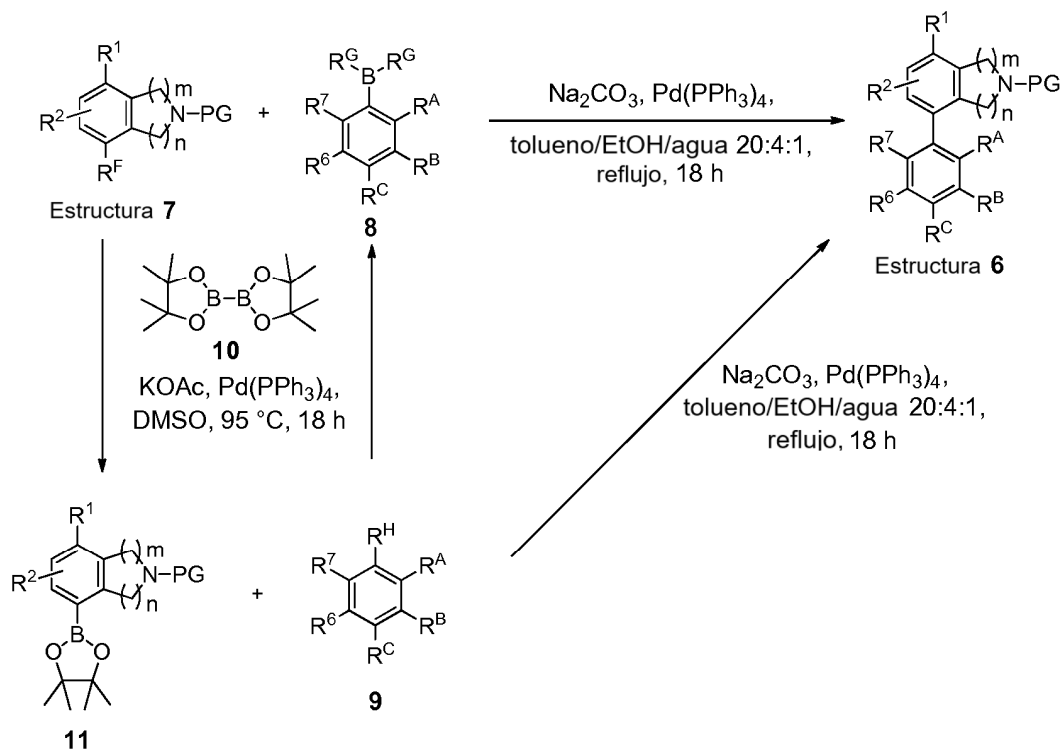
Esquema 2. Síntesis de un compuesto de fórmula I-A.

- 10 Un intermedio de Estructura 2 se obtiene después de la eliminación de un grupo protector (PG) de un intermedio de la Estructura 6, y la aplicación de condiciones de reacción conocidas por el experto en la materia. Preferentemente, PG es un grupo tal como *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Un grupo protector de benciloxicarbonilo se retira por medio de la hidrogenólisis o el tratamiento con un ácido; un grupo *tert*-butoxicarbonilo se disocia en condiciones ácidas. PG además puede ser un grupo protector de bencilo, que puede disociarse por medio de la hidrogenólisis.



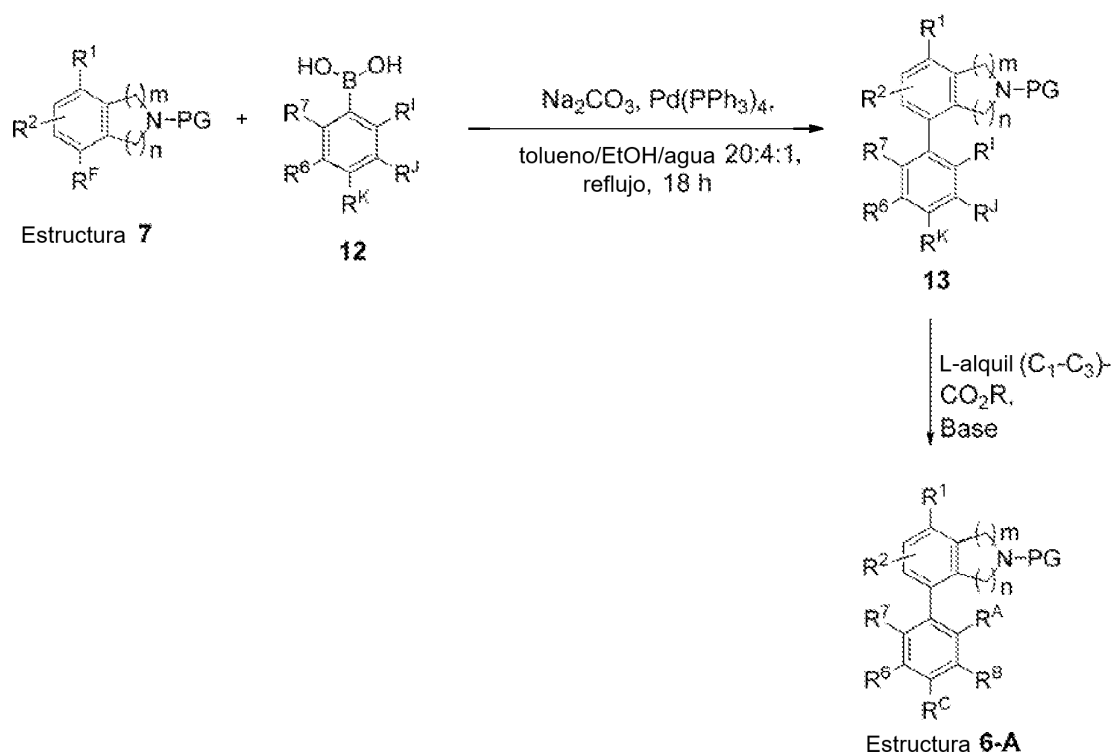
Estructura 6

Un intermedio de Estructura 6 se obtiene por medio de una de las vías de síntesis que se describen a continuación. Por ejemplo, un intermedio de la Estructura 6 se obtiene mediante la reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* entre un compuesto de la Estructura 7, en la que R^F representa bromo, cloro, o triflato, y un derivado de ácido borónico o éster borónico 8, en el que R^G representa hidroxilo o pinacol, en presencia de una base como Na₂CO₃ o K₃PO₄, y un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄, o Pd(OAc)₂ y (S)-Phos (Esquema 3). Si no está disponible en el mercado, el derivado de éster borónico 8 puede obtenerse a partir de los correspondientes compuestos 9, en el que R^H representa cloro, bromo o triflato (preferentemente, bromo), mediante el tratamiento con bis(pinacolato)diboro 10 en presencia de una base como acetato de potasio y un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂. Alternativamente, un compuesto de la Estructura 7 puede convertirse en un derivado de éster borónico 11 mediante el tratamiento con bis(pinacolato)diboro 10 en presencia de una base como acetato de potasio y un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dppf)Cl₂. El éster borónico resultante 11 puede pasar por una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con el compuesto 9, en el que R^H representa cloro, bromo o triflato (preferentemente, bromo), en presencia de una base como Na₂CO₃ o K₃PO₄, y un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄, o Pd(OAc)₂ y (S)-Phos para dar un compuesto de la Estructura 6.



Esquema 3. Síntesis de un compuesto de Estructura 6.

Alternativamente, un compuesto de la Estructura 7 puede hacerse reaccionar en una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* con un ácido borónico 12, en el que uno de R^I, R^J y R^K representa hidroxilo, y los otros dos representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno, en presencia de una base como Na₂CO₃ o K₃PO₄, y un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄, o Pd(OAc)₂ y (S)-Phos. El fenol resultante 13 puede entonces ser alquilado con un electrófilo L-alquilo (C₁-C₃)-CO₂R, en el que R representa alquilo (C₁-C₄) y L es un grupo saliente tal como bromuro o tosilo que se une a cualquier átomo de carbono del grupo alquilo (C₁-C₃), en presencia de una base como Cs₂CO₃ o K₂CO₃ para obtener un intermedio de la Estructura 6-A (Esquema 4).

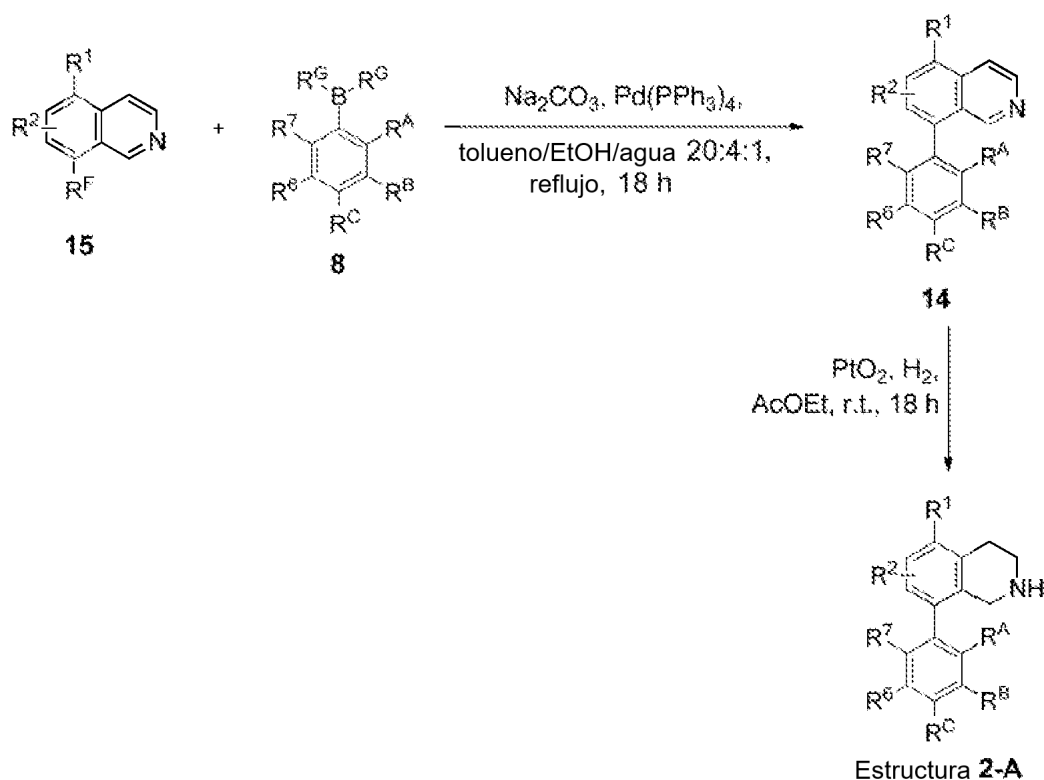


Esquema 4. Síntesis de un compuesto de Estructura 6-A.

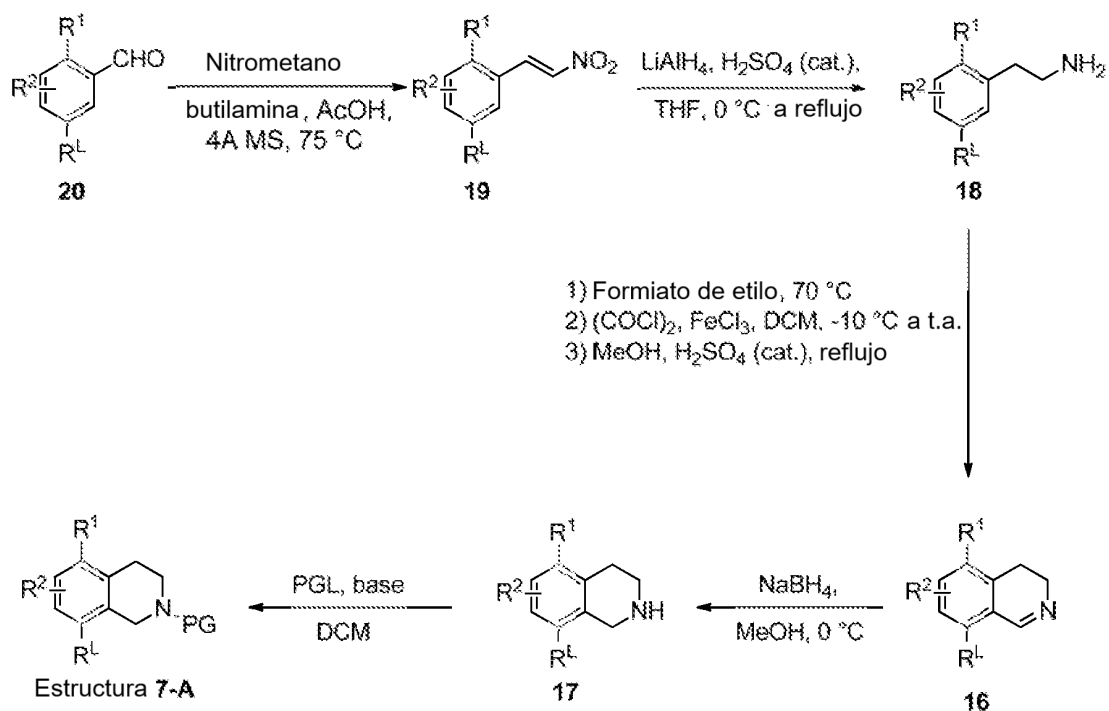
(R representa alquilo (C₁-C₄))

5

En otro aspecto, un compuesto de Estructura 2-A, en el que n representa 1 y m representa 2 (una tetrahidroisoquinolina) puede obtenerse por medio de la hidrogenación catalítica de una isoquinolina 14 en presencia de un catalizador de platino, en una atmósfera de hidrógeno (Esquema 5). Una isoquinolina 14 se obtiene por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de *Suzuki* entre una isoquinolina 15 y un ácido borónico o éster borónico 8 en presencia de una base como Na₂CO₃ o K₃PO₄, y un catalizador de paladio como Pd(PPh₃)₄, o Pd(OAc)₂ y (S)-Phos.

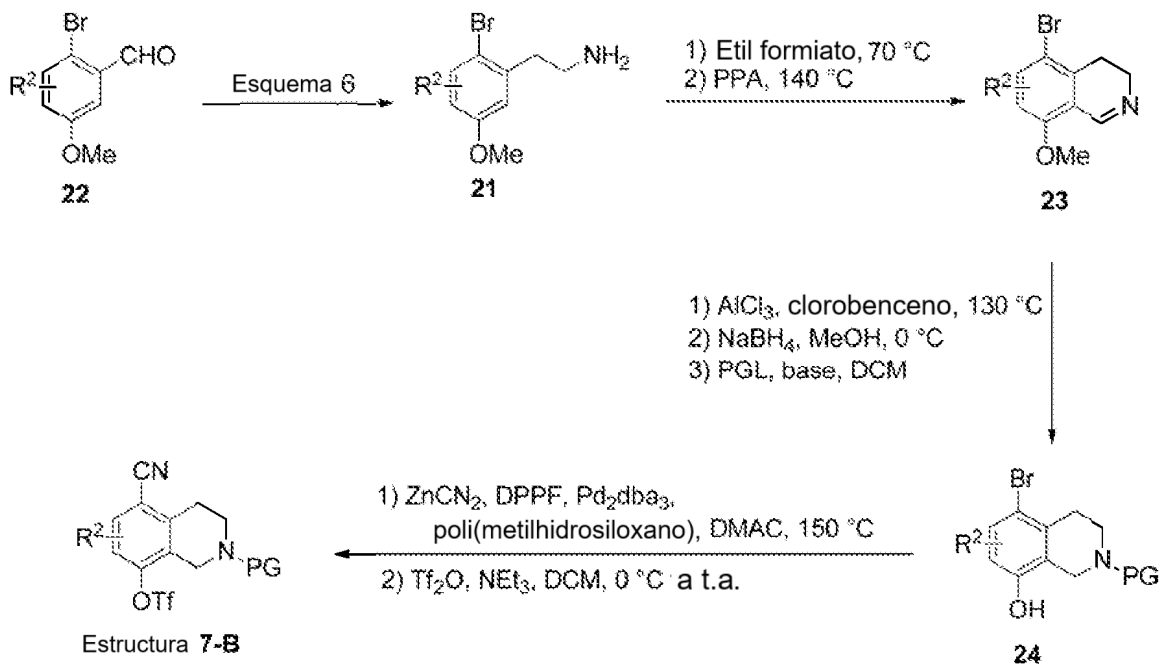
Esquema 5. Síntesis de un compuesto de Estructura **2-A**.

Un intermedio de la Estructura **7**, en el que n representa 1 y m representa 2, o n representa 2 y m representa 1 (una tetrahydroisoquinolina) se obtiene mediante una de las vías de síntesis que se describen a continuación (Esquemas 6 a 9). Por ejemplo, una 3,4-dihidroisoquinolina **16**, en la que R¹ representa cloro o bromo, puede reducirse usando, por ejemplo, NaBH₄, para producir la tetrahydroisoquinolina **17**, que puede tratarse con un precursor de grupo protector PGL tal como di-*tert*-butilo dicarbonato o un cloroformiato (como cloroformiato de bencilo) en presencia de una base como NEt₃ o DIPEA para dar un compuesto de la Estructura **7-A**. Las 3,4-dihidroisoquinolinas necesarias **16** se preparan a partir de las correspondientes fenetilaminas **18** (o las correspondientes sales de clorhidrato) usando una reacción modificada de *Bischler-Napieralski*. En consecuencia, la reacción de una fenetilamina **18** con formiato de etilo logra la correspondiente formamida, que es transformada en un intermedio de oxazolo mediante el 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 logra 3,4-dihidroisoquinolina **16**. Si no puede obtenerse disponible en el comercio, las fenetilaminas **18** pueden sintetizarse mediante la reducción de los correspondientes derivados nitro α,β -insaturados **19**, que se preparan a partir de los aldehídos **20** mediante una reacción de *Henry* (Esquema 6).



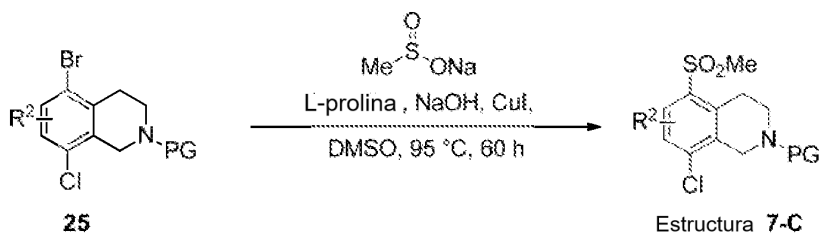
Esquema de Reacción 6. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas de la Estructura 7-A.

Alternativamente, una fenetilamina **21**, preparada a partir del correspondiente aldehído **22** siguiendo la secuencia representada en el Esquema 6, se transforma en una formamida, que después se calienta en un ácido fuerte como PPA para dar la 3,4-dihidroisoquinolina **23** (Esquema 7). El Compuesto **23** entonces puede desmetilarse en presencia de tricloruro de aluminio, seguido de la reducción con NaBH₄ y el tratamiento con un precursor de grupo protector PGL tal como di-*tert*-butilo dicarbonato o un cloroformiato (como cloroformiato de bencilo) en presencia de una base como NEt₃ o DIPEA para dar una tetrahydroisoquinolina **24**. Con el tratamiento de cianuro de zinc en presencia de un catalizador de paladio y poli(metilhidrosiloxano), el bromuro **24** puede ser transformado en un nitrilo, que después puede transformarse en un triflato de la Estructura 7-B con el tratamiento con anhídrido trifluormetansulfónico en presencia de una base como NEt₃.



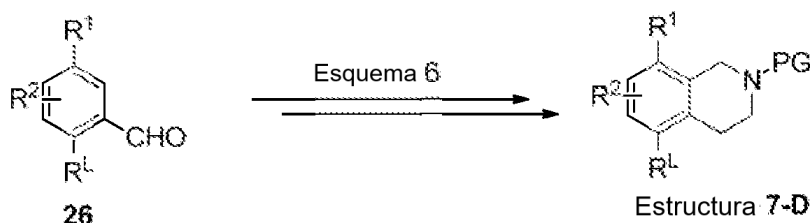
Esquema 7. Síntesis de un compuesto de la Estructura 7-B.

En otro aspecto, un bromuro **25**, preparado siguiendo la secuencia de síntesis representada en el Esquema 6, puede transformarse en la correspondiente sulfona de la Estructura **7-C** usando el derivado sulfinato MeS(O)ONa en presencia de un catalizador de cobre como CuI y un ligando como prolinato (Esquema 8).



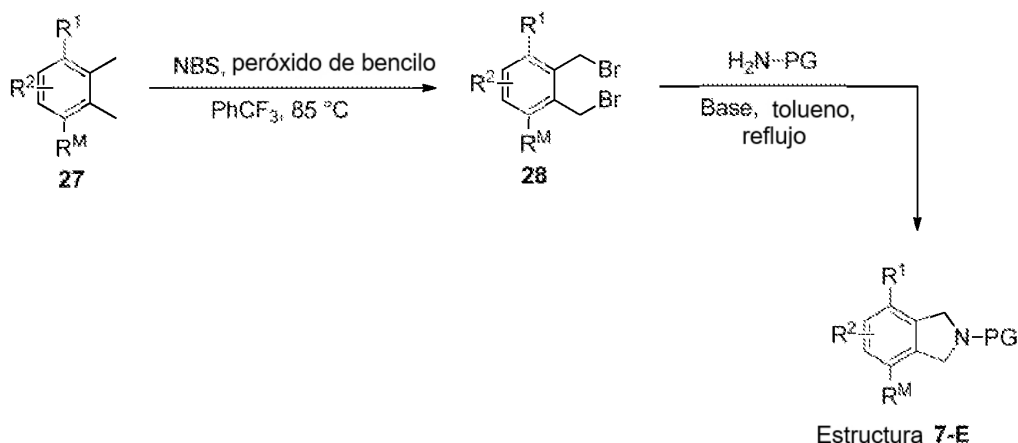
Esquema 8. Síntesis de un compuesto de la Estructura **7-C**

- 5 Siguiendo la vía de síntesis que se representa en el Esquema 6, pero iniciando a partir del correspondiente aldehído **26**, puede prepararse un intermedio de la Estructura **7-D**, en el que n representa 2 y m representa 1 (una tetrahydroisoquinolina) (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de las tetrahydroisoquinolinas **7-D**

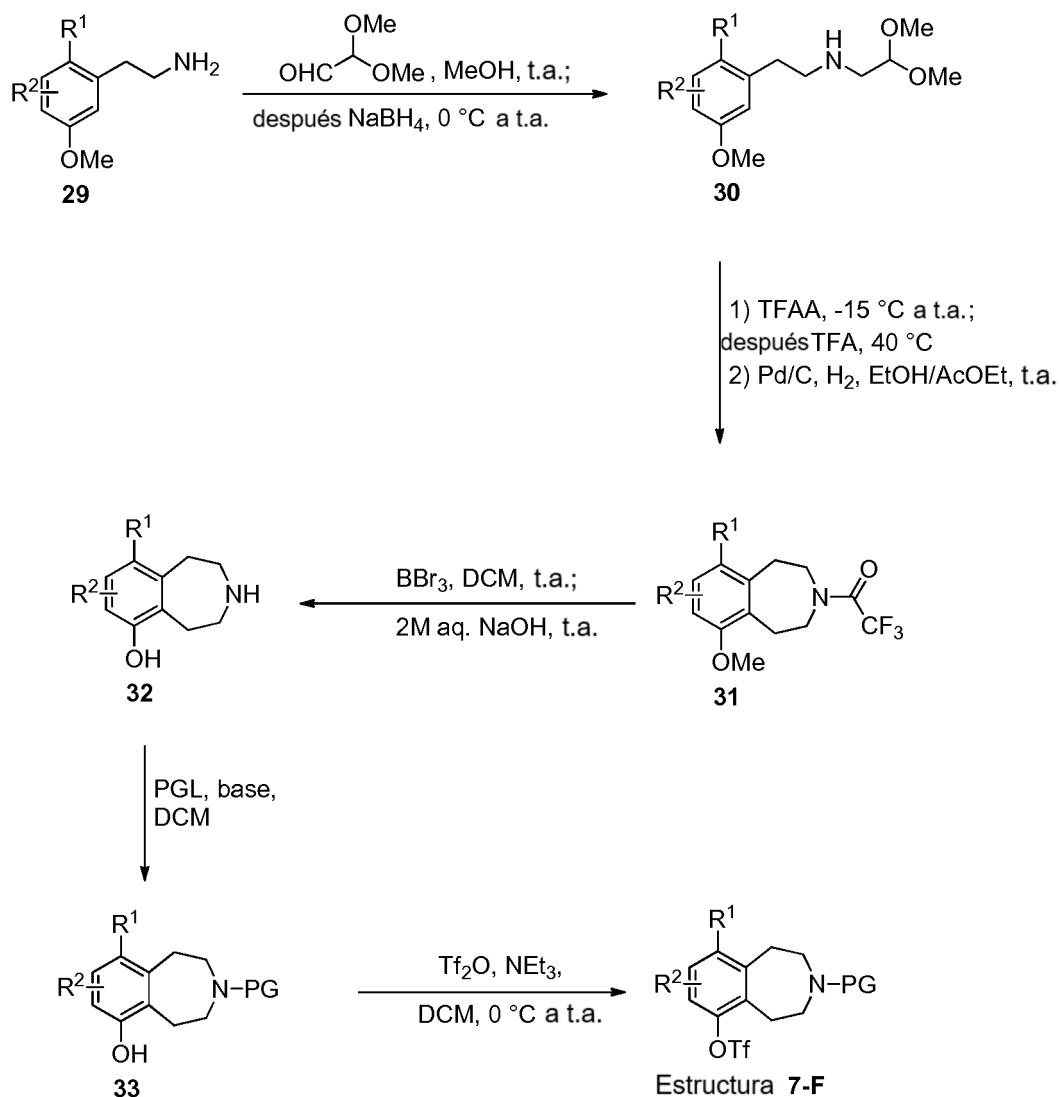
- 10 Un intermedio de la Estructura **7-E**, en el que n representa 1 y m representa 1 (una isoindolina) puede obtenerse mediante la vía de síntesis que se describe en el Esquema 10. En consecuencia, un derivado de dimetilbenceno **27**, en el que R^M representa bromo o cloro, es bromado con, por ejemplo, NBS, en presencia de un iniciador de radicales como peróxido de benzoilo, para obtener el dibromuro **28**. El dibromuro **28** puede entonces reaccionar con una amina primaria protegida, como bencilamina, en presencia de una base como carbonato de potasio, para dar una isoindolina de la Estructura **7-E**, en la que PG representa bencilo.



Esquema 10. Síntesis de las isoindolinas de la Estructura **7-E**.

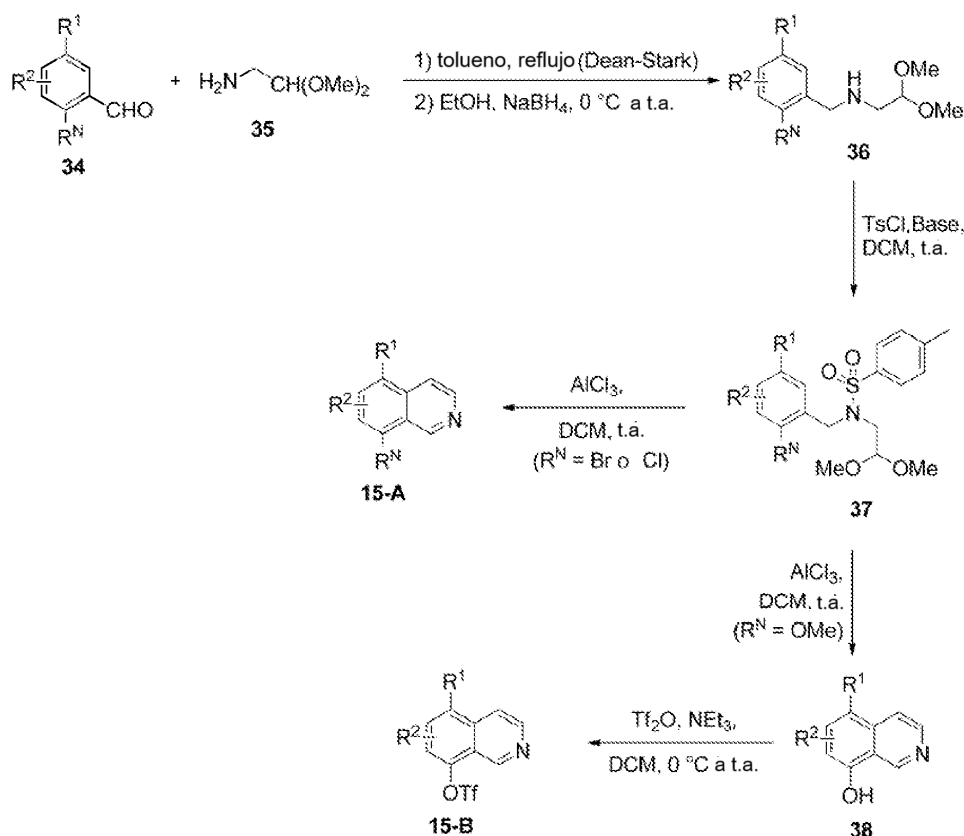
- 15 Un intermedio de la Estructura **7-F**, en el que n representa 2 y m representa 2 (una benzazepina) puede obtenerse por medio de la vía de síntesis que se describe a continuación (Esquema 11). Por lo tanto, una fenetilamina **29**, preparada siguiendo la secuencia representada en el Esquema 6, pasa por una condensación con glicoxal dimetil acetal en un disolvente como MeOH. La imina resultante después se reduce en presencia de NaBH_4 para dar la amina **30**. La protección de la amina **30** con anhídrido trifluoroacético, el ciclado mediado por TFA y la posterior hidrogenación catalítica conducen a la benzazepina **31**. La desmetilación usando, por ejemplo, BBR_3 seguida de la disociación de resto trifluoroacetamida con una base como NaOH proporciona la benzazepina **32**, que puede tratarse con un precursor de grupo protector precursor PGL tal como di-*tert*-butilo dicarbonato o un cloroformiato como cloroformiato de bencilo en presencia de una base como NEt_3 o DIPEA para dar la benzazepina **33**. El fenol resultante **33** puede convertirse en un triflato de la Estructura **7-F** mediante el tratamiento con anhídrido

trifluormetansulfónico en presencia de una base como NEt_3 .

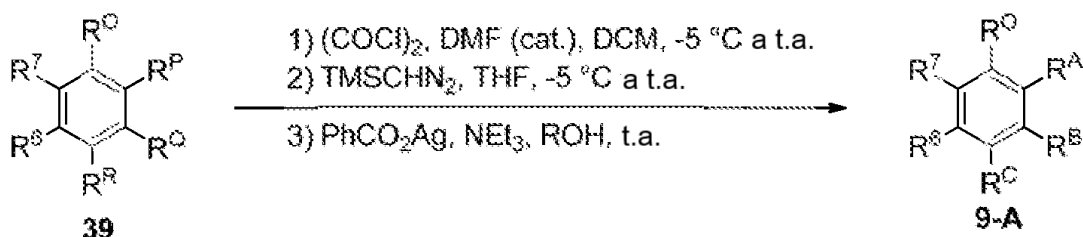


Esquema 11. Síntesis de las benzazepinas de la Estructura 7-F.

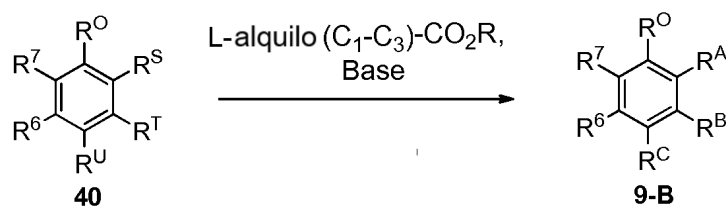
5 Las isoquinolinas **15** se preparan como se describe en el Esquema 12. Los aldehídos **34**, en los que R^N representa bromo, cloro, o metoxi, sufren una aminación reductora con la amina **35** para obtener la amina secundaria **36**, que puede convertirse con cloruro de tosilo en una sulfonamida **37** en presencia de una base como NEt_3 . En el caso de que R^N represente bromo o cloro, la sulfonamida **37** se convierte en la isoquinolina **15-A** mediante el tratamiento con tricloruro de aluminio. En el caso de que R^N represente metoxi, se obtiene una isoquinolina **38** mediante el tratamiento de **37** con tricloruro de aluminio. La isoquinolina **38** después se convierte en el triflato **15-B** mediante el tratamiento con anhídrido trifluormetansulfónico en presencia de una base como NEt_3 .

Esquema 12. Síntesis de las isoquinolinas **15-A** y **15-B**.

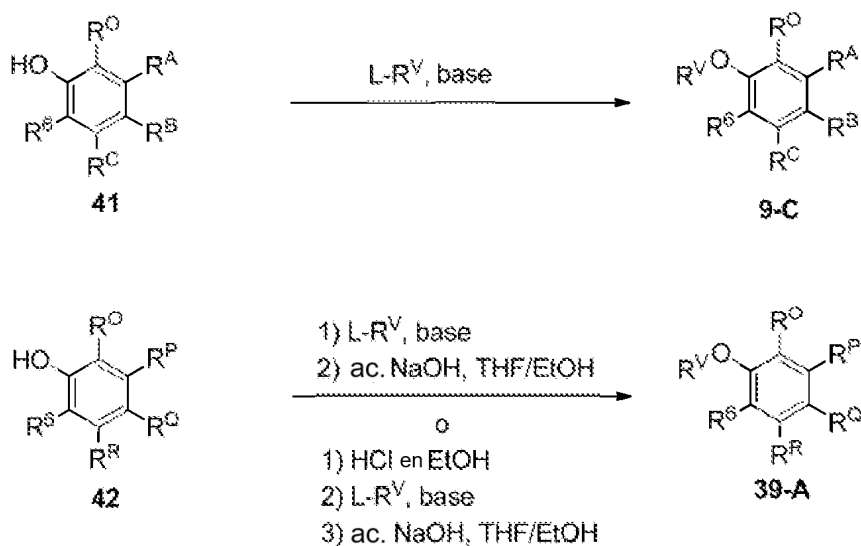
Si no están disponibles en el mercado, los derivados halogenados **9-A** donde R^O representa cloro o bromo pueden prepararse a partir del correspondiente ácido benzoico **39**, en el que uno de R^P , R^Q y R^R representa carboxi y los otros dos representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxí (C_1 - C_4) o halógeno, por medio de una halogenación de *Arndt-Eistert*. Los derivados de ácido benzoico **39** primero se convierten en cloruros de acilo, por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF (Esquema 13). Los resultantes cloruros de acilo después se convierten en derivados de diazoetanonas mediante el tratamiento con trimetilsililo diazometano. Los derivados de diazoetanonas después sufren una redistribución de *Wolff* en presencia de un alcohol como EtOH, una base como NEt_3 , y una sal de plata como benzoato de plata, para dar los compuestos halogenados **9-A**, en los que uno de R^A , R^B o R^C representa el respectivo resto alcoxí-carbonil-metilo.

Esquema 13. Síntesis de compuestos halogenados **9-A**.(R representa alquilo (C_1 - C_4))

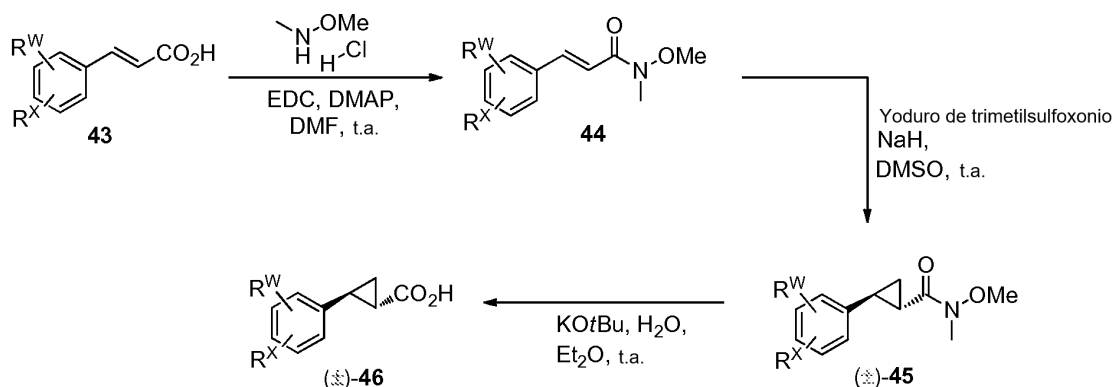
Alternativamente, los derivados halogenados **9-B** pueden prepararse mediante la alquilación de fenoles **40**, en los que uno de R^S , R^T y R^U representa hidroxí y los otros dos representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alcoxí (C_1 - C_4) o halógeno, con un electrófilo L-alquilo (C_1 - C_3)- CO_2R , en el que R representa alquilo (C_1 - C_4) y L es un grupo saliente tal como bromuro o tosilo que está unido a cualquier átomo de carbono del grupo alquilo (C_1 - C_3), en presencia de una base como Cs_2CO_3 o K_2CO_3 (Esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de compuestos halogenados **9-B**.(R representa alquilo (C₁-C₄))

En otro aspecto, puede prepararse un compuesto **9-C** mediante la alquilación de un fenol **41** con L-R^V, en el que L representa un grupo saliente como yoduro, bromuro, cloruro o triflato, y R^V representa alquilo (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), o metoxi-etilo en presencia de una base como carbonato de potasio (Esquema 15). De forma análoga, la alquilación tanto del grupo hidroxilo como carboxi del fenol **42** con L-R^V en presencia de una base como carbonato de potasio y la posterior saponificación del éster obtenido con una solución acuosa de NaOH, KOH, o LiOH en presencia de un codisolvente como THF o EtOH proporciona un ácido benzoico **39-A**. Alternativamente, el ácido **42** puede ser selectivamente esterificado, por ejemplo, mediante el tratamiento con HCl en un disolvente como EtOH. El fenol resultante puede después ser alquilado con L-R^V en presencia de una base como carbonato de potasio. Una saponificación final con una solución acuosa de NaOH, KOH, o LiOH en presencia de un codisolvente como THF o EtOH logra un ácido benzoico **39-A**.

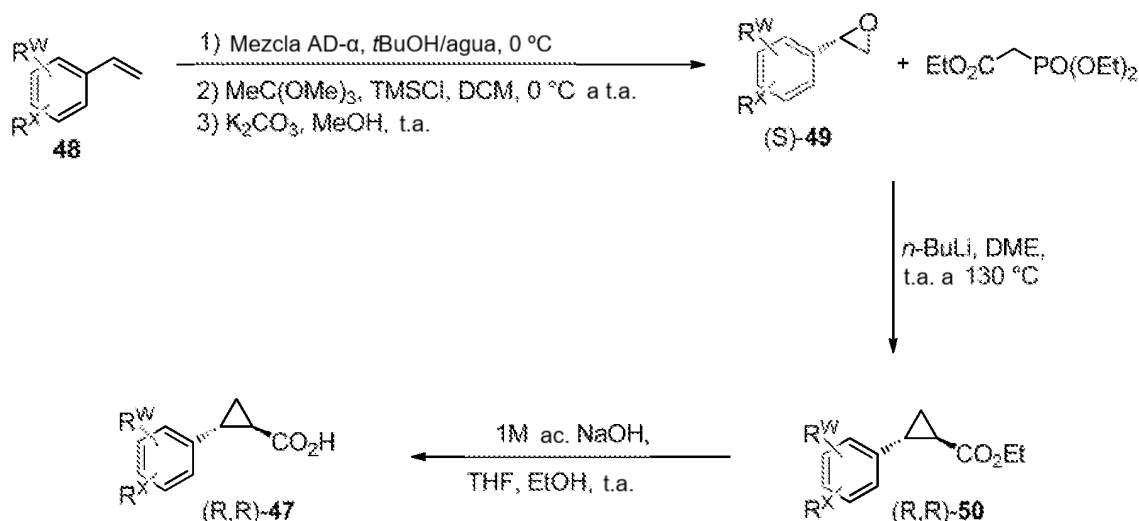
Esquema 15. Alquilación de fenoles **41** o **42**.

Los derivados ácidos usados en el acoplamiento de amida con compuestos de la Estructura **2** pueden obtenerse en el mercado, son conocidos en la técnica, o pueden obtenerse de acuerdo con los Esquemas 16, 17, 18 o 19. Un ácido cinámico **43**, en el que R^W y R^X representan, independientemente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), o halógeno, se convierte en la amida de *Weinreb* **44** usando condiciones de acoplamiento de amida convencionales como EDC en presencia de una base como DMAP en un disolvente como DMF. La ciclopropanación de *Corey-Chaykovsky* proporciona el ciclopropano (±)-**45**, que se hidroliza hasta el correspondiente ácido carboxílico (±)-**46** con una base como *tert*-butóxido de potasio (Esquema 16).



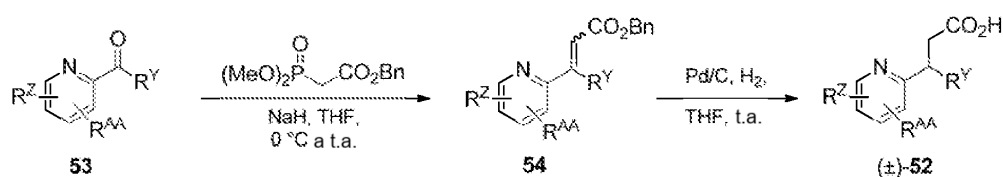
Esquema 16. Síntesis de derivados ácidos (±)-46.

El ácido fenilciclopropilo carboxílico ópticamente puro (R,R)-**47** puede prepararse siguiendo la secuencia de síntesis representada en el Esquema 17. Un derivado de estireno **48**, en el que R^W y R^X representan independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), o halógeno, se convierte en epóxido (S)-**49** por medio de la dihidroxilación de *Sharpless* usando mezcla AD- α (*J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771), seguida de la transformación del resultante diol en el respectivo epóxido usando un protocolo desarrollado por *Sharpless* y col. (*Tetrahedron* **1992**, 48, 10515-10530). El epóxido (S)-**49** sufre una ciclopropanación de *Horner-Emmons* en presencia de trietil fosfonoacetato y una base como *n*BuLi para dar el éster (R,R)-**50**, que se hidroliza hasta el correspondiente ácido fenilciclopropilo carboxílico (R,R)-**47** (Esquema 17).



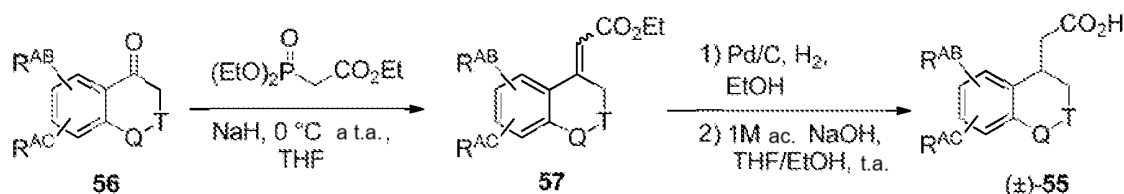
Esquema 17. Síntesis de derivados de ácido fenilciclopropílico (R,R)-47.

El ácido piridin carboxílico (±)-**52** puede prepararse siguiendo la síntesis del Esquema 18. Una olefinación de *Horner-Emmons* entre un derivado de piridina **53** (donde R^Y representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₆), y R^Z y R^{AA} independientemente representan hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₃) o alcoxi (C₁-C₂)) y dimetil(benciloxycarbonil)metilo fosfonato, en presencia de una base como NaH, proporciona el éster α,β -insaturado **54**. Los isómeros cis- y trans pueden separarse por medio de la cromatografía de columna o pueden usarse como una mezcla en la siguiente hidrogenación catalítica. Por lo tanto, con el tratamiento con Pd/C en una atmósfera de H₂ en un disolvente como THF, el éster α,β -insaturado **54** es transformado en el ácido carboxílico racémico (±)-**52** (Esquema 18). En forma análoga, iniciando a partir de una piridina sustituida anillada a una ciclohexanona, por ejemplo 6,7-dihidro-5H-quinolin-8-ona, puede obtenerse el correspondiente derivado de ácido carboxílico, por ejemplo, ácido (±)-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)acético.



Esquema 18. Síntesis de derivados de ácido piridinacarboxílico (±)-52.

La síntesis de derivados de ácido carboxílico (±)-55 se representa en el Esquema 19. Una olefinación de *Horner-Emmons* entre una cetona **56** (donde R^{AB} y R^{AC} independientemente representan hidrógeno o halógeno, uno de Q y T representa -O- o -CH₂- y el otro está ausente o representa -CH₂- o -C(Me)₂-) y un fosonoacetato, como trietil fosonoacetato, en presencia de una base como NaH, logra el éster α,β-insaturado **57**. Los isómeros cis y trans pueden ser separados mediante la cromatografía de columna o pueden ser usados como una mezcla en la siguiente hidrogenación catalítica. El ácido racémico (±)-**55** se obtiene a través de la hidrogenación catalítica del éster α,β-insaturado **57** en presencia de Pd/C bajo una atmósfera de H₂, en un disolvente como EtOH, y una posterior hidrólisis de éster con una solución acuosa de NaOH en un codisolvente THF o EtOH (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de los derivados de ácido carboxílico (±)-55.

Cada vez que los compuestos de fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros, los enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por el experto en la materia; por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereómeras, o mediante la HPLC [cromatografía líquida de alto rendimiento, según su sigla en inglés] sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna ChiralPak AD-H (5 μm), una columna ChiralPak AY-H (5 μm), una columna ChiralPak IA (5 μm), una columna ChiralPak IB (5 μm), o una Regis (R,R)-Whelk-01 (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH o DCM, en presencia o ausencia de una base como NEt₃ y/o dietilamina, o de un ácido como TFA) y eluyente B (heptano).

Sección experimental:

Abreviaturas (como se usan en el presente documento).

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ac.	acuoso
Bdg	Unión
BSA	Albúmina de suero bovino
Bu	n-butilo
ca.	circa (latín) - aproximadamente
Cbz	Benciloxycarbonilo
CC	Cromatografía en columna en gel de sílice
CDI	Carbonildiimidazol
comb.	combinado
conc.	Concentrado
dba	Dibencilidenoacetona
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAC	Dimetilacetamida
DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dpm	descomposiciones por minuto
DPPF	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDTA	Ácido etilen diamino tetraacético

	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	ee	exceso enantiómero
	eq.	Equivalente
	EtOH	etanol
5	ESI-EM	Espectroscopia de masas - ionización por electropulverización
	Reactivo de Ghosez	1-cloro- <i>N,N</i> ,2-trimetil-1-propenilamina
	h	hora u horas
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Hept	Heptano
10	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	HSA	Albúmina sérica humana
	h.v.	alto vacío
	<i>i</i> Pr	isopropilo
	l	litro o litros
15	LAH	hidruro de litio aluminio
	CL-EM	Cromatografía líquida - Espectroscopia de masas
	M	molaridad [mol l ⁻¹]
	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
20	Mel	Yoduro de metilo
	MeOH	Metanol
	mesilo	Metansulfonilo
	Met.	Procedimiento
	min	minuto o minutos
25	EM	Espectroscopia de masa o tamices moleculares
	MW	Peso molecular
	N	Normalidad de solución
	NBS	N-bromo-succinimida
	NEt ₃	Trietilamina
30	RMN	Resonancia magnética nuclear
	org.	orgánico
	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
	PG	Grupo protector
	Ph	Fenilo
35	PGD ₂	Prostaglandina D ₂
	(S)-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	PMSF	Fluoruro de fenilmetilsulfonilo
	PPA	Ácido polifosfórico
	prep.	preparativa
40	t.a.	temperatura ambiente
	s	segundo o segundos
	sat.	saturado
	Si-carbonato	Carbonato soportado en polímero
	Si-DEA	Dietilamina soportada en polímero
45	sol.	Solución
	sust.	Sustituido
	TBTU	O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butilo
	terc.	Terciario
50	Tf	Triflato
	TFA	Ácido trifluoracético
	TFAA	Anhídrido trifluoracético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMS	Trimetilsililo
55	tosil	Toluensulfonilo
	<i>t</i> _R	tiempo de retención
	Tris	tampón Tris-(hidroximetilo)aminometano
	Ts	Tosilo

Química

60 Observaciones generales

Todos los disolventes y reactivos se usan tal como se obtienen de las fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Las temperaturas se indican en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (t. a.).

En las mezclas, las relaciones de partes de disolvente o eluyente o las mezclas de reactivos en forma líquida se proporcionan como relaciones de volumen (v/v), a menos que se indique lo contrario.

- 5 Las condiciones de HPLC analítica son como las usadas en los Ejemplos que siguen.

CL-EM 1

- 10 Condiciones de CL-EM: Analítica. Bomba: Waters Acquity Binary Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 mm 2,1 x 50 mm D, I, de Waters, termoequilibrada en la columna Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % ácido fórmico o TFA; B: MeCN + 0,05 % ácido fórmico o TFA. Procedimiento: Gradiente: 2 % B a 98 % B durante 2.00 minutos. Caudal: 1,2 ml/min. Detección: UV/Vis y/o ELSD, y EM, t_R se proporciona en min

CL-EM 1FA: Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % ácido fórmico; B: MeCN + 0,045 % ácido fórmico.

CL-EM 1TFA: Eluyentes: A: H₂O + 0,05 % TFA; B: MeCN + 0,045 % TFA.

CL-EM 2 a CL-EM 4

- 15 Los análisis de HPLC/EM se realizan en un instrumento Ultimate 3000RS Dionex HPLC, equipado con un detector de serie de fotodiodo Dionex Ultimate 3000 RS Photodiode Array Detector, una bomba Dionex Ultimate 3000RS y un espectrómetro de masas Dionex MSQ⁺.

Los tiempos de retención de CL 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/ 0,04 % de TFA (A) y MeCN (B) de 5 % a 95 % B durante 1,5 minutos; caudal de 4,5 ml/min, detección a 215 nm.
- CL-EM 3: HPLC analítica en una columna Zorbax[®] SB-AQ (4,6 x 50 mm, 3,5 µm, Agilent); gradiente lineal de agua/0,04 % TFA (A) y MeCN (B) de 5 % a 95 % B durante 1,5 minutos; caudal de 4,5 ml/min, detección a 215 nm.
- 25 - CL-EM 4: HPLC analítica en una columna Waters Atlantis T3 (4,6 x 30 mm, 5 µm, Waters); gradiente lineal de agua/ 0,04 % de TFA (A) y MeCN (B) de 5 % a 95 % B durante 1,5 minutos; caudal de 4,5 ml/min, detección a 215 nm.

CL-EM 5 a CL-EM 12 (análisis quiral)

- 30 - CL-EM 5: HPLC Analítica, columna ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 80 % Heptano y eluyente B 20 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 0,8 ml/min. Detección a 210 nm.
- CL-EM 6: HPLC Analítica, columna ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 50 % Heptano y eluyente B 50 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 0,8 ml/min. Detección a 210 nm.
- CL-EM 7: HPLC Analítica, columna (R,R) Whelk-O1 (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 70 % Heptano y eluyente B 30 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 1,6 ml/min. Detección a 210 nm.
- 35 - CL-EM 8: HPLC Analítica, columna (R,R) Whelk-O1 (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 50 % Heptano y eluyente B 50 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 0,8 ml/min. Detección a 210 nm.
- CL-EM 9: HPLC Analítica, columna ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 80 % Heptano y eluyente B 20 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 1,0 ml/min. Detección a 210 nm.
- 40 - CL-EM 10: HPLC Analítica, columna ChiralPak AY-H (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 80 % Heptano y eluyente B 20 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 1,0 ml/min. Detección a 210 nm.
- CL-EM 11: HPLC Analítica, columna (R,R) Whelk-O1 (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 80 % Heptano y eluyente B 20 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 0,8 ml/min. Detección a 210 nm.
- CL-EM 12: HPLC Analítica, columna ChiralPak IC (4,6 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 95 % Heptano y eluyente B 5 % EtOH + 0,1 % TFA, caudal 1,0 ml/min. Detección a 210 nm.

CL-EM 13

HPLC Analítica en una columna Supelco Ascentis Express C18 (5 x 2,1 mm, 2,7 µm, Supelco); Gradiente lineal de

agua/0,05 % de ácido fórmico (A) y MeCN (B) de 5 % a 95 % B durante 2,5 minutos; caudal de 1,8 ml/min, detección a 214 y 254 nm.

- Las purificaciones de la HPLC/EM preparativa se realizan en un sistema Gilson HPLC, equipado con un sacamuestras automático Gilson 215, bombas Gilson 333/334, un sistema detector Finnigan AQA MS y un detector Dionex UV, usando una columna Waters Xbridge C18 o una columna Waters Atlantis T3, con un gradiente lineal de agua/ácido fórmico al 0,02 % (A) y MeCN (B) (condiciones ácidas) o agua/amoniaco al 0,02 % (A) y MeCN (B) (condiciones básicas).

Síntesis de los Compuestos de fórmula (I):

- Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención, pero no limitan del todo el ámbito de los mismos. Cada vez que se utilicen en la parte experimental, las Estructuras genéricas **1**, **2**, **3**, etc. se refieren a las respectivas Estructuras descritas en la descripción general anterior de la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Procedimiento General para la Preparación de los Compuestos de fórmula (I):

Saponificación.

- A una solución de éster etílico del ácido ($\pm$)-(3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético en DMF (1 ml), se añadió NaOH ac., 2M (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (ca. 1 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 18 x 50 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para obtener el ácido deseado como un sólido blanco.
- Se listan en la Tabla 1 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente compuesto de la Estructura **1** como material de partida.

Tabla 1

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H]⁺
1	ácido ($\pm$)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,04 CL-EM 1FA	478,3
2	ácido ($\pm$)-(3-{2-[<i>trans</i> -2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4ClF 493,15	1,10 CL-EM 1FA	494,3
3	ácido ($\pm$)-(3-{2-[<i>trans</i> -2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4ClF 493,15	1,07 CL-EM 1FA	494,3
4	ácido ($\pm$)-(3-{2-[<i>trans</i> -2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4ClF 493,15	1,10 CL-EM 1FA	494,3
5	ácido ($\pm$)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,04 CL-EM 1FA	478,3
6	ácido ($\pm$)-(3-{5-fluoro-2-(<i>trans</i> -2-o-tolil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,08 CL-EM 1FA	474,4
7	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO4F 433,17	1,14 CL-EM 1FA	434,3
8	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluormetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H21 NO4F4 487,14	1,15 CL-EM 1FA	488,3
9	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4ClF 453,11	1,13 CL-EM 1FA	454,2
10	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4F2 437,14	1,09 CL-EM 1FA	438,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
11	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4ClF 453,11	1,14 CL-EM 1FA	454,3
12	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4F2 437,14	1,10 CL-EM 1FA	438,2
13	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,10 CL-EM 1FA	450,3
14	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4F2 437,14	1,12 CL-EM 1FA	438,3
15	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,10 CL-EM 1FA	450,3
16	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4F2 437,14	1,09 CL-EM 1FA	438,3
17	éster bencílico del ácido 6-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-9-fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-carboxílico	C27H26 NO5F 463,18	1,08 CL-EM 1FA	464,3
18	éster bencílico del ácido 4-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C25H22 NO5F 435,15	1,06 CL-EM 1FA	436,2
19	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4ClF 453,11	1,17 CL-EM 1FA	454,2
20	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metansulfonil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO6FS 497,13	0,94 CL-EM 1FA	498,3
21	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H21 NO5F4 503,14	1,17 CL-EM 1FA	504,3
22	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,16 CL-EM 1FA	478,3
23	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO4F 419,15	1,06 CL-EM 1FA	420,2
24	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO4F 419,15	1,10 CL-EM 1FA	420,2
25	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H27 NO7S 509,15	0,90 CL-EM 1FA	510,3
26	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-trifluormetoxi-fenil}-acético	C28H23 NO4F4 513,16	1,15 CL-EM 1FA	514,3
27	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,14 CL-EM 1FA	488,4
28	ácido {4-cloro-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H23 NO3ClF 463,14	1,11 CL-EM 1FA	464,2
29	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metansulfonil-fenil}-acético	C28H26 NO5FS 507,15	0,91 CL-EM 1FA	508,3
30	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO4F 419,15	1,08 CL-EM 1FA	420,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
31	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H23 NO5F2 467,15	1,09 CL-EM 1FA	468,3
32	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,05 CL-EM 1FA	450,1
33	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,03 CL-EM 1FA	450,3
34	ácido {3-[6-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,03 CL-EM 1FA	460,3
35	ácido {3-[7-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,00 CL-EM 1FA	460,3
36	ácido (±)-{3-[9-fluoro-3-(trans-2-fenilciclopropanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,04 CL-EM 1FA	474,4
37	ácido (±)-{3-[7-fluoro-2-(trans-2-fenilciclopropanocarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H24 NO4F 445,17	1,02 CL-EM 1FA	446,3
38	ácido {3-[5,7-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenilciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,05 CL-EM 1FA	478,3
39	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H23 NO5F2 467,15	1,07 CL-EM 1FA	468,3
40	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-3-clorofenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4ClF 453,11	1,16 CL-EM 1FA	454,1
41	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO4F 419,15	1,10 CL-EM 1FA	420,3

Acoplamiento de Amida y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una solución de ácido 3-(4-fluorofenoxi)propiónico (22 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) en DCM/DMF 1:1 (1,00 ml), se añadieron en secuencia TBTU (39 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) y Si-DEA (238 mg, 0,30 mmoles, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 30 min. Se añadió una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (38 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (0,25 ml), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 1 hora. La mezcla se filtró, se enjuagó el sólido con DCM (3 ml), y el producto filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo en THF (1,0 ml), se añadió NaOH ac., 1 M (1,0 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para obtener el ácido deseado como un sólido blanco.

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

Tabla 2

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
42	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C27H25 NO5F2 481,17	1,01 CL-EM 1FA	482,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
43	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H24 NO5F 449,16	0,97 CL-EM 1FA	450,3
44	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C26H23 NO5F2 467,15	0,98 CL-EM 1FA	468,3
45	ácido (3-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,06 CL-EM 1FA	480,3
46	ácido {3-[2-(2-etoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C22H24 NO5F 401,16	0,85 CL-EM 1FA	402,3
47	ácido {3-[2-(2-terc-Butoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C24H28 NO5F 429,20	0,94 CL-EM 1FA	430,3
48	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[trans-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,05 CL-EM 1FA	478,3
49	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 N2O6F 504,17	0,96 CL-EM 1FA	505,3
50	ácido {3-[5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H30 NO4F 439,22	1,05 CL-EM 1FA	440,4
51	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H25 N2O4F 448,18	0,66 CL-EM 1FA	449,3
52	ácido [3-(2-Ciclopropanocarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C22H22 NO4F 383,15	0,88 CL-EM 1FA	384,2
53	ácido {3-[2-(3,3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H31 N2O4F 502,23	1,08 CL-EM 1FA	503,4
54	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H26 NO4F 447,19	1,00 CL-EM 1FA	448,3
55	ácido (±)-(3-[2-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C24H26 NO4F 411,19	0,95 CL-EM 1FA	412,3
56	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,04 CL-EM 1FA	462,3
57	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4F 500,21	1,09 CL-EM 1FA	501,4
58	ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C27H25 NO5ClF 497,14	1,03 CL-EM 1FA	498,3
59	ácido {3-[2-(3,2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H29 N2O4F 488,21	1,02 CL-EM 1FA	489,4
60	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,04 CL-EM 1FA	460,3
61	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4F 500,21	0,98 CL-EM 1FA	501,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
62	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4F 500,21	1,04 CL-EM 1FA	501,4
63	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O5F 516,21	0,94 CL-EM 1FA	517,4

Procedimiento B: Una solución de ácido (1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) y clorhidrato del éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (38 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (1,2 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (37 mg, 0,30 mmoles, 3,0 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmoles, 1,5 eq.), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió sol. ac. 1 M, de NaOH (0,6 ml). La solución se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 3 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 3

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
64	ácido (3-{2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4ClF 493,15	1,10 CL-EM 1FA	494,3
65	ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,05 CL-EM 1FA	478,3
66	ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,04 CL-EM 1FA	478,4
67	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 N3O4F 487,19	0,95 CL-EM 1FA	488,3
68	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4Cl2 509,12	1,16 CL-EM 1FA	510,2
69	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4ClF 493,15	1,11 CL-EM 1FA	494,3
70	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 NO4ClF 493,15	1,10 CL-EM 1FA	494,3
71	ácido {3-[5-cloro-2-[(1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4Cl 475,16	1,10 CL-EM 1FA	476,3
72	ácido {3-[5-cloro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 N3O4Cl 503,16	1,02 CL-EM 1FA	504,3
73	ácido (3-{5-cloro-2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C27H25 NO5Cl2 513,11	1,09 CL-EM 1FA	514,3
74	ácido (3-{5-cloro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H27 NO4ClF 495,16	1,12 CL-EM 1FA	496,3
75	ácido (3-{5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4Cl 516,18	1,10 CL-EM 1FA	517,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
76	ácido {3-[5-cloro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H26 NO4Cl 463,16	1,07 CL-EM 1FA	464,3
77	ácido {3-[5-cloro-2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H31 N2O4Cl 518,20	1,14 CL-EM 1FA	519,4
78	ácido {3-[5-cloro-2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H29 N2O4Cl 504,18	1,09 CL-EM 1FA	505,0
79	ácido (3-{5-cloro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H29 N2O4Cl 516,18	1,04 CL-EM 1FA	517,3
80	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,04 CL-EM 1FA	460,3
81	ácido {3-[5-fluoro-2-((1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,04 CL-EM 1FA	460,1
82	ácido [3-(2-ciclopropanocarbonil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C23H22 NO4F3 433,15	0,98 CL-EM 1FA	434,2
83	ácido (±)-{4-metoxi-3-[2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H26 NO4F3 509,18	1,12 CL-EM 1FA	510,3
84	ácido {3-[5,6-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H25 NO4F2 477,18	1,07 CL-EM 1FA	478,3
85	ácido (3-{5-fluoro-2-[(E)-(3-fenil-acrilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H24 NO4F 445,17	1,01 CL-EM 1FA	446,3
86	ácido (3-{5-fluoro-2-[(E)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H25 N2O5F 476,18	0,95 CL-EM 1FA	477,3
87	ácido (3-[2-[(E)-3-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-acrilil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C26H25 N2O4FS 480,15	0,92 CL-EM 1FA	481,3
88	ácido {3-[2-[(E)-3-benzotiazol-2-il-acrilil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H23 N2O4FS 502,13	1,03 CL-EM 1FA	503,2
89	ácido {3-[5-fluoro-2-[(E)-3-piridin-3-il-acrilil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H23 N2O4F 446,16	0,78 CL-EM 1FA	447,3
90	ácido (3-{2-[(E)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-acrilil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H26 N3O4F 463,19	0,89 CL-EM 1FA	464,3
91	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H25 N2O4F 448,18	0,66 CL-EM 1FA	449,3
92	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,65 CL-EM 1FA	463,4
93	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-pirimidin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C25H24 N3O4F 449,18	0,80 CL-EM 1FA	450,3
94	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(piridin-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C25H23 N2O5F 450,16	0,71 CL-EM 1FA	451,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
95	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[trans-2-(2-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C29H25 NO4F4 527,17	1,08 CL-EM 1FA	528,3
96	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[trans-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,02 CL-EM 1FA	490,4
97	ácido (±)-(3-{2-[3-(4-cloro-fenil)-3-fenil-propionil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C33H29 NO4ClF 557,18	1,16 CL-EM 1FA	558,3
98	ácido (±)-(3-{2-[trans-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C28H24 NO4Cl2F 527,11	1,14 CL-EM 1FA	528,3
99	ácido {3-[8-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,04 CL-EM 1FA	460,3
100	ácido {3-[8-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,06 CL-EM 1FA	462,3
101	ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C27H26 NO4F 447,19	1,01 CL-EM 1FA	448,3
102	ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C27H26 NO5F 463,18	1,00 CL-EM 1FA	464,3
103	ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C27H25 NO5ClF 497,14	1,03 CL-EM 1FA	498,3
104	ácido {3-[2-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C30H31 N2O4F 502,23	1,08 CL-EM 1FA	503,4
105	ácido (3-[8-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4F 500,21	1,04 CL-EM 1FA	501,4

Procedimiento C: A una solución de ácido (R)-3-fenilbutírico (19 mg, 0,12 mmoles, 1 eq.) en DCM (2 ml), se añadieron en forma sucesiva DIPEA (0,1 ml, 0,58 mmoles, 5 eq.) y TBTU (37 mg, 0,12 mmoles, 1 eq.). La solución resultante se agitó a t. a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (40 mg, 0,12 mmoles, 1 eq.), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DMF (0,8 ml). Se añadió NaOH ac., 1M (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado.

Se listan en la Tabla 4 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 4

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
106	Ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,04 CL-EM 1FA	462,3
107	Ácido {3-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,04 CL-EM 1FA	462,3
108	Ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C29H30 NO4F 475,22	1,08 CL-EM 1FA	476,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
109	Ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,05 CL-EM 1FA	462,3
110	Ácido {3-[5-fluoro-2-(indano-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,06 CL-EM 1FA	460,3
111	Ácido {3-[5-fluoro-2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,08 CL-EM 1FA	474,4
112	Ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,03 CL-EM 1FA	460,3
113	Ácido (±)-{3-[2-(croman-3-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,04 CL-EM 1FA	476,3
114	Ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H26 NO5F 487,18	0,96 CL-EM 1FA	488,3
115	Ácido (±)-{3-[2-(croman-2-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,04 CL-EM 1FA	476,3
116	Ácido (±)-{3-[2-(biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-triene-7-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H24 NO4F 445,17	1,01 CL-EM 1FA	446,3
117	Ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,07 CL-EM 1FA	462,3
118	Ácido {3-[5-fluoro-2-(4-oxo-4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	0,99 CL-EM 1FA	476,3
119	Ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H27 N2O4F 486,20	1,01 CL-EM 1FA	487,3
120	Ácido (±)-2-{3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-propiónico	C29H28 NO4F 473,20	1,10 CL-EM 1FA	474,3

Procedimiento D: A una solución de ácido 2-(1,2-bencisoxazol-3-il)acético (24 mg, 0,13 mmoles, 1 eq.) en DCM (1 ml), se añadieron en secuencia 1-hidroxibenzotriazol hidrato (18 mg, 0,13 mmoles, 1 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (26 mg, 0,13 mmoles, 1 eq.). La solución resultante se agitó a t. a. durante 2 minutos. A continuación, se añadió una solución de éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (46 mg, 0,13 mmoles, 1 eq.) y NEt₃ (37 µl, 0,27 mmoles, 2 eq.) en DCM (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DMF (0,8 ml). Se añadió NaOH ac., 1 M (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para obtener el ácido deseado.

Se listan en la Tabla 5 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 5

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
121	Ácido {3-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H23 N2O5F 474,16	0,97 CL-EM 1FA	475,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
122	Ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-oxo-indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H24 NO5F 473.16	0.91 CL-EM 1FA	474.3
123	Ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473.20	1.08 CL-EM 1FA	474.3
124	Ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1H-indazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H24 N3O4F 473.18	0.88 CL-EM 1FA	474.3
125	Ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C29H28 N3O4F 501.21	1.01 CL-EM 1FA	502.3
126	Ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C28H25 N3O4F2 505.18	0.98 CL-EM 1FA	506.3
127	Ácido {3-[2-(2-ciclohexil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H30 NO4F 439.22	1.08 CL-EM 1FA	440.3
128	Ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-hidroxí-ciclohexil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C26H30 NO5F 455.21	0.98 CL-EM 1FA	456.3
129	Ácido {3-[2-(3,3-dimetil-butiril)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C24H28 NO4F 413.20	1.01 CL-EM 1FA	414.3

Formación de Urea y Posterior Saponificación.

- 5 A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (57 mg, 0,15 mmoles, 1,00 eq.) y trietilamina (63 µl, 0,45 mmoles, 3,00 eq.) en MeCN (1,0 ml), se le añadió una solución de 2-fluorobencilo isocianato (25 mg, 0,16 mmoles, 1,05 eq.) en MeCN (1,0 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas, y se añadió NaOH ac., 1M (0,8 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas, y se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla después se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.
- 10 Se listan en la Tabla 6 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente isocianato como materiales de partida.

Tabla 6

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
130	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H24 N2O4F2 466,17	0,95 CL-EM 1FA	467,3
131	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H24 N2O4F2 466,17	0,95 CL-EM 1FA	467,3
132	ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H24 N2O4F2 466,17	0,95 CL-EM 1FA	467,3
133	ácido [3-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,97 CL-EM 1FA	463,3
134	ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C26H24 N2O4ClF 482,14	0,98 CL-EM 1FA	483,0

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
135	ácido [3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	C27H27 N2O5F 478,19	0,95 CL-EM 1FA	479,3
136	ácido [3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C26H25 N2O4F 448,18	0,94 CL-EM 1FA	449,3
137	ácido [3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C22H25 N2O4F 400,18	0,87 CL-EM 1FA	401,3

Formación de Carbamato y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (38 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) y DIPEA (42 µl, 0,25 mmoles, 2,5 eq.) en DCM (1,5 ml), se añadió éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo del ácido 3-fluoro-bencilo carbónico (32 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. La reacción se inactivó con sol. de ácido cítrico acuoso, 1 M (1,5 ml). Se separaron las capas sobre separadores de fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (0,4 ml), se añadió NaOH ac., 1 M (0,5 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución resultante se purificó por medio de la HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 7 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente carbonato 3 como materiales de partida.

Tabla 7

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
138	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H23 NO5F2 467,15	1,07 CL-EM 1FA	468,3
139	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H23 NO5F2 467,15	1,07 CL-EM 1FA	468,3
140	éster 2-fluoro-bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,13 CL-EM 1FA	482,2

Procedimiento B: A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (38 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) y DIPEA (42 µl, 0,25 mmoles, 2,5 eq.) en DCM (1,5 ml), se le añadió cloroformiato de etilo (12 µl, 0,12 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. La reacción se inactivó con sol. de ácido cítrico acuoso, 1M (1,5 ml). Se separaron las capas sobre separadores de fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (0,4 ml), se añadió NaOH ac., 1M (0,5 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para obtener el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 8 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente cloroformiato como materiales de partida.

Tabla 8

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
141	éster etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C21H22 NO5F 387,15	0,95 CL-EM 1FA	388,2
142	éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H26 NO5F 415,18	1,06 CL-EM 1FA	416,3
143	éster isopropílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C22H24 NO5F 401,16	1,01 CL-EM 1FA	402,2
144	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO5ClF 469,11	1,16 CL-EM 1FA	470,2
145	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO5ClF 469,11	1,16 CL-EM 1FA	470,2

Formación de Carbamato y Saponificación Concomitante

A una solución de 4-nitro-fenil éster de ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (56 mg, 0,1 mmoles, 1 eq.) y alcohol 2-fluorobencilo (38 mg, 0,3 mmoles, 3 eq.) en THF (1,7 ml), se añadió *tert*-butoxido de potasio (33,7 mg, 0,3 mmoles, 3 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 2 horas. Se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en MeCN/H₂O 1:1 (1,0 ml). Se añadió ácido fórmico (0,2 ml), seguido de DMF (0,5 ml). La solución resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de una espuma de color amarillo pálido.

Se listan en la Tabla 9 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente carbamato de nitrofenilo 5 y el correspondiente alcohol como materiales de partida.

Tabla 9

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
146	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H23 NO5F2 467,15	1,07 CL-EM 1FA	468,3
147	éster 2,3-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H22 NO5F3 485,15	1,08 CL-EM 1FA	486,3
148	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H24 N3O5F 453,17	0,89 CL-EM 1FA	454,3
149	éster 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H26 N3O5F 467,19	0,91 CL-EM 1FA	468,4
150	éster 2-metil-tiazol-4-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H23 N2O5FS 470,13	0,95 CL-EM 1FA	471,3
151	éster 2-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H23 N2O5FS 470,13	0,93 CL-EM 1FA	471,3
152	éster pirimidin-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H22 N3O5F 451,15	0,84 CL-EM 1FA	452,3
153	éster 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H25 N2O5FS 484,15	0,92 CL-EM 1FA	485,3

Acoplamiento Cruzado de Suzuki y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 8-bromo-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (214 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.), se añadieron éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-fenil]-acético (203 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (212 mg, 2,00 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (10,0 ml); se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (29 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con sol. ac. sat. de NaCl (1 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMF (2,2 ml), se le añadió una sal. de NaOH ac., 1 M (0,6 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 10 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 7 como material de partida.

Tabla 10

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
154	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C ₂₆ H ₂₄ NO ₅ Cl 465,13	1,13 CL-EM 1FA	466,3
155	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C ₂₇ H ₂₇ NO ₅ 445,19	1,08 CL-EM 1FA	446,3
156	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C ₂₇ H ₂₇ NO ₆ 461,18	1,05 CL-EM 1FA	462,3
157	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C ₂₆ H ₂₄ NO ₅ F 449,16	1,06 CL-EM 1FA	450,2
158	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C ₂₇ H ₂₄ NO ₅ F ₃ 499,16	1,15 CL-EM 1FA	500,3
159	éster bencílico del ácido 5-(5-carboximetil-2-metoxifenil)-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C ₂₆ H ₂₄ NO ₅ F 449,16	1,07 CL-EM 1FA	450,1

Procedimiento B: A una mezcla en N₂ de [5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropilo)-metanona (53 mg, 0,125 mmoles, 1,00 eq.), se añadieron éster etílico del ácido (3-bromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)-acético (43 mg, 0,125 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (66 mg, 0,63 mmoles, 5,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (1,9 ml); se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (7,2 mg, 0,006 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DMF (0,6 ml), y se añadió NaOH ac., 1M (0,25 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 30 minutos. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado.

Se citan en la Tabla 11 a continuación ejemplos de los compuestos de Fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado **9** como material de partida.

Tabla 11

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
160	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluorometoxi-fenoxi}-acético	C ₂₈ H ₂₃ NO ₅ F ₄ 529,15	1,14 CL-EM 1FA	530,3
161	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenoxi}-acético	C ₃₀ H ₃₀ NO ₅ F 503,21	1,13 CL-EM 1FA	504,4

Procedimiento C: A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (52 mg, 0,125 mmoles, 1,00 eq.), éster etílico del ácido (3-bromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)-acético (43 mg, 0,125 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (66 mg, 0,63 mmoles, 5,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (1,9 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (7,2 mg, 0,006 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró sobre Celite, y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DMF (0,6 ml), y se añadió NaOH ac., 1 M (0,25 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 30 minutos. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para obtener el ácido deseado.

- 10 Se listan en la Tabla 12 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado 9 como material de partida.

Tabla 12

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
162	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H21 NO6F4 519,13	1,16 CL-EM 1FA	520,3
163	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO6F 493,19	1,15 CL-EM 1FA	494,3
164	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4F2 437,14	1,11 CL-EM 1FA	438,2
165	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4ClF 453,11	1,14 CL-EM 1FA	454,3
166	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,10 CL-EM 1FA	450,2

- 15 Procedimiento D: Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (0,2 mg, 0,001 mmoles, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,8 mg, 0,002 mmoles, 0,02 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (86,4 mg, 0,150 mmoles, 1,50 eq.) y fosfato de potasio (42,5 mg, 0,200 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (0,3 ml) y agua (20 µl) se agitó a t. a. durante 2 minutos. Se añadió una solución de éster etílico del ácido (7-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acético (24,3 mg, 0,100 mmoles, 1,00 eq.) en tolueno (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 66 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DMF (0,5 ml), y se añadió NaOH ac., 2 M (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío.

- 25 Se listan en la Tabla 13 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado 9 como material de partida.

Tabla 13

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
167	éster bencílico del ácido 8-(6-carboximetil-benzo[1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H22 NO6F 463,14	1,07 CL-EM 1FA	464,3
168	éster bencílico del ácido 8-(7-carboximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO6F 477,16	1,05 CL-EM 1FA	478,3

Ejemplo 169: Éster Bencílico del Ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C27H24N2O5, MW = 456,17)

- 30 A una suspensión helada de éster bencílico del ácido 5-ciano-8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (73 mg, 0,24 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (4,4 ml), se añadieron trietilamina (99 µl, 0,71 mmoles, 3,0 eq.) y anhídrido

trifluorometansulfónico (61 µl, 0,355 mmoles, 1,5 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, y adicionalmente, a t. a., durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. A una mezcla bajo N₂ del triflato, éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (97 mg, 0,24 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de sodio (100 mg, 0,95 mmoles, 4,0 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (4,8 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (14 mg, 12 µmol, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/minutos, 27 fracciones de 30 ml; heptano + 10 % AcOEt a Heptano + 40 % AcOEt). A una solución del residuo en DMF (1 ml), se añadió soln., acuosa, 1M, de NaOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

CL-EM 1FA: t_R = 1,00 minutos; [M+H]⁺ = 457,3

Ejemplo 170: Éster Bencílico del Ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₆H₂₅NO₅, MW = 431,17)

A una solución helada de éster bencílico del ácido 8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (113 mg, 0,40 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (1 ml), se añadieron NEt₃ (0,17 ml, 1,20 mmoles, 3,00 eq.) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,10 ml, 0,60 mmoles, 1,50 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, y adicionalmente, a t. a. durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con soln. ac. sat. de NaHCO₃ (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. A una mezcla bajo N₂ del triflato, éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (128 mg, 0,40 mmoles, 1,00 eq.), y carbonato de sodio (170 mg, 1,60 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (2,5 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (23 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 100°C durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (20 ml) y agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó parcialmente por medio de la CC (SiO₂, Hept/AcOEt 8:2 a 7:3) para dar un aceite amarillo. Se disolvió el residuo en THF (3 ml), y se añadió NaOH ac., 1 M (0,6 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 68 horas. Se retiró el disolvente orgánico al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl ac., 1 M. La mezcla se extrajo con DCM/THF 3:1 (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 1FA: t_R = 1,03 minutos; [M + H]⁺ = 432,3,

Ejemplo 171: Éster Bencílico del Ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₇H₂₆NO₅F, MW = 463,18)

A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (82 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.), éster etílico del ácido (±)-2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico (63 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (85 mg, 0,80 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (4 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (12 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo anterior en DMF (0,9 ml), se añadió sol. ac., 1M, de NaOH (1,3 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en THF (2 ml) y agua (2 ml). Se añadió hidróxido de litio, monohidrato (23 mg, 0,54 mmoles, 2,71 eq.), y la mezcla se agitó a 50°C durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución se diluyó con DCM. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 19 x 30 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido como un sólido de color amarillo pálido.

CL-EM 1FA: t_R = 1,11 min; [M + H]⁺ = 464,3

Ejemplo 172: Éster Bencílico del Ácido 8-(4-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₅H₂₂NO₅F, MW = 435,15)

A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (72,8 mg, 0,2 mmoles, 1,0 eq.), ácido 4-hidroxibencenoborónico (41,4 mg, 0,3 mmoles, 1,5 eq.) y carbonato de sodio (127,2 mg, 1,2 mmoles, 6,0 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (4 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (17,4 mg, 0,015 mmoles, 0,08 eq.), y la mezcla se agitó a reflujo a 100 °C durante 72 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con sol. ac. sat. de NaCl (1 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/minutos, 30

fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a Heptano + 40 % AcOEt) para dar un aceite incoloro. A una solución del aceite incoloro y K_2CO_3 (82,9 mg, 0,6 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (0,7 ml), se añadió bromoacetato de etilo (66 μ l, 0,6 mmoles, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 2 horas. Se añadió sol. ac., 1 M, de NaOH (0,54 ml), y la mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla ácida resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

CL-EM 1FA: t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$ = 436,2

Alquilación y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una solución de éster bencílico del ácido 8-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (50 mg, 0,13 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de potasio anhídrido (55 mg, 0,40 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (1,5 ml), se añadió bromoacetato de etilo (22 μ l, 0,20 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y AcOEt (20 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 10 ml), sol. ac. sat. de NaCl (1 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron al vacío. A una solución del residuo en THF (1 ml), se añadió NaOH ac., 1 M (0,2 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 4 horas. Se retiró el disolvente orgánico al vacío. El residuo se diluyó con agua (2 ml) y se acidificó con HCl ac., 1 M. La mezcla se extrajo con DCM/THF 2:1 (3 x 6 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC prep. (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 14 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes fenoles **13** como material de partida.

Tabla 14

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
173	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO5F 435,15	1,08 CL-EM 1FA	436,2
174	éster bencílico del ácido 8-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO5F 463,18	1,13 CL-EM 1FA	464,3

Procedimiento B: A una solución de éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(3-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (84 mg, 0,22 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de potasio (91 mg, 0,66 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (0,7 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (36 μ l, 0,33 mmoles, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, sol. ac. sat. de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMF (1,0 ml), se añadió sol. ac., 1 M, de NaOH (0,3 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 19 x 30 mm, 5 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 15 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente fenol **13** como material de partida.

Tabla 15

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
175	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO5F 435,15	1,09 CL-EM 1FA	436,2
176	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO5ClF 469,11	1,13 CL-EM 1FA	470,2
177	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO6F 465,16	1,05 CL-EM 1FA	466,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
178	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO5Cl2 485,08	1,19 CL-EM 1FA	486,0
179	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5Cl 465,13	1,14 CL-EM 1FA	466,1
180	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H21 NO5ClF3 519,11	1,20 CL-EM 1FA	520,2
181	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H22 NO5Cl 451,12	1,09 CL-EM 1FA	452,2
182	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenoxi}-acético d	C28H26 NO5F 475,18	1,02 CL-EM 1FA	476,3

Acoplamiento de Amida y Posterior Saponificación

- 5 A una solución de ácido 3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico (26 mg, 0,13 mmoles, 1,1 eq.) en DCM (2 ml), se añadieron DIPEA (80 µl, 0,47 mmoles, 4,0 eq.) y TBTU (41 mg, 0,13 mmoles, 1,1 eq.) en secuencia. La solución resultante se agitó a t. a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió 2-(4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-3-metoxifenil)acetato de etilo (40 mg, 0,12 mmoles, 1,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DMF (0,8 ml), y se añadió NaOH ac., 1 M (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado.
- 10

Se listan en la Tabla 16 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente ácido como material de partida.

Tabla 16

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
183	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4F 500,21	1,06 CL-EM 1FA	501,3
184	ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO4F 459,19	1,06 CL-EM 1FA	460,2
185	ácido (4-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,08 CL-EM 1FA	480,2
186	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	C30H29 N2O4F 500,21	1,00 CL-EM 1FA	501,3
187	ácido {4-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,07 CL-EM 1FA	462,3
188	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C29H30 NO4F 475,22	1,09 CL-EM 1FA	476,3
189	ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,05 CL-EM 1FA	462,3
190	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	C28H25 N3O4F2 505,18	0,99 CL-EM 1FA	506,2

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
191	ácido {4-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C29H29 N2O4F 488,21	1,04 CL-EM 1FA	489,3
192	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C27H25 NO5F2 481,17	1,03 CL-EM 1FA	482,2
193	ácido (4-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C27H25 NO5ClF 497,14	1,05 CL-EM 1FA	498,2
194	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO4F 461,20	1,06 CL-EM 1FA	462,3

Acoplamiento Cruzado de Suzuki y Posterior Saponificación

A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (97 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.), éster etílico del ácido (3-bromo-4-etoxi-fenil)-acético (57 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (106 mg, 1,00 mmoles, 5,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (3 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (11,6 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró sobre Celite, y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en MeCN/H₂O 1:1 (2 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en DMF (1 ml), y se añadió NaOH ac., 2M (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el producto deseado.

Se listan en la Tabla 17 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto **9** como material de partida.

Tabla 17

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
195	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO5F 463,18	1,12 CL-EM 1FA	464,3
196	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropilometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H28 NO5F 489,20	1,16 CL-EM 1FA	490,2
197	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,18 CL-EM 1FA	478,3
198	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isobutoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H30 NO5F 491,21	1,24 CL-EM 1FA	492,3
199	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO6F 493,19	1,06 CL-EM 1FA	494,3

Saponificación

Procedimiento A: A una solución de éster etílico del ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 1) (73 mg, 0,14 mmoles, 1 eq.) en DMF (0,5 ml), se añadió soln. ac., 2 M, de NaOH (0,5 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (0,3 ml) y después se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 18 x 50 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

Se listan en la Tabla 18 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 1 como material de

partida.

Tabla 18

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Éster de partida de Estructura 1	Fórmula MW Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	t_R [min] Procedimiento CL-EM Datos EM m/z [M + H] ⁺
200	ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	C29H28 NO5F 489,20 CL-EM 5 12,26	1,09 CL-EM 1FA 490,4
201	ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	C29H28 NO5F 489,20 CL-EM 5 15,02	1,09 CL-EM 1FA 490,3
202	éster bencílico del ácido 8-[4-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (enantiómero 2)	éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-[2-metoxi-4-(1-metoxycarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (enantiómero 2)	C27H26 NO6F 479,17 CL-EM 6 7,59	1,19 CL-EM 1FA 480,4
203	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C28H29 N2O4F 476,21 CL-EM 7 11,68	0,82 CL-EM 1FA 477,4
204	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C28H29 N2O4F 476,21 CL-EM 7 14,51	0,82 CL-EM 1FA 477,4
205	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C30H30 NO5F 503,21 CL-EM 8 11,99	1,13 CL-EM 1FA 504,4
206	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C30H30 NO5F 503,21 CL-EM 8 14,04	1,13 CL-EM 1FA 504,4
207	ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	C29H28 NO5F 489,20 CL-EM 9 10,37	1,13 CL-EM 1FA 490,4
208	ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	C29H28 NO5F 489,20 CL-EM 9 16,38	1,13 CL-EM 1FA 490,4
209	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C30H30 NO5F 503,21 CL-EM 10 10,74	1,10 CL-EM 1FA 504,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Éster de partida de Estructura 1	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
210	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C30H30 NO5F 503,21 CL-EM 10 16,09	1,10 CL-EM 1FA 504,4
211	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético (enantiómero 1)	C29H29 NO4F2 493,21 CL-EM 11 25,22	1,17 CL-EM 1FA 494,3
212	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético (enantiómero 2)	C29H29 NO4F2 493,21 CL-EM 11 27,93	1,17 CL-EM 1FA 494,3
213	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C29H30 NO4F 475,22 CL-EM 12 27,19	1,17 CL-EM 1FA 476,4
214	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C29H30 NO4F 475,22 CL-EM 12 31,51	1,17 CL-EM 1FA 476,3

Procedimiento B: Se añadió lentamente TFA (0,49 ml) a una solución helada de éster bencílico del ácido 8-(5-*terc*-butoxicarbonilmetil-2-propil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (110 mg, 0,21 mmoles, 1 eq.) en DCM (0,55 ml). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío sin calentamiento, y el residuo se redisolvió en MeCN (0,8 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Se listan en la Tabla 19 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 1 como material de partida.

Tabla 19

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [min]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
215	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO4F 461,20	1,31 CL-EM 1FA	462,4
216	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO4F 461,20	1,29 CL-EM 1FA	462,3
217	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,24 CL-EM 1FA	478,4

Ejemplo 218: Éster Bencílico del Ácido 8-(4-carboximetil-2,6-dimetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C27H26NO6F, MW = 479,17)

A una solución de éster bencílico del ácido 8-(4-etoxicarbonilmetil-2,6-dimetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (9,5 mg, 0,02 mmoles, 1 eq.) en DMF (0,1 ml), se añadió sol. ac., 2 M, de NaOH (68 μ l). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,1 ml). La solución ácida resultante se purificó por medio de la HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 19 x 30 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se

evaporó a fin de obtener el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 1TFA: $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+ = 480,3$,

Acoplamiento de Amida y Posterior Saponificación

- 5 Procedimiento A: A una solución de ácido ($\pm$)-indan-1-il-acético (22 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) en DCM/DMF 1:1 (1,00 ml), se añadieron TBTU (39 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) y Si-DEA (238 mg, 0,30 mmoles, 3,0 eq.) en secuencia. La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió una solución de éster etílico del ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (36 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (0,25 ml), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 1 hora. La mezcla se filtró, el sólido se enjuagó con DCM (3 ml), y el producto filtrado se concentró al vacío. A una solución del residuo en THF (0,5 ml), se le añadió NaOH ac., 1M (1,0 ml). La
- 10 mezcla se agitó a t. a. durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

- Se listan en la Tabla 20 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente
- 15 ácido como materiales de partida.

Tabla 20

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [min]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
219	ácido ($\pm$)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,19 CL-EM 1FA	488,4
220	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,16 CL-EM 1FA	474,4
221	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H30 NO4F 475,22	1,16 CL-EM 1FA	476,4
222	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,16 CL-EM 1FA	488,4
223	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butilil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C30H31 NO4F2 507,22	1,19 CL-EM 1FA	508,4
224	ácido ($\pm$)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,12 CL-EM 1FA	504,4
225	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H32 NO4F 489,23	1,19 CL-EM 1FA	490,4
226	ácido ($\pm$)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,13 CL-EM 1FA	504,4
227	ácido ($\pm$)-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,13 CL-EM 1FA	490,4
228	ácido ($\pm$)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,29 CL-EM 13	504,3
229	ácido ($\pm$)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,13 CL-EM 1FA	504,4
230	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,18 CL-EM 1FA	488,4
231	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,17 CL-EM 1FA	474,4
232	ácido ($\pm$)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,11 CL-EM 1FA	504,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [min]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
233	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,20 CL-EM 1FA	488,4
234	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H30 NO4F 475,22	1,17 CL-EM 1FA	476,4
235	ácido (±)-{4-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,14 CL-EM 1FA	490,4
236	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,14 CL-EM 1FA	504,3
237	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C30H31 NO4F2 507,22	1,20 CL-EM 1FA	508,4
238	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H32 NO4F 489,23	1,21 CL-EM 1FA	490,4

Procedimiento B: Una solución de ácido (±)-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético (22 mg, 0,12 mmoles, 1,2 eq.) y éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (34 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (1,2 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (37 mg, 0,30 mmoles, 3,0 eq) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (29 mg, 0,15 mmoles, 1,5 eq), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió sol., 1 M, ac., de NaOH (1,0 ml). La solución se agitó a t. a. durante 2 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 21 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 21

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
239	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C31H32 NO4F 501,23	1,18 CL-EM 1FA	502,4
240	ácido (±)-(3-{2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,16 CL-EM 1FA	518,4
241	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,14 CL-EM 1FA	504,4
242	ácido (±)-(3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,10 CL-EM 1FA	490,3
243	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C29H27 NO5F2 507,19	1,10 CL-EM 1FA	508,4
244	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[2-(6-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C29H27 NO5F2 507,19	1,09 CL-EM 1FA	508,3
245	ácido (±)-{3-[2-(3-ciclopropil-butiril)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C25H28 NO4F 425,20	1,06 CL-EM 1FA	426,4
246	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[2-(8-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C29H27 NO5F2 507,19	1,08 CL-EM 1FA	508,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
247	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético, clorhidrato	C29H29 N2O4F 488,21	0,74 CL-EM 1FA	489,4
248	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético, clorhidrato	C28H29 N2O5F 492,21	1,08 CL-EM 1FA	493,4
249	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético, clorhidrato	C28H29 N2O4F 476,21	0,74 CL-EM 1FA	477,4
250	ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,16 CL-EM 1FA	488,4
251	ácido [3-(5-fluoro-2-{2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,16 CL-EM 1FA	506,4
252	ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H29 NO4F2 493,21	1,14 CL-EM 1FA	494,4
253	ácido (±)-{3-[2-(2-[(4-cloro-fenil)-fenil-metilo]-metil-amino)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C34H32 N2O4ClF 586,20	1,00 CL-EM 1TFA	587,3
254	ácido {3-[2-(2-ciclopropil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C23H24 NO4F 397,17	0,97 CL-EM 1FA	398,4
255	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H26 NO4F 447,19	1,07 CL-EM 1FA	448,4
256	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-hidroxi-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H28 NO5F 477,20	1,04 CL-EM 1FA	478,4
257	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,06 CL-EM 1FA	490,4
258	ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,11 CL-EM 1FA	474,4
259	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H31 N2O4F 502,23	0,84 CL-EM 1TFA	503,4
260	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,17 CL-EM 1FA	488,4
261	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,13 CL-EM 1FA	474,4
262	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,07 CL-EM 1FA	490,4
263	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,16 CL-EM 1FA	488,4
264	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(4-metil-3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C30H32 NO4F 489,23	1,18 CL-EM 1FA	490,4
265	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,76 CL-EM 1FA	463,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
266	formiato del ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,73 CL-EM 1FA	463,4
267	formiato del ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-4-il-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,71 CL-EM 1FA	463,4
268	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H30 NO4F 475,22	1,14 CL-EM 1FA	476,4
269	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,11 CL-EM 1FA	474,4
270	ácido (±)-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,07 CL-EM 1FA	476,4
271	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,04 CL-EM 1FA	490,4
272	ácido (±)-{3-[2-(croman-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,04 CL-EM 1FA	476,4
273	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(isocroman-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,04 CL-EM 1FA	476,4
274	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(isocroman-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,07 CL-EM 1FA	476,4
275	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-(1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,17 CL-EM 1FA	506,4
276	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-(1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,16 CL-EM 1FA	506,4
277	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-(1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,16 CL-EM 1FA	506,4
278	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C29H29 NO4F2 493,21	1,16 CL-EM 1FA	494,4
279	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C29H29 NO4F2 493,21	1,16 CL-EM 1FA	494,4
280	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C29H29 NO4F2 493,21	1,17 CL-EM 1FA	494,4
281	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-pirazin-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H28 N3O4F 477,21	0,98 CL-EM 1FA	478,4
282	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C30H32 NO5F 505,23	1,18 CL-EM 1FA	506,4
283	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-tiazol-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C26H27 N2O4FS 482,17	1,03 CL-EM 1FA	483,3
284	ácido (±)-{3-[2-[2-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	C31H33 N2O5F 532,24	0,95 CL-EM 1FA	533,4
285	ácido (±)-[4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C30H27 NO5F4 557,18	1,17 CL-EM 1FA	558,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
286	ácido [4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C30H29 NO4F4 543,20	1,23 CL-EM 1FA	544,4
287	ácido [4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H27 NO4F4 529,19	1,19 CL-EM 1FA	530,3
288	ácido (±)-[4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C28H26 N2O4F4 530,18	0,86 CL-EM 1FA	531,4
289	ácido [4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H25 NO4F4 527,17	1,19 CL-EM 1FA	528,3
290	ácido (±)-[3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil]-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,18 CL-EM 1FA	518,4
291	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	C31H34 NO4F 503,25	1,25 CL-EM 1FA	504,4
292	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	C30H32 NO4F 489,23	1,21 CL-EM 1FA	490,4
293	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil]-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,88 CL-EM 1FA	491,4
294	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil]-acético	C30H33 N2O4F 504,24	0,83 CL-EM 1FA	505,4
295	ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil)-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,81 CL-EM 1FA	491,4
296	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil]-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,15 CL-EM 1FA	518,4
297	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil]-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,17 CL-EM 1FA	518,4
298	ácido (±)-[3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil]-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,18 CL-EM 1FA	504,4
299	ácido (±)-[3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C30H27 NO5F4 557,18	1,15 CL-EM 1FA	558,4
300	ácido [3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C30H29 NO4F4 543,20	1,21 CL-EM 1FA	544,4
301	ácido [3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H27 NO4F4 529,19	1,17 CL-EM 1FA	530,4
302	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C28H26 N2O4F4 530,18	0,86 CL-EM 1FA	531,3
303	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H28 N2O4F4 544,20	0,82 CL-EM 1FA	545,4
304	ácido [3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C28H26 N2O4F4 530,18	0,79 CL-EM 1FA	531,4
305	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C30H27 NO5F4 557,18	1,12 CL-EM 1FA	558,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
306	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C30H27 NO5F4 557,18	1,14 CL-EM 1FA	558,3
307	ácido (±)-[3-[2-(2,2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H25 NO5F4 543,17	1,15 CL-EM 1FA	544,3
308	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,86 CL-EM 1FA	491,4
309	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético a	C28H29 N2O5F 492,21	0,83 CL-EM 1FA	493,4
310	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,13 CL-EM 1FA	480,4
311	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,14 CL-EM 1FA	480,4
312	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,14 CL-EM 1FA	480,4
313	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,85 CL-EM 1FA	491,4
314	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H29 N2O5F 492,21	0,83 CL-EM 1FA	493,4
315	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,14 CL-EM 1FA	480,4
316	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,15 CL-EM 1FA	480,3
317	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H27 NO4F2 479,19	1,15 CL-EM 1FA	480,4
318	ácido (±)-{3-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	C30H31 N2O4F 502,23	0,89 CL-EM 1FA	503,4
319	ácido (±)-{4-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	C30H31 N2O4F 502,23	0,88 CL-EM 1FA	503,4
320	ácido (±)-(3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,79 CL-EM 1FA	491,4
321	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H29 N2O4F 476,21	0,76 CL-EM 1FA	477,4
322	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H27 N2O4F 474,20	0,93 CL-EM 1FA	475,4
323	ácido (±)-(4-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil)-acético	C32H34 NO5F 531,24	1,23 CL-EM 1FA	532,4
324	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,17 CL-EM 1FA	504,4
325	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,21 CL-EM 1FA	518,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
326	ácido (±)-(3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C32H34 NO4F 515,25	1,25 CL-EM 1FA	516,5
327	ácido (±)-(3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C30H29 NO5F2 521,20	1,16 CL-EM 1FA	522,3
328	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,79 CL-EM 1FA	491,4
329	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C28H29 N2O4F 476,21	0,76 CL-EM 1FA	477,4
330	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H27 N2O4F 474,20	0,95 CL-EM 1FA	475,4
331	ácido (±)-(3-{2-[2-(2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-etoxi-fenil)-acético	C32H34 NO5F 531,24	1,22 CL-EM 1FA	532,4
332	ácido (±)-(3-{2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-etoxi-fenil)-acético	C30H30 NO5F 503,21	1,16 CL-EM 1FA	504,3
333	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,20 CL-EM 1FA	518,4
334	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C32H34 NO4F 515,25	1,24 CL-EM 1FA	516,4
335	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C30H29 NO5F2 521,20	1,15 CL-EM 1FA	522,4
336	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-2-il-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H25 N2O4F 460,18	1,01 CL-EM 1FA	461,4
337	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((E)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C26H26 N3O4F 463,19	0,98 CL-EM 1FA	464,4
338	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-2-il-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H25 N2O4F 460,18	0,99 CL-EM 1FA	461,4
339	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-((E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C26H26 N3O4F 463,19	0,98 CL-EM 1FA	464,4
340	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C26H25 N2O4F 448,18	0,83 CL-EM 1FA	449,4
341	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-((E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C26H26 N3O4F 463,19	0,98 CL-EM 1FA	464,4
342	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C26H25 N2O4F 448,18	0,84 CL-EM 1FA	449,4
343	ácido (±)-(3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,73 CL-EM 1FA	463,4
344	ácido (±)-(3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	C28H29 N2O4F 476,21	0,82 CL-EM 1FA	477,4
345	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H29 N2O4F 476,21	0,82 CL-EM 1FA	477,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
346	ácido (±)-{4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	C29H31 N2O4F 490,23	0,87 CL-EM 1FA	491,4
347	ácido [4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H27 NO4F4 529,19	1,19 CL-EM 1FA	530,4
348	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,78 CL-EM 1FA	463,4
349	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H27 N2O4F 462,20	0,78 CL-EM 1FA	463,4
350	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C30H31 N2O4F 502,23	0,77 CL-EM 1FA	503,4
351	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H29 N2O4F 476,21	0,82 CL-EM 1FA	477,4
352	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H29 N2O4F 476,21	0,82 CL-EM 1FA	477,4

Procedimiento C: Una solución de ácido (±)-croman-4-il-acético (7,5 mg, 39 µmoles, 1,0 eq.) y éster *terc*-butilico del ácido [4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-3-isopropoxi-fenil]-acético (16 mg, 39 µmoles, 1,0 eq.) en MeCN (0,5 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (7,2 mg, 59 µmoles, 1,5 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (11,3 mg, 59 µmoles, 1,5 eq.), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla bruta se concentró al vacío. A una solución helada del residuo en DCM (0,1 ml), se añadió lentamente TFA (0,13 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío sin calentamiento. El residuo se redisolvió en MeCN (1 ml) y se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 22 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 22

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
353	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,19 CL-EM 1FA	518,4
354	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	C31H34 NO4F 503,25	1,25 CL-EM 1FA	504,4
355	ácido {4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	C30H32 NO4F 489,23	1,21 CL-EM 1FA	490,4
356	ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	C30H32 NO4F 489,23	1,21 CL-EM 1FA	490,4
357	ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,21 CL-EM 1FA	488,4

Procedimiento D: A una solución de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butírico (22 mg, 0,11 mmoles, 1,1 eq.) en DCM (2 ml), se añadieron DIPEA (70 µl, 0,41 mmoles, 4 eq.) y TBTU (36 mg, 0,11 mmoles, 1,1 eq.) en secuencia. Las soluciones resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió éster etílico del ácido [4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-3-metoxi-fenil]-acético (35 mg, 0,10 mmoles, 1,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en

DMF (0,8 ml), y se añadió NaOH ac., 1M (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

- 5 Se listan en la Tabla 23 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente ácido como materiales de partida.

Tabla 23

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
358	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	C29H29 NO4F2 493,21	1,16 CL-EM 1FA	494,4
359	ácido ($\pm$)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO5F 489,20	1,09 CL-EM 1FA	490,4
360	ácido ($\pm$)-{4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	C29H28 NO4F 473,20	1,15 CL-EM 1FA	474,4
361	ácido ($\pm$)-{3-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C27H25 N2O4F 460,18	0,87 CL-EM 1FA	461,4
362	ácido ($\pm$)-{3-[2-(2-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	C28H26 NO5F 475,18	1,02 CL-EM 1FA	476,4

- 10 *Ejemplo 363: ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético (C29H29NO4F2, MW = 493,21)*

- 15 A una solución de ácido 3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butírico (20 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (1 ml), se añadieron hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (14 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (19 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.) en secuencia. La solución resultante se agitó a t. a. durante 2 minutos. A continuación, se añadió una solución de éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (34 mg, 0,1 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (42 μ l, 0,3 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en DMF (0,8 ml), y se añadió NaOH ac., 1M (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 horas. La solución se neutralizó cuidadosamente con ácido fórmico (0,5 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 20 CL-EM 3: t_R = 0,92 minutos; [M + H]⁺ = 494,3

Formación de Carbamato y Saponificación Concomitante

- 25 A una solución de éster 4-nitro-fenilo del ácido 8-(2-etoxi-5-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (40 mg, 0,08 mmoles, 1 eq.) y alcohol (R)-(+)-sec-fenetilo (28 mg, 0,23 mmoles, 3 eq.) en THF (2 ml), se añadió *tert*-butóxido de potasio (27 mg, 0,23 mmoles, 3 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó con ácido fórmico (6 eq.), y se abrió el matraz y se dejó reposar a t. a. a fin de permitir la evaporación del disolvente (2 días). Se disolvió el residuo en MeCN/H₂O 1:1 (1 ml) y DMF (0,2 ml). La solución resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 18 x 50 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.
- 30 Se listan en la Tabla 24 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente carbamato de nitrofenilo **5** y el correspondiente alcohol como materiales de partida.

Tabla 24

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
364	éster (R)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,23 CL-EM 1FA	478,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
365	éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H24 N3O5F 465,17	1,00 CL-EM 1FA	466,4
366	éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 N2O5F2 496,18	1,12 CL-EM 1FA	497,3
367	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H26 N3O5F 467,19	1,01 CL-EM 1FA	468,4
368	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,23 CL-EM 1FA	478,4
369	éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H30 NO5F 455,21	1,26 CL-EM 1FA	456,4
370	3-metil-butil éster del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	C25H30 NO5F 443,21	1,25 CL-EM 1FA	444,4
371	éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H27 N2O5F 478,19	0,97 CL-EM 1FA	479,4
372	éster ciclopropilometílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H26 NO5F 427,18	1,15 CL-EM 1FA	428,4
373	éster fenetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,21 CL-EM 1FA	478,4
374	éster (R)-2-fenil-propílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H30 NO5F 491,21	1,25 CL-EM 1FA	492,4
375	éster 3-metil-but-2-enílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H28 NO5F 441,20	1,21 CL-EM 1FA	442,4
376	éster butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H28 NO5F 429,20	1,20 CL-EM 1FA	430,4
377	éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H28 NO5F 429,20	1,20 CL-EM 1FA	430,4
378	éster 2-metoxi-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H26 NO6F 431,17	1,03 CL-EM 1FA	432,4
379	éster 3-metil-but-3-enílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H28 NO5F 441,20	1,20 CL-EM 1FA	442,4
380	éster 2-metil-butílico del ácido (±)-8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H30 NO5F 443,20	1,25 CL-EM 1FA	444,4
381	éster but-3-inílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H24 NO5F 425,16	1,09 CL-EM 1FA	426,4
382	éster 3-hidrox-3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H30 NO6F 459,21	1,02 CL-EM 1FA	460,4
383	éster 3-metoxi-3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H32 NO6F 473,22	1,14 CL-EM 1FA	474,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
384	éster tetrahydro-furan-2-ilmetílico del ácido (±)-8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H28 NO6F 457,19	1,06 CL-EM 1FA	458,4
385	éster (R)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,24 CL-EM 1FA	478,4
386	éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H24 N3O5F 465,17	1,01 CL-EM 1FA	466,4
387	éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 N2O5F2 496,18	1,12 CL-EM 1FA	497,4
388	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H26 N3O5F 467,19	1,03 CL-EM 1FA	468,4
389	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,24 CL-EM 1FA	478,3
390	éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H27 N2O5F 478,19	0,98 CL-EM 1FA	479,4
391	éster ciclopropilometílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H26 NO5F 427,18	1,16 CL-EM 1FA	428,4
392	éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H30 NO5F 455,21	1,28 CL-EM 1FA	456,3
393	éster 3-metil-butílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H30 NO5F 443,21	1,26 CL-EM 1FA	444,4
394	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H25 N2O5F 464,18	1,01 CL-EM 1FA	465,4
395	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H25 N2O5F 464,18	1,01 CL-EM 1FA	465,4
396	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H32 NO5F 469,23	1,31 CL-EM 1FA	470,4
397	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H32 NO5F 469,23	1,32 CL-EM 1FA	470,4

Formación de Carbamato y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una solución de éster etílico del ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (72 mg, 0,20 mmoles, 1,0 eq.) y DIPEA (46 µl, 0,50 mmoles, 2,5 eq.) en DCM (3 ml), se añadió éster 4-fluoro-bencílico del ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo carbónico (65 mg, 0,24 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. La reacción se inactivó con soln. de ácido cítrico acuoso, 1 M (3 ml). Se separaron las capas sobre separadores de fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. A una solución del residuo en DMF (0,9 ml), se añadió NaOH ac., 2M (0,5 ml). La solución se agitó a t. a. durante 2 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 25 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente carbonato 3 como materiales de partida.

Tabla 25

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
398	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,20 CL-EM 1FA	482,4
399	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,20 CL-EM 1FA	482,4
400	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,19 CL-EM 1FA	482,3
401	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5F3 499,16	1,21 CL-EM 1FA	500,3
402	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5ClF2 515,13	1,25 CL-EM 1FA	516,3
403	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5F3 499,16	1,21 CL-EM 1FA	500,3
404	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,21 CL-EM 1FA	482,4
405	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,21 CL-EM 1FA	482,4
406	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,21 CL-EM 1FA	482,4
407	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5F3 499,16	1,22 CL-EM 1FA	500,3
408	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5ClF2 515,13	1,27 CL-EM 1FA	516,3
409	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5F3 499,16	1,22 CL-EM 1FA	500,3

Procedimiento B: A una solución helada de éster etílico del ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (112 mg, 0,3 mmoles, 1,0 eq.) y DIPEA (0,15 ml, 0,9 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (3,6 ml), se le añadió gota a gota cloroformato de bencilo (50 μ l, 0,33 mmoles, 1,1 eq.). Al completarse la adición, se extrajo el baño enfriante, y la suspensión se agitó a t. a. durante 48 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución ácida resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó. A una solución del éster previo en DMF (3,6 ml), se añadió soln. ac., 2M, de NaOH (1,8 ml). La solución se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución ácida resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó (Genevac) para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 26 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 como material de partida.

Tabla 26

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
410	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO5F 463,18	1,20 CL-EM 1FA	464,4
411	éster bencílico del ácido 8-[4-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H23 NO5F4 517,15	1,22 CL-EM 1FA	518,3

Acoplamiento Cruzado de Suzuki y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una mezcla en N₂ de éster etílico del ácido (3-bromo-4-difluorometoxi-fenil)-acético (32 mg, 0,10 mmoles, 1,00 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (49 mg, 0,10 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (42 mg, 0,40 mmoles, 4,00 eq) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (2,0 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (5,8 mg, 5 µmol, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró sobre Celite, y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en DMF (1 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó. El éster resultante se redisolvió en DMF (0,5 ml), y se añadió soln. ac., 2 M, de NaOH (0,2 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml), y la solución ácida resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 27 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado **9** como material de partida.

Tabla 27

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
412	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-difluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H22 NO5F3 485,15	1,16 CL-EM 1FA	486,3
413	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H24 NO5F3 499,16	1,15 CL-EM 1FA	500,3
414	éster bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO6F 479,17	1,17 CL-EM 1FA	480,3
415	éster bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-propoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO6F 493,19	1,22 CL-EM 1FA	494,4
416	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H21 NO4ClF 453,11	1,23 CL-EM 1FA	454,3

Procedimiento B: Una mezcla bajo N₂ de acetato de paladio (II) (0,4 mg, 2 µmol, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,7 mg, 4 µmol, 0,02 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (82,3 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) y fosfato de potasio (84,9 mg, 0,4 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (0,6 ml) y agua (35 µl) se agitó a t. a. durante 2 minutos. Se añadió una solución de éster etílico del ácido (2-bromo-3-metoxi-fenoxi)-acético (64 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) en tolueno (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en MeCN/H₂O (1,8 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó. El residuo se redisolvió en DMF (1,0 ml), y se añadió soln. ac., 2 M, de NaOH (0,4 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 60 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado como una espuma blanca.

Se listan en la Tabla 28 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado **9** como material de partida.

Tabla 28

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
417	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO6F 465,16	1,11 CL-EM 1FA	466,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
418	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,11 CL-EM 1FA	450,4
419	éster bencílico del ácido 8-(2-terc-butoxi-5-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H30 NO5F 491,21	1,29 CL-EM 1FA	492,4
420	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-dimetilamino-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H27 N2O4F 462,20	1,11 CL-EM 1FA	463,4
421	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H23 NO5F4 517,15	1,20 CL-EM 1FA	518,3
422	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO5F2 481,17	1,12 CL-EM 1FA	482,3
423	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO5F 449,16	1,17 CL-EM 1FA	450,4
424	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H24 NO6F 465,16	1,15 CL-EM 1FA	466,3
425	éster bencílico del ácido (±)-8-[4-(1-carboxi-etil)-2-etoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,24 CL-EM 1FA	478,4

Procedimiento C: Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (0,44 mg, 2 µmoles, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,64 mg, 4 µmol, 0,02 eq.), [5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropilo)-metanona (95,4 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) y fosfato de potasio (85 mg, 0,4 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (0,6 ml) y agua se agitó a t. a. durante 2 minutos. Se añadió una solución de éster etílico del ácido [3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético (68,2 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) en tolueno (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío. El residuo bruto, redisoluto en MeCN (1,3 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó. A una solución del éster previo en DMF (1 ml), se le añadió soln. ac., 2 M, de NaOH (0,4 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 19 x 30 mm, 5 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el ácido deseado en forma de un aceite incoloro.

Se listan en la Tabla 29 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado 9 como material de partida.

Tabla 29

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
426	ácido [3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C29H25 NO4F4 527,17	1,18 CL-EM 1FA	528,3
427	ácido {4-(2-fluoro-etoxi)-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C29H27 NO4F2 491,19	1,10 CL-EM 1FA	492,4
428	ácido {4-terc-butoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C31H32 NO4F 501,23	1,25 CL-EM 1FA	502,4
429	ácido 1-{3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-ciclopropanocarboxílico	C30H28 NO4F 485,20	1,17 CL-EM 1FA	486,4

Ejemplo 430: Éster Bencílico del Ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₈H₂₆NO₅F, MW = 475,18)

Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (0,4 mg, 2 μmoles, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,7 mg, 4 μmoles, 0,02 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (82,3 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) y fosfato de potasio (84,9 mg, 0,4 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (0,6 ml) y agua (35 μl) se agitó a t. a. durante 2 minutos. Se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-acético (57 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) en tolueno (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a t. a., se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en MeCN (1,8 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó. Se añadió ácido trifluoroacético (0,23 ml), lentamente, a una solución helada del éster *terc*-butílico previo en DCM (0,23 ml). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío sin calentamiento, y el residuo se redisolvió en DMF (1,3 ml). Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

CL-EM 1FA: t_R = 1,20 minutos; [M + H]⁺ = 476,4

Ejemplo 431: Éster Bencílico del Ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₉H₂₈N₂O₅, MW = 484,20)

Una mezcla en N₂ de acetato de paladio(II) (0,21 mg, 0,9 μmol, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,78 mg, 1,9 mmoles, 0,02 eq.), éster etílico del ácido [4-isopropoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (34 mg, 94,3 μmol, 1,00 eq.) y fosfato de potasio (40 mg, 0,19 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (0,3 ml) y agua (0,04 ml) se agitó a t. a. durante 2 minutos. Se añadió una solución de éster bencílico del ácido 8-cloro-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (32,1 mg, 94,3 μmol, 1,00 eq.) en tolueno (0,3 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en MeCN/H₂O (1,6 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó. El residuo se redisolvió en DMF (0,45 ml), y se añadió soln. ac., 2 M, de NaOH (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La mezcla bruta se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite lechoso.

CL-EM 1FA: t_R = 1,17 minutos; [M + H]⁺ = 485,4

Formación de Urea y Posterior Saponificación

Procedimiento A: A una solución de éster etílico del ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (40 mg, 0,11 mmoles, 1,00 eq.) y NEt₃ (47 μl, 0,34 mmoles, 3,00 eq.) en MeCN (1 ml), se añadió isocianato de 2-fluorobencilo (18 mg, 0,12 mmoles, 1,05 eq.) en MeCN (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas, y se añadió soln. ac., 2 M, de NaOH (0,50 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1 ml) y después se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

Se listan en la Tabla 30 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 y el correspondiente isocianato como materiales de partida.

Tabla 30

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
432	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ F ₂ 480,19	1,08 CL-EM 1FA	481,3
433	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ F ₂ 480,19	1,08 CL-EM 1FA	481,3
434	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ F ₂ 480,19	1,08 CL-EM 1TFA	481,3
435	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C ₂₈ H ₂₉ N ₂ O ₄ F 476,21	1,10 CL-EM 1FA	477,4
436	ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₄ ClF 496,16	1,12 CL-EM 1FA	497,3

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
437	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H29 N2O5F 492,21	1,08 CL-EM 1FA	493,3
438	ácido [3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-etoxi-fenil]-acético	C27H27 N2O4F 462,20	1,07 CL-EM 1TFA	463,3
439	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C23H27 N2O4F 414,20	1,00 CL-EM 1FA	415,4
440	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H26 N2O4F2 480,19	1,08 CL-EM 1FA	481,3
441	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H26 N2O4F2 480,19	1,08 CL-EM 1FA	481,3
442	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C27H26 N2O4F2 480,19	1,08 CL-EM 1FA	481,4
443	ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C28H29 N2O4F 476,21	1,10 CL-EM 1FA	477,4
444	ácido {4-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	C27H26 N2O4ClF 496,16	1,12 CL-EM 1FA	497,3
445	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H29 N2O5F 492,21	1,09 CL-EM 1FA	493,3
446	ácido [4-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-3-etoxi-fenil]-acético	C27H27 N2O4F 462,20	1,07 CL-EM 1FA	463,4
447	ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C23H27 N2O4F 414,20	1,01 CL-EM 1FA	415,4

Procedimiento B: Se disolvió 2-(aminometil)piridina (15 µl, 0,14 mmoles, 1,00 eq.) en MeCN (1 ml). Se añadió N-etildiisopropilamina (72 µl, 0,42 mmoles, 3,00 eq.) seguida de 1,1'-carbonildiimidazol (24 mg, 0,15 mmoles, 1,05 eq.). La mezcla resultante se agitó a 45 °C durante 3 horas. Se añadió éster etílico del ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (50 mg, 0,14 mmoles, 1,00 eq.), y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó parcialmente por HPLC prep. (columna: Water X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones básicas) y se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMF (0,50 ml), se añadió soln. ac., 2M, de NaOH (0,50 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La solución se neutralizó con ácido fórmico (1,00 ml), se filtró y después se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

Se listan en la Tabla 31 a continuación ejemplos de los compuestos de fórmula (I), preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 como material de partida.

Tabla 31

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM tR [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
448	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C26H26 N3O4F 463,19	0,80 CL-EM 1FA	464,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto de fórmula (I)	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
449	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	C ₂₆ H ₂₆ N ₃ O ₄ F 463,19	0,80 CL-EM 1FA	464,4

Síntesis de Precursores e Intermedios**Procedimiento General para la Síntesis de los Nitroestirenos 19**

- 5 Se disolvió 5-cloro-2-(trifluorometil)benzaldehído (10,75 g, 50,0 mmoles, 1,00 eq.) en nitrometano (30 ml). Se añadieron tamices moleculares (4A 961 mg), butilamina (0,59 ml, 5,9 mmoles, 0,12 eq.) y ácido acético (0,58 ml, 10,2 mmoles, 0,20 eq.), y la mezcla se agitó a 95 °C durante 1 hora. La mezcla se transfirió a un nuevo matraz a fin de eliminar los tamices moleculares. Se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 40 ml/minutos, 30 fracciones de 40 ml, Heptano a Heptano + 12 % AcOEt) para producir el nitroestireno deseado en forma de un aceite marrón.
- 10 Se listan en la Tabla 32 a continuación los nitroestirenos 19, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente benzaldehído **20**, **22**, o **26** como material de partida.

Tabla 32

Nitroestirenos 19	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
4-cloro-2-((E)-2-nitro-vinil)-1-trifluorometil-benceno	C ₉ H ₅ NO ₂ ClF ₃ 251,00	0,94 CL-EM 3	sin ionización
4-bromo-1-fluoro-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₈ H ₅ NO ₂ BrF 244,95	0,89 CL-EM 3	sin ionización
4-bromo-1-cloro-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₈ H ₅ NO ₂ BrCl 260,92	0,94 CL-EM 3	sin ionización
4-bromo-1-metil-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₉ H ₈ NO ₂ Br 240,97	0,92 CL-EM 3	sin ionización
1-bromo-4-cloro-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₈ H ₅ NO ₂ BrCl 260,92	0,93 CL-EM 3	sin ionización
1-bromo-4-metoxi-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₉ H ₈ NO ₃ Br 260,92	0,92 CL-EM 3	sin ionización
1-bromo-4-fluoro-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₈ H ₅ NO ₂ BrF 244,95	0,89 CL-EM 3	sin ionización
1-fluoro-4-metoxi-2-((E)-2-nitro-vinil)-benceno	C ₉ H ₈ NO ₃ F 197,05	0,86 CL-EM 3	sin ionización

Procedimiento General para la Preparación de las Fenetilaminas (o la correspondiente sal de clorhidrato) 18

- 15 Se añadió ácido sulfúrico (1,78 ml) gota a gota a una suspensión agitada de LiAlH₄ (2,66 g, 66,55 mmoles, 4,46 eq.) en THF (100 ml) con enfriamiento de hielo. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió una solución de 4-cloro-2-((E)-2-nitro-vinil)-1-trifluorometil-benceno (4,02 g, 14,91 mmoles, 1,00 eq.) en THF (10,5 ml), gota a gota, dentro de los 20 minutos, con enfriamiento de hielo. Después de 10 minutos, se extrajo el baño enfriante, y la mezcla se entibió lentamente usando una pistola de calor hasta que la mezcla hirvió moderadamente. Después de 5 minutos, la mezcla se enfrió nuevamente hasta 0°C y se hidrolizó cuidadosamente por medio de la adición gota a gota de *i*PrOH (11 ml), y después, soln. ac., 2M, de NaOH (8,2 ml). La suspensión resultante se separó mediante la filtración, y la torta de filtro se enjuagó con THF. El producto filtrado se concentró al vacío, para dar la fenetilamina deseada.
- 20
- 25 Se disolvió la amina libre en Et₂O (54 ml) e *i*PrOH (2,1 ml) y se acidificó con HCl, 2 M, en solución de Et₂O (29 ml). La suspensión se separó mediante la filtración, y la torta de filtro se enjuagó con Et₂O. El sólido de color blanco resultante se secó en alto vacío. La sal de HCl se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 33 a continuación las fenetilaminas **18** o los clorhidratos de fenetilamina **18**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes nitroestirenos **19** como material de partida.

Tabla 33

Intermedios 18	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
clorhidrato de 2-(5-cloro-2-trifluormetil-fenil)-etilamina	C ₉ H ₉ NCIF ₃ 223,04	0,59 CL-EM 3	sin ionización
clorhidrato de 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etilamina	C ₈ H ₉ NBrF 216,99	0,50 CL-EM 3	218,2
clorhidrato de 2-(5-bromo-2-cloro-fenil)-etilamina	C ₈ H ₉ NBrCl 232,96	0,55 CL-EM 3	234,2
clorhidrato de 2-(5-bromo-2-metil-fenil)-etilamina	C ₉ H ₁₂ NBr 213,02	0,56 CL-EM 3	sin ionización
clorhidrato de 2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-etilamina	C ₈ H ₉ NBrCl 232,96	0,55 CL-EM 3	234,1
clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-etilamina	C ₉ H ₁₂ NOBr 229,01	0,53 CL-EM 3	230,3
clorhidrato de 2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etilamina	C ₈ H ₉ NBrF 216,99	0,50 CL-EM 3	218,2
2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-etilamina	C ₉ H ₁₂ NOF 169,09	0,45 CL-EM 3	170,2

Procedimiento General para la Síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas 16

Una mezcla de clorhidrato de 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etilamina (7,65 g, 27,2 mmoles, 1,0 eq.) y formiato de etilo (2,91 ml, 36,2 mmoles, 1,1 eq.) se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t. a., y se fraccionó entre AcOEt (150 ml) y agua (150 ml). Se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (1x 150 ml), soln. ac. sat. de NaCl (1 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar la correspondiente formamida.

La formamida se disolvió en DCM (272 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (2,59 ml, 30,0 mmoles, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 30 minutos, y después se enfrió hasta -10 °C. Se añadió cloruro de hierro (III) anhidro (5,3 g, 32,7 mmoles, 1,2 eq.) a la mezcla fría. La mezcla resultante se dejó calentar lentamente hasta t. a. y se agitó a t. a. durante 4 horas. La reacción se inactivó con soln. ac. de HCl, 2 M (272 ml), y el sistema bifásico se agitó a t. a. durante 1 hora. Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (1x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con soln. ac. sat. de NaCl (1x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró al vacío para dar el intermedio oxazolo.

El intermedio oxazolo se disolvió en MeOH (310 ml) y H₂SO₄ conc. (16,4 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre agua (150 ml) y AcOEt (150 ml). Se separaron las capas. La fase orgánica se extrajo con soln. ac. de HCl, 2 M (2 x 70 ml). Las tres fases acuosas ácidas combinadas se basificaron con 25 % NH₃ y se extrajeron con DCM (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 150 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 30 fracciones de 45 ml, Heptano + 5 % AcOEt a Heptano + 30 % de AcOEt) para producir la 3,4-dihidroisoquinolina deseada en forma de un aceite de color amarillo.

Se listan en la Tabla 34 a continuación las 3,4-dihidroisoquinolinas 16, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes fenetilaminas 18 o las sales de clorhidrato de fenetilaminas 18 como material de partida.

Tabla 34

3,4-dihidroisoquinolinas 16	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₉ H ₇ NBrF 226,98	0,41 CL-EM 3	228,1
8-cloro-5-trifluormetil-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₁₀ H ₇ NCIF ₃ 233,02	0,53 CL-EM 3	233,9
8-bromo-5-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₉ H ₇ NBrCl 242,95	0,48 CL-EM 3	244,1
8-bromo-5-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₁₀ H ₁₀ NOBr 239,00	0,48 CL-EM 3	240,1
8-bromo-5-metil-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₁₀ H ₁₀ NBr 223,00	0,48 CL-EM 3	224,2

(continuación)

3,4-dihidroisoquinolinas 16	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H]⁺
5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₉ H ₇ NBrCl 242,95	0,49 CL-EM 3	244,1
5-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina	C ₉ H ₇ NBrF 226,98	0,43 CL-EM 3	228,2

Síntesis de 5-bromo-8-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina (C₁₀H₁₀NOBr, MW = 239,00)

- 5 Una mezcla de clorhidrato de 2-(2-bromo-5-metoxi-fenil)-etilamina (1,50 g, 4,07 mmoles, 1,00 eq.) y trietilamina (1,14 ml, 8,16 mmoles, 2,01 eq.) en formiato de etilo (28 ml) se sometió a reflujo durante 2 horas. Se retiró el disolvente al vacío, y el residuo se fraccionó entre AcOEt (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (1 x 20 ml), soln. ac. sat. de NaCl (1 x 20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar la formamida deseada. El residuo se agitó a 140 °C en ácido polifosfórico (22 g) durante 3 horas. Después de enfriar hasta t. a., la mezcla se basificó con soln. ac. de NaOH, 2 M, y se extrajo con DCM. La capa orgánica entonces se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 23 fracciones de 45 ml, Heptano + 50 % AcOEt a heptano + 70 % AcOEt) para lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja que se solidificó con el reposo.
- 10 CL-EM 3: t_R = 0,50 minutos; [M + H]⁺ = 240,2

Procedimiento General para la Síntesis de la Tetrahidroisoquinolina (o la correspondiente sal de clorhidrato) 17

- 15 A una solución helada de 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolina (3,56 g, 15,5 mmoles, 1 eq.) en MeOH (156 ml), se le añadió NaBH₄ (1,22 g, 31,0 mmoles, 2 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre agua y AcOEt. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró al vacío para dar el producto deseado tetrahidroisoquinolina.
- 20 La amina libre se disolvió en HCl, 4 M, en dioxano (60 ml). El precipitado sólido resultante se filtró, se lavó con Et₂O y se secó bajo alto vacío, para producir la sal de tetrahidroisoquinolina en forma de un sólido de color blanco.

Se listan en la Tabla 35 a continuación las tetrahidroisoquinolinas **17** y los clorhidratos de tetrahidroisoquinolina **17**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes 3,4-dihidroisoquinolinas **16** como material de partida.

25

Tabla 35

Intermedios 17	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H]⁺
8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	C ₉ H ₉ NBrF 228,99	0,47 CL-EM 3	230,2
8-bromo-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	C ₁₀ H ₁₂ NOBr 241,01	0,52 CL-EM 3	241,9
8-bromo-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	C ₉ H ₉ NBrCl 244,96	0,52 CL-EM 3	246,1
8-cloro-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	C ₁₀ H ₉ NCIF ₃ 235,04	0,55 CL-EM 3	235,3
8-bromo-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	C ₁₀ H ₁₂ NBr 225,02	0,52 CL-EM 3	226,2
8-bromo-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina clorhidrato	C ₉ H ₉ NBrCl 244,96	0,52 CL-EM 3	246,1
5-bromo-8-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina clorhidrato	C ₉ H ₉ NBrCl 244,96	0,54 CL-EM 3	sin ionización
8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina clorhidrato	C ₉ H ₉ NBrF 228,99	0,48 CL-EM 3	230,1
5-bromo-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina	C ₉ H ₉ NBrF 228,99	0,48 CL-EM 3	230,2

Procedimiento General para la Síntesis de Tetrahidroisoquinolinas Boc-protégidas 7-A

A una solución de 8-cloro-5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (908 mg, 3,69 mmoles, 1,00 eq.) y trietilamina (0,51 ml, 3,69 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (11,5 ml), se le añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (821 mg, 3,76 mmoles, 1,02 eq.) en DCM (11,5 ml) en N₂. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se retiró el disolvente al vacío, y el residuo se fraccionó entre AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar las tetrahidroisoquinolinas Boc-protégidas en forma de un aceite de color amarillo, que se solidificó con el reposo. El producto se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 36 a continuación las tetrahidroisoquinolinas Boc-protégidas **7-A**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahidroisoquinolinas **17** (o la correspondiente sal de clorhidrato) como material de partida.

Tabla 36

Intermedios 7-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster <i>terc</i> -butilico del ácido 8-cloro-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C15H17 NO2ClF3 335,09	1,03 CL-EM 3	sin ionización
éster <i>terc</i> -butilico del ácido 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C14H17 NO2BrF 329,04	0,99 CL-EM 3	sin ionización

Procedimiento General para la Síntesis de Tetrahidroisoquinolinas Cbz-protégidas 7-A

A una solución helada de 8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (2,53 g, 10,6 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (4,43 ml, 31,8 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (284 ml), se le añadió cloroformiato de bencilo (1,75 ml, 11,7 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota. Al completarse la adición, se extrajo el baño enfriante, y la suspensión se agitó a t. a. durante 2 horas. La reacción se inactivó con soln. de ácido cítrico acuoso, 1 M (265 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 25 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 15 % de AcOEt) para producir las tetrahidroisoquinolinas Cbz-protégidas en forma de un aceite amarillo pálido.

Se listan en la Tabla 37 a continuación las tetrahidroisoquinolinas Cbz-protégidas **7-A**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes tetrahidroisoquinolinas (o la correspondiente sal de clorhidrato) **17** como material de partida.

Tabla 37

Intermedios 7-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C17H15 NO2BrF 363,03	0,98 CL-EM 3	364,1
éster bencílico del ácido 8-bromo-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C18H18 NO3Br 375,05	1,00 CL-EM 3	376,1
éster bencílico del ácido 8-bromo-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C17H15 NO2BrCl 379,00	1,02 CL-EM 3	380,0
éster bencílico del ácido 8-bromo-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C18H18 NO2Br 359,05	1,01 CL-EM 3	360,1
éster bencílico del ácido 8-cloro-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C18H15 NO2ClF3 369,07	1,03 CL-EM 3	369,8
éster bencílico del ácido 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C17H15 NO2BrCl 379,00	1,02 CL-EM 3	380,0
éster bencílico del ácido 5-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C17H15 NO2BrF 363,03	0,99 CL-EM 3	364,1

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₁₇H₁₇NO₃, MW = 283,1)

A una suspensión enfriada con hielo de clorhidrato de 8-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (746 mg, 5,0 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (2,13 ml, 15,0 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (25 ml), se añadió cloroformiato de bencilo (0,83 ml, 5,5 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota. La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora, y adicionalmente, a t. a., durante 4 horas. La reacción se inactivó con soln. de ácido cítrico acuoso, 1 M (50 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en THF (20 ml), y se añadió solución de NaOH ac., 1 M (6 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 68 horas. Se retiró el disolvente orgánico al vacío. La capa acuosa resultante se acidificó con solución de HCl ac., 2 N, y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por CC (SiO₂, Hept/AcOEt 8:2 a 7:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 2: t_R = 0,78 minutos; [M + H]⁺ = 284,1,

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 5-bromo-8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₁₇H₁₆NO₃Br, MW = 361,03)

Una solución de 5-bromo-8-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina (312 mg, 1,3 mmoles, 1,0 eq.) en clorobenceno (18,4 ml) se trató con cloruro de aluminio (520 mg, 3,9 mmoles, 3,0 eq.) y se agitó a 130°C durante 1 hora. Después de enfriar hasta t. a., se añadió soln. ac. sat. de NaHCO₃, y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente por medio de la Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/minutos, 25 fracciones de 30 ml, AcOEt + 10 % MeOH) para dar un aceite de color amarillo. A una solución helada del residuo en MeOH (13,1 ml), se añadió NaBH₄ (98 mg, 2,6 mmoles, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre agua y AcOEt. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. A una solución helada del residuo y trietilamina (0,54 ml, 3,9 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (36 ml), se le añadió cloroformiato de bencilo (0,21 ml, 1,43 mmoles, 1,1 eq.), gota a gota. Al completarse la adición, se extrajo el baño enfriante, y la suspensión se agitó a t. a. durante 4 horas. La reacción se inactivó con soln. de ácido cítrico acuoso, 1 M (36 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/minutos, 27 fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a Heptano + 20 % AcOEt). Se disolvió el residuo en THF (5 ml), y se añadió soln. de NaOH ac., 1M (5 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. Se retiró el disolvente orgánico al vacío. La capa acuosa resultante se acidificó con soln. ac. de HCl, 2N, y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

CL-EM 3: t_R = 0,90 minutos; [M + H]⁺ = 362,2,

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 5-ciano-8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₁₈H₁₆N₂O₃, MW = 308,12)

A una solución de éster bencílico del ácido 5-bromo-8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (123 mg, 0,31 mmoles, 1,0 eq.) en DMAC (0,62 ml), se le añadieron cianuro de zinc (18 mg, 0,16 mmoles, 0,5 eq.), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (6,2 mg, 7 μmoles, 0,02 eq.), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (4,7 mg, 8 μmol, 0,03 eq.) y poli(metilhidrosiloxano) (6 μl). La mezcla resultante se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se añadió agua. Se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 10 g, caudal: 15 ml/minutos, 25 fracciones de 15 ml, Heptano + 5 % AcOEt a heptano + 40 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

CL-EM 3: t_R = 0,84 minutos; [M + H]⁺ = 309,1

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 8-cloro-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₁₈H₁₅N₂O₂Cl, MW = 326,08)

A una solución de éster bencílico del ácido 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (381 mg, 1,00 mmoles, 1,00 eq.) en DMAC (2 ml), se le añadieron cianuro de zinc (59 mg, 0,50 mmoles, 0,50 eq.), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (20 mg, 0,02 mmoles, 0,02 eq.), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (15 mg, 0,03 mmoles, 0,03 eq.) y poli(metilhidrosiloxano) (20 μl). La mezcla resultante se agitó a 150 °C bajo irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a. A la mezcla anterior, se le añadieron cianuro de zinc (59 mg, 0,50 mmoles, 0,50 eq.), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (20 mg, 0,02 mmoles, 0,02 eq.), 1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno (15 mg, 0,03 mmoles, 0,03 eq.) y poli(metilhidrosiloxano) (20 μl). La mezcla resultante se agitó a 150 °C en irradiación de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se añadió agua. Se separaron las capas, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/minutos, 40 fracciones de 30 ml, Heptano + 5 % AcOEt a Heptano + 30 % AcOEt) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM 3: t_R = 0,95 minutos; [M + H]⁺ = 327,0

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 8-cloro-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C18H18NO4ClS, MW = 379,07)

Una mezcla en Ar de éster bencílico del ácido 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (190 mg, 0,5 mmoles, 1,0 eq.), metansulfonato de sodio (72 mg, 0,6 mmoles, 1,2 eq.), L-prolina (12 mg, 0,1 mmoles, 0,2 eq.), soln. ac. de NaOH, 1 M (0,1 ml, 0,1 mmoles, 0,2 eq.) y yoduro de cobre (I) (10 mg, 0,05 mmoles, 0,1 eq.) en DMSO (5 ml) se agitó a 150 °C con irradiaciones de microondas durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se fraccionó entre AcOEt (125 ml) y H₂O (125 ml). Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 0,89 min; [M + H]⁺ = 380,1

Síntesis de (8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropilo)-metanona (C19H17NOBrF, MW = 373,05)

A una solución de ácido (1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (389 mg, 2,4 mmoles, 1,2 eq.) en DCM (10 ml), se añadieron DIPEA (1,37 ml, 8 mmoles, 4,0 eq.) y TBTU (771 mg, 2,4 mmoles, 1,2 eq.), en secuencia. La solución resultante se agitó a t. a. durante 30 minutos. A continuación, se añadió clorhidrato de 8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (533 mg, 2,0 mmoles, 1,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 30 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 50 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM 3: t_R = 0,96 min; [M + H]⁺ = 374,0

Procedimiento General para la Síntesis de Sulfonamidas 37

Etapa 1: Una mezcla de 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (3,17 g, 20 mmoles, 1,0 eq.) y aminoacetaldehído dimetilo acetal (2,18 ml, 20 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno (50 ml) se agitó a 130 °C con la eliminación concomitante de H₂O (Dean-Stark) durante 2,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. Se disolvió el residuo en EtOH (100 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C, y se añadió NaBH₄ (1,14 g, 30 mmoles, 1,5 eq.), en porciones. Se extrajo el baño enfriante, y la solución se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción resultante se inactivó con soln. ac. sat. de NaHCO₃ (150 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar (2-cloro-4-fluoro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: t_R = 0,52 min; [M + H]⁺ = 248,2

Etapa 2: A una suspensión de (2-cloro-4-fluoro-bencil)-(2,2-dimetoxi-etil)-amina (4,90 g, 19,8 mmoles, 1,0 eq.) y NEt₃ (8,3 ml, 59,3 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (100 ml), se le añadió una solución de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4,15 g, 21,8 mmoles, 1,1 eq.) en DCM (25 ml), gota a gota. La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. La reacción se inactivó con soln. ac. sat. de NaHCO₃ (150 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 40 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 45 % AcOEt) para dar la sulfonamida deseada en forma de un aceite incoloro.

Se listan en la Tabla 38 a continuación las sulfonamidas 37, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente aldehído 34 como material de partida.

Tabla 38

Sulfonamidas 37	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etilo)-4-metil-bencenosulfonamida	C18H21NO4ClFS 401,09	0,98 CL-EM 3	Sin ionización
N-(2-cloro-4,5-difluoro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etilo)-4-metil-bencenosulfonamida	C18H20NO4ClF2S 419,08	0,99 CL-EM 3	Sin ionización
N-(3,5-difluoro-2-metoxi-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etilo)-4-metil-bencenosulfonamida	C19H23NO5F2S 415,13	0,97 CL-EM 3	Sin ionización

Procedimiento General para la Síntesis de Isoquinolinas 15-A

A una suspensión de cloruro de aluminio (3,32 g, 24,9 mmoles, 5 eq.) en DCM (40 ml), se le añadió una solución de N-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2,00 g, 4,98 mmoles, 1 eq.) en DCM (15 ml), gota a gota, a t. a. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (300 g). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con soln. sat.

ac. de NaHCO_3 (150 ml) y sol. ac. sat. de NaCl (1 x 100 ml), se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/minutos, 30 fracciones de 40 ml, Heptano a Heptano + 50 % AcOEt) para dar la isoquinolina deseada en forma de un sólido de color marrón.

Se listan en la Tabla 39 a continuación las isoquinolinas **15-A**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes sulfonamida **37** como material de partida.

Tabla 39

Isoquinolinas 15-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
8-cloro-6-fluoro-isoquinolina	$\text{C}_9\text{H}_5\text{NClF}$ 181,01	0,52 CL-EM 3	182,2
8-cloro-5,6-difluoro-isoquinolina	$\text{C}_9\text{H}_4\text{NClF}_2$ 199,00	0,74 CL-EM 3	200,1

Síntesis de 5,7-difluoro-isoquinolin-8-ol ($\text{C}_9\text{H}_5\text{NOF}_2$, MW = 181,03)

10 A una suspensión de cloruro de aluminio (3,85 g, 28,9 mmoles, 5 eq.) en DCM (40 ml), se le añadió N-(3,5-difluoro-2-metoxi-bencil)-N-(2,2-dimetoxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida (2,40 g, 5,78 mmoles, 1 eq.) en DCM (15 ml), gota a gota, a t. a. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo (300 g). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. sat. ac. de NaHCO_3 (150 ml) y sol. ac. sat. de NaCl (1 x 100 ml). La suspensión resultante se filtró, y el sólido se enjuagó con DCM (20 ml). Se secó el sólido a alto vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

15 El producto se usó sin purificación adicional.
CL-EM 3: t_R = 0,42 min; [M + H]⁺ = 182,2

Síntesis de 8-bromo-7-fluoro-isoquinolina ($\text{C}_9\text{H}_5\text{NBrF}$, MW = 224,96)

20 Una mezcla de 2-bromo-3-fluorobenzaldehído (4,06 g, 20 mmoles, 1 eq.) y aminoacetaldehído dimetilo acetal (2,18 ml, 20 mmoles, 1 eq.) en tolueno (50 ml) se agitó a 130 °C con la eliminación concomitante de H_2O (Dean-Stark) durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y se secó bajo alto vacío. La imina resultante se añadió gota a gota en un período de 20 min a H_2SO_4 caliente (20 ml) a 140 °C. Después de finalizar la adición, la mezcla se agitó a 130 °C durante 30 minutos adicionales. La mezcla se dejó enfriar a t. a., y se vertió en hielo (1 kg). Se eliminó cierta cantidad de alquitrán negro mediante la filtración sobre Celite. El producto filtrado se basificó mediante la adición de sol. ac. al 32 % de NaOH . La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Water X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm , UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

25 CL-EM 3: t_R = 0,58 min; [M + H]⁺ = 226,1

Síntesis de ácido 3-bromo-4-isopropoxi-benzoico ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$, MW = 257,99)

30 Etapa 1: A una mezcla de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (4,00 g, 18,1 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de potasio anhidro (5,49 g, 39,7 mmoles, 2,2 eq.) en DMF (50 ml), se añadió 2-yodopropano (4,05 ml, 39,7 mmoles, 2,2 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C 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_4 y se concentraron al vacío para dar éster isopropílico de ácido 3-bromo-4-isopropoxi-benzoico. El producto se usó sin purificación adicional.

35 Etapa 2: A una solución de éster isopropílico del ácido 3-bromo-4-isopropoxi-benzoico (5,32 g, 17,7 mmoles, 1 eq.) en EtOH (100 ml), se le añadió sol. de NaOH ac., 1M (80 ml). La solución resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas, y después se concentró al vacío. La capa acuosa resultante se acidificó cuidadosamente con sol. ac. de HCl , 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar ácido 3-bromo-4-isopropoxi-benzoico. El producto se usó sin purificación adicional.

40 CL-EM 3: t_R = 0,80 minutos; [M + H]⁺ = 259,3

Síntesis de ácido 3-bromo-4-trifluormetil-benzoico ($\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2\text{BrF}_3$, MW = 267,94)

45 Se añadió ácido 3-amino-4-(trifluormetil)benzoico (1,70 g, 8,29 mmoles, 1,0 eq.), en porciones, a una mezcla de bromuro de cobre (II) (2,78 g, 12,43 mmoles, 1,5 eq.) y *tert*-butilo nitrito (1,48 ml, 12,43 mmoles, 1,5 eq.) en MeCN (100 ml) en N_2 a t. a. Comenzó un lento desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con sol. de NaOH ac., 1M (150 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 10 minutos. La suspensión azul se filtró a través de Celite; el Celite se enjuagó con agua. El producto filtrado se acidificó con sol. ac. de HCl , 2 M (150 ml) y se extrajo con DCM (3x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. ac. sat. de NaCl (1x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título. El residuo se usó sin purificación adicional.

50 CL-EM 3: t_R = 0,80 minutos; sin ionización.

Síntesis de ácido 3-bromo-4-trifluorometoxi-benzoico (C₈H₄O₃BrF₃, MW = 283,93)

- 5 A una solución helada de 3-bromo-4-(trifluorometoxi)benzaldehído (3,00 g, 11,2 mmoles, 1 eq.) en MeOH (14 ml), se le añadió una solución de peróxido de hidrógeno (solución al 30 % en peso en agua, 14 ml, 11,2 mmoles, 1 eq.) en sol. ac. al 15 % de NaOH (14 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, y adicionalmente, a t. a., durante 18 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl conc. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se enjuagó con H₂O. El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío, para dar el compuesto del título. El producto se usó sin purificación adicional.
- CL-EM 3: t_R = 0,82 minutos; sin ionización.

Procedimiento General para la Homologación de Arndt-Eistert de un ácido 39

- 10 Etapa 1: A una mezcla de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (1,51 g, 6,4 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (25 ml), enfriada a -5 °C, se añadieron cloruro de oxalilo (0,8 ml, 9,6 mmoles, 1,50 eq.) y 4 gotas de DMF. La mezcla de reacción se calentó hasta t. a. durante 20 horas. La mezcla se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en THF (50 ml) y se enfrió hasta -5 °C. Se añadió una solución de (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en hexanos, 7,2 ml, 14,4 mmoles, 2,25 eq.), y la mezcla se dejó calentar hasta t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 60 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 20 % de AcOEt) para dar 1-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-diazo-etanona en forma de un sólido de color amarillo.
- 15 Etapa 2: A una solución de 1-(3-bromo-4-cloro-fenil)-2-diazo-etanona (877 mg, 3,38 mmoles, 1,0 eq.) en MeOH (30 ml), se le añadió una solución de benzoato de plata (464 mg, 2,03 mmoles, 0,6 eq.) en trietilamina (7,0 ml), gota a gota. La solución negra resultante se agitó a t. a. durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en AcOEt (100 ml) y se lavó con sol. sat. ac. de NH₄Cl (3 x 50 ml), sol. ac. sat. de NaCl (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto se purificó por medio de la Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/minutos, 60 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 20 % AcOEt) para dar éster metílico del ácido (3-bromo-4-cloro-fenil)-acético en forma de un sólido de color amarillo.
- 20
- 25 Se listan en la Tabla 40 a continuación los ésteres de ácido fenilacético **9-A**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente ácido **39** y el correspondiente alcohol (etapa 2) como materiales de partida.

Tabla 40

Éster del ácido fenilacético 9-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster metílico del ácido (3-bromo-4-cloro-fenil)-acético	C ₉ H ₈ O ₂ BrCl 261,94	0,84 CL-EM 2	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ BrCl 275,96	0,92 CL-EM 3	sin ionización
éster metílico del ácido (3-bromo-4-trifluorometil-fenil)-acético	C ₁₀ H ₈ O ₂ BrF ₃ 295,97	0,90 CL-EM 3	sin ionización
éster metílico del ácido (3-bromo-4-metil-fenil)-acético	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ Br 241,99	0,88 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-2-fluoro-fenil)-acético	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ BrF 259,99	0,87 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-5-metoxi-fenil)-acético	C ₁₁ H ₁₃ O ₃ Br 272,01	0,89 CL-EM 3	sin ionización
éster metílico del ácido (5-bromo-2-cloro-fenil)-acético	C ₉ H ₈ O ₂ BrCl 261,94	0,83 CL-EM 2	sin ionización
éster metílico del ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético	C ₉ H ₈ O ₂ BrF 245,97	0,78 CL-EM 2	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-acético	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ BrF ₃ 325,98	0,96 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-metansulfonil-fenil)-acético	C ₁₁ H ₁₃ O ₄ BrS 319,97	0,76 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-isopropoxi-fenil)-acético	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ Br 300,04	0,95 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (8-cloro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-acético	C ₁₂ H ₁₃ O ₄ Cl 256,05	0,85 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (7-cloro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acético	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ Cl 242,04	0,86 CL-EM 3	sin ionización
etil éster del ácido (4-bromo-3-fluoro-fenil)-acético	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ BrF 259,99	0,88 CL-EM 3	sin ionización

(continuación)

Éster del ácido fenilacético 9-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (4-bromo-2-cloro-fenil)-acético	C10H10O2BrCl 275,96	0,92 CL-EM 3	sin ionización
ácido (4-bromo-3-cloro-fenil)-acético etil éster	C10H10O2BrCl 275,96	0,91 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (4-bromo-3-metoxi-fenil)-acético	C11H13O3Br 272,01	0,87 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-terc-butoxi-fenil)-acético	C14H19O3Br 314,05	0,97 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-difluormetoxi-fenil)-acético	C11H11O3BrF2 307,99	0,90 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (4-bromo-3-etoxi-fenil)-acético	C12H15O3Br 286,02	0,91 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido [4-bromo-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C12H12O3BrF3 339,99	0,95 CL-EM 3	sin ionización

Procedimiento General para la Esterificación de un Ácido

- 5 Una solución de ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (2,5 g, 10 mmoles, 1 eq.) en HCl, 1,25 M, en etanol (13 ml) se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre DCM (25 ml) y NaOH ac., 1 M (25 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para dar el producto deseado éster en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto se usó sin purificación adicional.
- 10 Se listan en la Tabla 41 a continuación los ésteres de ácido fenilacético **9**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente ácido como material de partida.

Tabla 41

Éster del ácido fenilacético 9	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético	C11H13O3Br 272,01	0,81 CL-EM 2	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-fluoro-fenil)-acético	C10H10O2BrF 259,99	0,85 CL-EM 2	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-5-fluoro-fenil)-acético	C10H10O2BrF 259,99	0,89 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (5-bromo-2-metoxi-fenil)-acético	C11H13O3Br 272,01	0,88 CL-EM 3	273,2
éster etílico del ácido (2-bromo-fenil)-acético	C10H11O2Br 241,99	0,86 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (2-bromo-4-cloro-fenil)-acético	C10H10O2BrCl 275,96	0,91 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)-acético	C11H13O3Br 272,01	0,87 CL-EM 3	sin ionización

Procedimiento General para la Transesterificación de un Éster

- 15 Una solución de éster metílico del ácido (5-bromo-2-cloro-fenil)-acético (1,04 g, 3,93 mmoles, 1 eq.) en HCl, 1,25 M, en etanol (30 ml) se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto se usó sin purificación adicional.
- Se listan en la Tabla 42 a continuación los ésteres de ácido fenilacético **9**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente éster como material de partida.

Tabla 42

Éster del ácido fenilacético 9	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (5-bromo-2-cloro-fenil)-acético	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ BrCl 275,96	0,89 CL-EM 2	sin ionización
éster etílico del ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético	C ₁₀ H ₁₀ O ₂ BrF 259,99	0,84 CL-EM 2	sin ionización

Síntesis de Éster Etílico del Ácido 1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (C₁₃H₁₅O₃Cl, MW = 254,07)

- 5 Etapa 1: A una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (2,36 g, 20 mmoles, 4 eq.) en THF (15 ml), se le añadió una solución de isocianuro de tosilmetilato (1,95 g, 10 mmoles, 2 eq.) en THF (5 ml), a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3-cloro-4-metoxibenzaldehído (879 mg, 5 mmoles, 1 eq.) en THF (5 ml), gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas a -78 °C. A la mezcla de reacción enfriada, se añadió metanol (5 ml). La mezcla después se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se retiró el disolvente al vacío. El residuo se fraccionó entre agua (20 ml) y AcOEt (10 ml). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 50 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 25 % AcOEt) para dar (3-cloro-4-metoxi-fenil)-acetronitrilo en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó con el reposo.
CL-EM 3: t_R = 0,78 min; [M + H]⁺ = sin ionización
- 10
- 15 Etapa 2: Una mezcla de (3-cloro-4-metoxi-fenil)-acetronitrilo (320 mg, 1,76 mmoles, 1,00 eq.), 1-bromo-2-cloro etano (0,51 ml, 6,05 mmoles, 3,40 eq.) y cloruro de benciltriethylamonio (10 mg, 0,04 mmoles, 0,02 eq.) se calentó a 70 °C. Lentamente, se añadió soln. ac. al 50 % de NaOH (1,5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 18 horas. Se añadieron 1-bromo-2-cloro etano (0,26 ml, 3,03 mmoles, 1,72 eq.) y una punta de espátula de cloruro de benciltriethylamonio nuevamente, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 horas. Se añadieron soln. ac. al 50 % de NaOH (1,5 ml) y agua (5 ml), y la mezcla después se calentó hasta 130 °C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t. a., se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo una vez con AcOEt (20 ml), y una vez con DCM (20 ml). La capa acuosa básica se acidificó con HCl conc. (pH < 1). El precipitado resultante se filtró y se lavó con soln. ac. de HCl, 1 M. La torta de filtro después se redisolvió en DCM (20 ml) y se lavó con soln. de HCl, 1 M (2 x 20 ml) y soln. ac. sat. de NaCl (1 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar ácido 1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.
CL-EM 3: t_R = 0,75 min; [M + H]⁺ = sin ionización
- 20
- 25
- 30 Etapa 3: Una solución de ácido 1-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico (250 mg, 0,96 mmoles, 1 eq.) en HCl, 1,25 M, en EtOH (2,4 ml) se agitó a t. a. durante 2 horas, y adicionalmente, a 50 °C, durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar a t. a., y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/minutos, 30 fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a Heptano + 20 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
CL-EM 3: t_R = 0,91 minutos; [M + H]⁺ = 255,2

Síntesis de Éster Etílico del Ácido (±)-2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico (C₁₂H₁₅O₃Br, MW = 286,02)

- 35 A una solución helada de éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (1,45 g, 5,12 mmoles, 1,00 eq.) en THF (18 ml), se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 225 mg, 5,63 mmoles, 1,10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 30 minutos. Se añadió yodometano (0,34 ml, 5,38 mmoles, 1,05 eq.), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió agua cuidadosamente; se retiró el THF al vacío. El residuo se extrajo con AcOEt (2 x). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 25 fracciones de 40 ml, Heptano 100 % a Heptano + 15 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
CL-EM 3: t_R = 0,90 min; [M + H]⁺ = 287,2
- 40

Síntesis de (8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropilo)-metanona (C₁₉H₁₇NOBrF, MW = 373,05)

- 45 Una solución de clorhidrato de 8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (200 mg, 0,75 mmoles, 1,0 eq.) y el ácido (1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (122 mg, 0,75 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (9 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (367 mg, 3,00 mmoles, 4,0 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (216 mg, 1,13 mmoles, 1,5 eq.), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (70 ml). La solución diluida se lavó con HCl ac., 1N (3 x 30 ml), soln. ac. sat. de NaCl (1 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto se usó sin purificación adicional.
- 50

CL-EM 3: $t_R = 0,97$ min; $[M + H]^+ = 374,0$

Síntesis de 3-bromo-4-isopropoxi-fenol (C₉H₁₁O₂Br, MW = 229,99)

Etapa 1: A una solución de hidroquinona (3,37 g, 30,0 mmoles, 1,00 eq.) y 2-yodopropano (2 ml, 19,8 mmoles, 0,66 eq.) en EtOH (12 ml), se le añadió una solución de KOH (1,68 g, 30,0 mmoles, 1,00 eq.) en agua (6 ml). La solución de color marrón oscuro se sometió a reflujo durante 18 horas. Se retiró el disolvente al vacío, y la fase acuosa remanente se acidificó con soln. ac. de HCl, 2 M, y se extrajo con AcOEt (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con soln. ac. sat. de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 340 g, caudal: 90 ml/min, 100 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 35 % AcOEt) para dar 4-isopropoxi-fenol en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM 3: $t_R = 0,67$ min; $[M + H]^+ =$ Sin ionización

Etapa 2: A una solución de 4-isopropoxi-fenol (800 mg, 5,26 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (1,47 ml, 10,5 mmoles, 2,0 eq.) en DCM (22 ml), se añadió cloruro de acetilo (0,45 ml, 6,36 mmoles, 1,2 eq.), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 4 días. Se añadió soln. ac. sat. de NaHCO₃, y se separaron las capas. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar 4-isopropoxi-fenil éster de ácido acético en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,83$ min; $[M + H]^+ =$ Sin ionización

Etapa 3: A una solución de 4-isopropoxi-fenil éster del ácido acético (1,04 g, 5,35 mmoles, 1 eq.) en MeCN (22 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (953 mg, 5,35 mmoles, 1 eq.). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se retiró el disolvente al vacío. El residuo se fraccionó entre agua y Et₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar éster 3-bromo-4-isopropoxi-fenil del ácido acético en forma de un aceite de color naranja. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,90$ min; $[M + H]^+ =$ Sin ionización

Etapa 4: A una solución de éster 3-bromo-4-isopropoxi-fenil del ácido acético (1,44 g, 4,98 mmoles, 1,00 eq.) en MeOH (20 ml), se añadió una solución de KOH (303 mg, 5,39 mmoles, 1,08 eq.) en H₂O (3 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 45 min. Se añadió agua (5 ml), y la mezcla se acidificó con soln. ac. de HCl, 2 N, y después se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. El producto se usó sin purificación.

CL-EM 3: $t_R = 0,79$ min; $[M + H]^+ = 230,1$

Procedimiento General para la Alquilación de un Fenol **40**

A una mezcla de 3-bromo-4-isopropoxi-fenol (1,22 g, 4,86 mmoles, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (2,01 g, 14,6 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (17,5 ml), se le añadió bromoacetato de etilo (0,81 ml, 7,29 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se fraccionó entre AcOEt y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 20 % AcOEt) para dar el producto deseado en forma de un aceite incoloro.

Se listan en la Tabla 43 a continuación los ésteres de ácido fenoxiacético **9-B**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente fenol **40** y el correspondiente bromuro como material de partida.

Tabla 43

Éster del ácido fenoxiacético 9-B	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z $[M + H]^+$
éster etílico del ácido (3-bromo-4-isopropoxi-fenoxi)-acético	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ Br 316,03	0,93 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido (3-bromo-4-trifluormetoxi-fenoxi)-acético	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ BrF ₃ 341,97	0,95 CL-EM 3	sin ionización
éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenoxi)-propiónico	C ₁₂ H ₁₅ O ₄ Br 302,02	0,89 CL-EM 3	303,1
éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenoxi)-butírico	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ Br 316,03	0,93 CL-EM 3	316,9
éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenoxi)-2-metil-propiónico	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ Br 316,03	0,92 CL-EM 3	316,9
éster etílico del ácido (2-bromo-3-metoxi-fenoxi)-acético	C ₁₁ H ₁₃ O ₄ Br 288,00	0,84 CL-EM 3	288,9

Síntesis de Éster Etilico del Ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (C₁₀H₁₁O₃Br, MW = 257,90)

- 5 A una solución de ácido 3-bromo-4-hidroxifenilacético (1,19 g, 5 mmoles, 1 eq.) en EtOH (15 ml), se le añadió cloruro de tionilo (0,73 ml, 10 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 hora 30 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre DCM (50 ml) y soln. sat. ac. de NaHCO₃ (50 ml). Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto se usó sin purificación adicional.
- CL-EM 3: t_R = 0,76 min; [M + H]⁺ = 259,3

Procedimiento General para la Alquilación de un Fenol

- 10 Procedimiento A: A una solución de éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (135 mg, 0,5 mmoles, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (207 mg, 1,5 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (1,8 ml), se le añadió yodoetano (61 µl, 0,8 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se fraccionó entre DCM y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío.

Se citan en la Tabla 44 a continuación los compuestos **9-C**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente halógeno como material de partida.

Tabla 44

Compuesto 9	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (3-bromo-4-etoxi-fenil)-acético	C ₁₂ H ₁₅ O ₃ Br 286,02	0,91 CL-EM 3	286,9
éster etílico del ácido (3-bromo-4-ciclopropilometoxi-fenil)-acético	C ₁₄ H ₁₇ O ₃ Br 312,04	0,95 CL-EM 3	312,9
éster etílico del ácido (3-bromo-4-propoxi-fenil)-acético	C ₁₃ H ₁₇ O ₃ Br 300,04	0,96 CL-EM 3	300,9
éster etílico del ácido (3-bromo-4-isobutoxi-fenil)-acético	C ₁₄ H ₁₉ O ₃ Br 314,05	1,00 CL-EM 3	314,9
éster etílico del ácido [3-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acético	C ₁₃ H ₁₇ O ₄ Br 316,03	0,87 CL-EM 3	316,9
éster etílico del ácido [3-bromo-4-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-acético	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ BrF 304,01	0,88 CL-EM 3	sin ionización

- 20 Procedimiento B: Síntesis de éster etílico del ácido [3-bromo-4-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-acético (C₁₂H₁₃O₃BrF₂, MW = 322,00): Se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (80 mg, 2,0 mmoles, 1,0 eq.), en porciones, a una solución helada de éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (564 mg, 2,0 mmoles, 1,0 eq.) en THF (9,4 ml). Se eliminó el baño de hielo, y la mezcla se dejó calentar hasta t. a. y se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 2,2-difluoretilo trifluormetansulfonato (961 mg, 4,4 mmoles, 2,2 eq.) en THF (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM, y se añadió agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con soln. ac. sat. de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.
- 25 CL-EM 3: t_R = 0,90 min; [M + H]⁺ = sin ionización

- 30 Procedimiento C: Síntesis de éster etílico del ácido [3-bromo-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético (C₁₂H₁₂O₃BrF₃, MW = 339,99): Se añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,15 ml, 1,5 mmoles, 1 eq.) a una solución de éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (456 mg, 1,5 mmoles, 1 eq.) y carbonato de potasio (622 mg, 4,5 mmoles, 3 eq.) en DMF (1,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 150°C bajo irradiación de microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 30 ml/min, 30 fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a Heptano + AcOEt 20 %) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 35 CL-EM 3: t_R = 0,94 min; [M + H]⁺ = sin ionización

Síntesis de Éster Metílico del Ácido (±)-2-(4-bromo-3-metoxi-fenoxi)-propiónico (C₁₁H₁₃O₄Br, MW = 288,00)

- 40 Se disolvió 4-bromo-3-metoxifenol (209 mg, 1 mmoles, 1 eq.) en MeCN (4 ml). Se añadieron éster metílico del ácido (±)-2-(tolueno-4-sulfonilo)-propiónico (258 mg, 1 mmoles, 1 eq.) y K₂CO₃ (276 mg, 2 mmoles, 2 eq.), y la mezcla se agitó a 65°C durante 6 horas, y adicionalmente, a t. a., durante 4 días. La mezcla se fraccionó entre agua y Et₂O. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por medio de la Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/min, 30 fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a Heptano + 20 % AcOEt) hasta obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: $t_R = 0,87$ min; $[M + H]^+ = 289,0$

5 Síntesis de Éster *terc*-butílico del Ácido (4-cloro-3-isopropoxi-fenil)-acético (C₁₅H₂₁O₃Cl, MW = 284,12)

Etapa 1: A una solución de 5-bromo-2-clorofenol (2,08 g, 10 mmoles, 1,0 eq.) y carbonato de potasio (4,15 g, 30 mmoles, 3,0 eq.) en MeCN (19 ml), se le añadió 2-yodopropano (1,53 ml, 15 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se calentó hasta 50°C, y se agitó a esta temperatura durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se fraccionó entre AcOEt y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y soln. ac. sat. de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-bromo-1-cloro-2-isopropoxi-benceno en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,98$ min; $[M + H]^+ =$ sin ionización

Etapa 2: A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-isopropoxi-benceno (2,48 g, 9,8 mmoles, 1,0 eq.) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (501 mg, 0,98 mmoles, 0,1 eq.) en dioxano (84 ml), se le añadió una solución, 0,5M, de cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetil zinc en Et₂O (35,3 ml, 17,6 mmoles, 1,8 eq.). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 2 días. La mezcla se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 8 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: $t_R = 1,01$ min; $[M + H]^+ =$ sin ionización

Síntesis de Éster *terc*-butílico del Ácido (3-cloro-4-ciclopropoxi-fenil)-acético (C₁₅H₁₉O₃Cl, MW = 282,10).

Etapa 1: Se añadieron carbonato de potasio (8,29 g, 60 mmoles, 3,0 eq.) y p-toluensulfonato de 2-cloroetil (5,16 g, 22 mmoles, 1,1 eq.) en secuencia, a una solución de 4-bromo-2-clorofenol (4,19 g, 20 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (25 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a. y se fraccionó entre AcOEt (290 ml) y agua (120 ml). Se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con agua (4 x 120 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para dar 4-bromo-2-cloro-1-(2-cloro-etoxi)-benceno en forma de un aceite incoloro, que se solidificó con el reposo. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,93$ min; $[M + H]^+ =$ sin ionización

Etapa 2: A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(2-cloro-etoxi)-benceno (5,84 g, 17,4 mmoles, 1 eq.) en DMF (22 ml), se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (1,40 g, 34,9 mmoles, 2 eq.) en porciones a t. a. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se fraccionó entre agua (70 ml) y AcOEt (250 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con agua (4 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. A una solución del residuo en DMF (22 ml), se añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (1,40 g, 34,9 mmoles, 2 eq.), en porciones a t. a. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 48 horas. La mezcla se fraccionó entre agua (70 ml) y AcOEt (250 ml). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con agua (4 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 5 % AcOEt) para dar 4-bromo-2-cloro-1-viniloxi-benceno en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: $t_R = 0,93$ min; $[M + H]^+ =$ sin ionización

Etapa 3: A una solución helada de dietilzinc (1,0M en hexanos) (8,25 ml, 8,25 mmoles, 2,75 eq.) en DCM (15 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml, 7,80 mmoles, 2,60 eq.), lentamente (desprendimiento de gas). Al completarse la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió yoduro de metileno (0,7 ml, 8,70 mmoles, 2,90 eq.), gota a gota, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Una solución de 4-bromo-2-cloro-1-viniloxi-benceno (700 mg, 3,00 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, y adicionalmente, a t. a., durante 1 hora, y después se inactivó con soln. ac. de HCl, 2N, (15 ml) y agua (5 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (1 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 5 % AcOEt) para dar 4-bromo-2-cloro-1-ciclopropoxi-benceno en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: $t_R = 0,95$ min; $[M + H]^+ =$ sin ionización.

Etapa 4: A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-ciclopropoxi-benceno (610 mg, 2,46 mmoles, 1,00 eq.) en dioxano (20 ml), se le añadieron bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (193 mg, 0,37 mmoles, 0,15 eq.) y cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetil zinc (0,5M en dietiléter) (8,9 ml, 4,44 mmoles, 1,80 eq.), en secuencia. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas, y adicionalmente, a 60°C, durante 4 horas. La mezcla se dejó enriar hasta t. a. y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 40 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 5 % AcOEt) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 3: $t_R = 0,98$ min; $[M + H]^+ =$ sin ionización

Síntesis de Éster Etilico del Ácido (3-bromo-4-dimetilamino-fenil)-acético (C₁₂H₁₆NO₂Br, MW = 285,04)

Etapa 1: A una solución de 4-aminofenilacetato de etilo (1,79 g, 10 mmoles, 1 eq.) en MeCN (50 ml), se le añadió, lentamente, N-bromsuccinimida (1,78 g, 10 mmoles, 1 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre agua (50 ml) y Et₂O (50 ml). La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para dar éster etílico del ácido (4-amino-3-bromo-fenil)-acético en forma de un aceite de color naranja. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: t_R = 0,77 min; [M + H]⁺ = 257,9

Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido (4-amino-3-bromo-fenil)-acético (2,56 g, 9,9 mmoles, 1,0 eq.) en ácido fórmico (1,89 ml, 49,6 mmoles, 5,0 eq.), se le añadió solución acuosa de formaldehído al 37 % en peso (1,7 ml, 21,8 mmoles, 2,2 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a. y se fraccionó entre soln. sat. ac. de NaHCO₃ (75 ml) y DCM (75 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 40 fracciones de 45 ml, Hept/AcOEt-NEt₃ (10 % NEt₃) 95:5 a Hept/AcOEt-NEt₃ (10 % NEt₃) 8:2) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM 3: t_R = 0,68 min; [M + H]⁺ = 286,1

Síntesis de Éster Metílico del Ácido (3-bromo-2-metoxi-fenil)-acético (C₁₀H₁₁O₃Br, MW = 257,99)

Etapa 1: A una solución de *tert*-butilamina (1,74 ml, 16,4 mmoles, 1,50 eq.) en tolueno (54 ml), se le añadió bromo (0,47 ml, 9,2 mmoles, 0,84 eq.), gota a gota, a -30°C. La mezcla se agitó a -30°C durante 1 hora, y después se enfrió hasta -78°C, y se añadió lentamente una solución de 2-(2-hidroxifenil)acetato de metilo (1,82 g, 11,0 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (10 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió agua, y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar éster metílico del ácido (3-bromo-2-hidroxi-fenil)-acético en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó con el reposo.

CL-EM 3: t_R = 0,74 min; [M + H]⁺ = sin ionización

Etapa 2: A una solución de éster metílico del ácido (3-bromo-2-hidroxi-fenil)-acético (866 mg, 3,5 mmoles, 1 eq.) y carbonato de potasio (2,44 g, 17,7 mmoles, 5 eq.) en MeCN (9 ml), se le añadió yodometano (0,67 ml, 10,6 mmoles, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: t_R = 0,83 min; [M + H]⁺ = 259,1

Síntesis de Éster Etilico del Ácido (2-cloro-3-metoxi-fenil)-acético (C₁₁H₁₃O₃Cl, MW = 228,06)

Etapa 1: A una solución de 2-cloro-3-metoxibenzaldehído (1,74 g, 10,0 mmoles, 1,0 eq.) y sulfuro de metilo(metilosulfenil)metilo (1,72 ml, 16,1 mmoles, 1,6 eq.) en THF (9 ml), se le añadió una solución de hidróxido de bencil trimetilamonio en metanol (2,3 ml, 10,0 mmoles, 1,0 eq.). La solución resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. Se retiró el disolvente al vacío. El residuo se recogió en AcOEt y se lavó con soln. ac., 1 M, de HCl, agua y soln. ac. sat. de NaCl. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal : 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano + 20 % AcOEt a Heptano + 65 % AcOEt) para dar 2-cloro-1-((E)-2-metansulfenil-2-metilosulfenil-vinil)-3-metoxi-benceno en forma de un aceite de color naranja pálido.

CL-EM 3: t_R = 0,79 min; [M + H]⁺ = 277,1

Etapa 2: A una solución de 2-cloro-1-((E)-2-metansulfenil-2-metilosulfenil-vinil)-3-metoxi-benceno (400 mg, 1,26 mmoles, 1 eq.) en EtOH (2 ml), se le añadió cloruro de hidrógeno, 1,25M, en etanol (2 ml), y la solución resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. Se retiró el disolvente al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 35 fracciones de 40 ml, Heptano 100 % a Hept, + 20 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 0,84 min; [M + H]⁺ = sin ionización.

Síntesis de Éster *tert*-butílico de Ácido (3-hidroxi-4-propil-fenil)-acético (C₁₅H₂₂O₃, MW = 250,16)

Etapa 1: A una suspensión de bromuro de etil trifenilfosfonio (8,44 g, 22 mmoles, 2,2 eq.) en tolueno (60 ml), se le añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio (2,60 g, 22 mmoles, 2,2 eq.) en THF (15 ml), gota a gota. La mezcla de color rojo resultante se agitó a t. a. durante 4 horas. La mezcla después se enfrió hasta -78°C, y se añadió una solución de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído (2,12 mg, 10 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno (10 ml), gota a gota. La solución resultante se dejó calentar lentamente hasta t. a., y se agitó adicionalmente a t. a. durante 20 horas. La reacción se inactivó con soln. ac. sat. de NH₄Cl (30 ml). La mezcla se diluyó con agua (30 ml). Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas

se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 40 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano/AcOEt 8:2) para dar 5-bromo-2-(propenil)-fenol en forma de un aceite de color amarillo en forma de una mezcla inseparable de isómeros E y Z (ca, 85:15).

CL-EM 3: $t_R = 0,85$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = \text{sin ionización}$

5 Etapa 2: Una solución de 5-bromo-2-(propenil)-fenol (mezcla de isómeros E y Z ca, 85:15) (1,10 g, 4,99 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (15 ml) se añadió lentamente a hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (261 mg, 6,52 mmoles, 1,3 eq.) a 0 °C bajo N_2 . Al completarse la adición, la mezcla se dejó calentar hasta t. a. Se añadió bromuro de bencilo (0,61 ml, 4,99 mmoles, 1,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió AcOEt, y la reacción se agitó a t. a. durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla. Se separaron las capas, y la fase orgánica se lavó con agua y soln. ac. sat. de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 10 % AcOEt) para dar 2-benciloxi-4-bromo-1-(propenil)-benceno en forma de un aceite de color amarillo pálido como una mezcla inseparable de isómeros E y Z (ca, 9/1).

CL-EM 3: $t_R = 1,05$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = \text{sin ionización}$

15 Etapa 3: Una solución de cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetil zinc (12,2 ml, 6,13 mmoles, 1,8 eq.) se añadió a una solución de 2-benciloxi-4-bromo-1-(propenil)-benceno (mezcla de isómeros E y Z ca, 9:1) (1,17 g, 3,40 mmoles, 1,00 eq.) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0) (266 mg, 0,51 mmoles, 0,15 eq.) en dioxano (27 ml). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se enjuagó con dioxano. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 12 % AcOEt) para dar éster *terc*-butílico de ácido [3-benciloxi-4-(propenil)-fenil]-acético en forma de un aceite de color amarillo pálido.

CL-EM 3: $t_R = 1,07$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 339,1$

25 Etapa 4: A una solución de éster *terc*-butílico del ácido [3-benciloxi-4-(propenil)-fenil]-acético (1,21 g, 3,21 mmoles, 1 eq.) en THF (39 ml) en N_2 , se añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 121 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H_2 (3 x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H_2 durante 18 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se enjuagó con THF. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 50 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 20 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: $t_R = 0,93$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = \text{sin ionización}$

Síntesis de Éster *terc*-butílico de Ácido (4-hidroxil-3-isopropil-fenil)-acético (C₁₅H₂₂O₃, MW = 250,16)

35 Etapa 1: A una solución de 2-isopropilfenol (1,39 ml, 10 mmoles, 1 eq.) en DCM (8 ml), se añadió bromo (0,52 ml, 10 mmoles, 1 eq.) a t. a. durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de soln. sat. ac. de NaHCO_3 (25 ml) y hielo. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua (25 ml) y soln. ac. sat. de NaCl (25 ml), después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 10 % AcOEt) para dar 4-bromo-2-isopropil-fenol en forma de un aceite de color amarillo pálido.

CL-EM 3: $t_R = 0,87$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = \text{sin ionización}$

40 Etapa 2: Una solución de 4-bromo-2-isopropil-fenol (1,98 g, 9,1 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (27 ml) se añadió lentamente a hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (476 mg, 11,9 mmoles, 1,3 eq.) a 0 °C bajo N_2 . Al completarse la adición, la mezcla se dejó calentar hasta t. a. Se añadió bromuro de bencilo (1,1 ml, 9,1 mmoles, 1,0 eq.), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió AcOEt, y la reacción se agitó durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla. Se separaron las capas, y la fase orgánica se lavó con agua y soln. ac. sat. de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró al vacío. A una solución del residuo en dioxano (75 ml), se le añadieron una solución de cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetil zinc (33,9 ml, 17 mmoles, 1,8 eq.) y bis(tri-*terc*-butilfosfina) paladio (0) (739 mg, 1,42 mmoles, 0,15 eq.). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se enjuagó con dioxano. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a Heptano + 12 % AcOEt) para dar éster *terc*-butílico del ácido (4-benciloxi-3-isopropil-fenil)-acético en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: $t_R = 1,08$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = \text{sin ionización}$

55 Etapa 3: A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4-benciloxi-3-isopropil-fenil)-acético (3,04 g, 8,16 mmoles, 1 eq.) en THF (99 ml) en N_2 , se añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 304 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H_2 (3 x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H_2 durante 2 días. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite, y la torta de filtro se enjuagó con THF. El producto filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,91$ min; $[\text{M} + \text{H}]^+ = \text{sin ionización}$

Procedimiento General para la Síntesis de Ésteres Borónicos de Pinacol 8 u 11

- A una solución en N₂ de éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (10,90 g, 39,9 mmoles, 1,00 eq.) en DMSO (100 ml), se añadieron bis(pinacolato)diboro (12,41 g, 47,9 mmoles, 1,20 eq.), acetato de potasio (11,87 g, 120,0 mmoles, 3,00 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (2,31 g, 2,0 mmoles, 0,05 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se fraccionó entre DCM (200 ml) y agua (100 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró sobre Celite y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 340 g, caudal: 90 ml/min, 90 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 40 % AcOEt) para dar el éster borónico de pinacol deseado en forma de un aceite de color amarillo.
- Se listan en la Tabla 45 a continuación los ésteres borónicos de pinacol 8 u 11, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes bromuros 9 o la Estructura 7 como material de partida.

Tabla 45

Éster borónico de pinacol 8 u 11	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético	C17H25O5B 320,18	0,90 CL-EM 3	321,2
éster etílico del ácido [4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético	C16H22O4BF 308,16	0,95 CL-EM 3	309,4
éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H27NO4BF 411,20	1,07 CL-EM 3	412,1
[5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropilo)-metanona	C25H29NO3BF 421,22	1,05 CL-EM 3	422,1
éster etílico del ácido [4-Isopropoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-acético	C19H29O6B 364,21	0,97 CL-EM 3	365,2
éster etílico del ácido [4-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético	C18H27O5B 334,20	0,96 CL-EM 3	335,3

Procedimiento General para la Síntesis de Ésteres de la Estructura 6

- Una mezcla bajo N₂ de éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (206 mg, 0,5 mmoles, 1,00 eq.), éster etílico del ácido (3-bromo-4-isopropoxi-fenil)-acético (151 mg, 0,5 mmoles, 1,00 eq.), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (29 mg, 0,025 mmoles, 0,05 eq.) y carbonato de sodio (212 mg, 2,0 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua, 20:4:1 (5 ml), se agitó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 50 fracciones de 45 ml, Heptano a Heptano + 30 % AcOEt) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

Se listan en la Tabla 46 a continuación los ésteres de la Estructura 6, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado 9 como material de partida.

Tabla 46

Intermedios de Estructura 6	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C30H32 NO5F 505,23	1,07 CL-EM 2	506,3
éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(5-metoxicarbonilmetil-2-metil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO4F 447,19	1,03 CL-EM 3	448,3
éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(5-metoxicarbonilmetil-2-trifluorometil-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H23 NO4F4 501,16	1,03 CL-EM 3	502,3
éster bencílico del ácido 8-(2-cloro-5-metoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C26H23 NO4ClF 467,13	1,03 CL-EM 3	468,3

(continuación)

Intermedios de Estructura 6	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4F2 465,18	1,03 CL-EM 3	466,2
éster bencílico del ácido 8-(4-cloro-3-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4ClF 481,15	1,07 CL-EM 3	482,2
éster bencílico del ácido 8-(3-etoxicarbonilmetil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4F2 465,18	1,05 CL-EM 3	466,3
éster bencílico del ácido 8-(3-etoxicarbonilmetil-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,05 CL-EM 3	478,4
éster bencílico del ácido 8-(3-etoxicarbonilmetil-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4F2 465,18	1,05 CL-EM 3	466,4
éster bencílico del ácido 8-(3-etoxicarbonilmetil-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,04 CL-EM 3	478,4
éster bencílico del ácido 8-(3-etoxicarbonilmetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4F2 465,18	1,01 CL-EM 3	466,4
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,02 CL-EM 3	478,4
éster bencílico del ácido 8-(3-cloro-5-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4ClF 481,15	1,06 CL-EM 3	482,4
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metansulfonil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO6FS 525,16	0,97 CL-EM 3	526,2
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H25 NO5F4 531,17	1,07 CL-EM 3	532,2
éster bencílico del ácido 8-(2-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO4F 447,19	1,03 CL-EM 3	448,1
éster bencílico del ácido 8-(3-cloro-4-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25 NO4ClF 481,15	1,07 CL-EM 3	482,0
éster bencílico del ácido 8-(4-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO4F 447,19	1,05 CL-EM 3	448,3

Procedimiento General para la Síntesis de Éster de la Estructura 1

- 5 A una mezcla en N₂ de [5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropilo)-metanona (41 mg, 0,1 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (41 mg, 0,4 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua, 20:4:1 (3 ml), se le añadieron éster etílico del ácido (3-bromo-4-trifluorometoxi-fenil)-acético (35 mg, 0,11 mmoles, 1,10 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (5,6 mg, 5 μmol, 0,05 eq.) en secuencia. La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el producto éster deseado.
- 10 Se listan en la Tabla 47 a continuación los ésteres de la Estructura 1, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto halogenado **9** como material de partida.

Tabla 47

Intermedios de Estructura 1	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluorometoxi-fenil}-acético	C30H27 NO4F4 541,19	1,05 CL-EM 3	542,1
éster etílico del ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	C32H34 NO4F 515,25	1,05 CL-EM 3	516,3
éster metílico del ácido {4-cloro-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C28H25 NO3ClF 477,15	1,02 CL-EM 3	478,2
éster etílico del ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metansulfonil-fenil}-acético	C30H30 NO5FS 535,18	0,95 CL-EM 3	536,2

Procedimiento General para la Formación de un Triflato y el Posterior Acoplamiento Cruzado de Suzuki

- 5 Procedimiento A: A una solución helada de éster bencílico del ácido 8-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (142 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (1 ml), se añadieron NEt₃ (0,21 ml, 1,50 mmoles, 3,00 eq.) y anhídrido trifluorometansulfónico (0,13 ml, 0,75 mmoles, 1,50 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, y adicionalmente, a t. a., durante 45 min. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con soln. sat. ac. de NaHCO₃ (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. A una mezcla bajo N₂ del triflato resultante, ácido 2-benciloxi-5-fluorobenzenoborónico (123 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (212 mg, 2,00 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua, 20:4:1 (2,5 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (29 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 100°C durante 14 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (20 ml) y agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por CC (SiO₂, Hept/AcOEt 8:2) para dar el producto en forma de un aceite de color amarillo.
- 10
- 15 Se listan en la Tabla 48 a continuación los intermedios, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes fenol y ácido borónico o éster borónico como material de partida.

Tabla 48

Intermedios	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C30H26 NO3F 467,19	1,07 CL-EM 2	468,2
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H26 NO4F 447,19	1,02 CL-EM 3	448,1
éster bencílico del ácido 8-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H20 NO3Cl 393,11	0,95 CL-EM 3	394,1

- 20 Procedimiento B: A una solución helada de éster *terc*-butilico del ácido (3-hidroxi-4-propil-fenil)-acético (66 mg, 0,26 mmoles, 1,30 eq.) y trietilamina (0,11 ml, 0,78 mmoles, 3,90 eq.) en DCM (1 ml), se le añadió anhídrido trifluorometansulfónico (68 µl, 0,39 mmoles, 1,90 eq.), gota a gota. La solución resultante se agitó a t. a. durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Una mezcla bajo N₂ de éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (91 mg, 0,20 mmoles, 1,0 eq.), el triflato anterior y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (12 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq.) se disolvió en DME/EtOH/Tolueno (9:1:1, 0,7 ml); se añadió soln. ac., 2 M, de Na₂CO₃ (0,2 ml), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró sobre Celite, y la torta de filtro se enjuagó con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un aceite de color marrón.
- 25
- 30

Se listan en la Tabla 49 a continuación los intermedios, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes fenol y ácido borónico o éster borónico como material de partida.

Tabla 49

Intermedios	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(5-terc-butoxicarbonilmetil-2-propil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C32H36 NO4F 517,26	1,13 CL-EM 3	518,2
éster bencílico del ácido 8-(4-terc-butoxicarbonilmetil-2-isopropil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C32H36 NO4F 517,26	1,14 CL-EM 3	518,2
éster bencílico del ácido 8-(4-etoxicarbonilmetil-2,6-dimetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H30 NO6F 507,21	1,02 CL-EM 3	508,2

Procedimiento General para la Síntesis de Ésteres de la Estructura 6

Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (2,1 mg, 9,4 μ mol, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (7,9 mg, 0,02 mmoles, 0,02 eq.), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (525 mg, 1,44 mmoles, 1,50 eq.) y fosfato de potasio (408 mg, 1,92 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (1,9 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a t. a. durante 2 min. Se añadió éster bencílico del ácido 8-cloro-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (355 mg, 0,96 mmoles, 1,00 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se diluyó con Et₂O (10 ml), se filtró a través de Celite, se lavó con Et₂O, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 30 fracciones de 40 ml, Heptano + 5 % AcOEt a Heptano + 30 % AcOEt) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Se listan en la Tabla 50 a continuación los ésteres de la Estructura 6, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 7 como material de partida.

Tabla 50

Intermedios de estructura 6	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H28 NO5F3 527,19	1,05 CL-EM 3	528,4
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H31 NO7S 537,18	0,94 CL-EM 3	538,1

Procedimiento General para la Síntesis de un Éster de la Estructura 6

A una mezcla en N₂ de éster etílico del ácido [3-bromo-4-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-acético (159 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (243 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (212 mg, 2,00 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (10 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (29 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró sobre Celite, y se concentró al vacío. El residuo, redisoluto en DMF (3 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

Se listan en la Tabla 51 a continuación los ésteres de la Estructura 6, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto 9 como material de partida.

Tabla 51

Intermedios de estructura 6	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-[5-etoxicarbonilmetil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C30H32 NO6F 521,22	1,02 CL-EM 3	522,3
éster bencílico del ácido 8-(2-etoxi-5-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H30 NO5F 491,21	1,05 CL-EM 3	492,4

(continuación)

Intermedios de Estructura 6	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(2-etoxi-4-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H30 NO5F 491,21	1,06 CL-EM 3	492,4
éster bencílico del ácido 8-[4-etoxicarbonilmetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C29H27 NO5F4 545,18	1,06 CL-EM 3	545,9

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 8-(4-*terc*-butoxicarbonilmetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C32H36NO5F, MW = 533,26)

- 5 Una mezcla en N₂ de éster *terc*-butilico de ácido (4-cloro-3-isopropoxi-fenil)-acético (142 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (232 mg, 0,50 mmoles, 1,00 eq.), bis(di-*terc*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (18 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq.) y carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (2,5 ml) y agua (0,25 ml) se agitó a 110°C durante 2 días. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/min, 30 fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a Heptano + 20 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM 3: t_R = 1,12 min; [M + H]⁺ = 534,2

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 8-(3-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C27H26NO4F, MW = 447,19)

- 15 A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (73 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.), ácido (3-etoxicarbonilmetil)fenilborónico, éster de pinacol (58 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (85 mg, 0,80 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua, 20:4:1 (4 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (12 mg, 0,01 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1x 5 ml), se secó sobre MgSO₄, y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por CC (SiO₂, eluyente: Hept./AcOEt 8:2) para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM 3: t_R = 1,05 min; [M + H]⁺ = 448,1

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 5-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C28H28NO5F, MW = 477,20)

- 25 A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 5-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (529 mg, 1,45 mmoles, 1,00 eq.), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (659 mg, 1,45 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (616 mg, 5,81 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (29 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (84 mg, 0,07 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (60 ml) y agua (60 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1x 60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 40 fracciones de 40 ml, Heptano 100 % a heptano + 30 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM 3: t_R = 1,03 min; [M + H]⁺ = 478,2

Síntesis de Éster *terc*-butilico de Ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C25H30NO5F, MW = 443,21)

- 40 A una mezcla en N₂ de éster *terc*-butilico del ácido 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,24 g, 3,75 mmoles, 1,00 eq.), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (1,69 g, 3,75 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (1,59 g, 15,00 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (75 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (217 mg, 0,19 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a reflujo a 100°C durante 70 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (150 ml) y agua (150 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1x 75 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 40 ml, Heptano + 10 % AcOEt a heptano + 25 % AcOEt) para dar el éster deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido. CL-EM 3: t_R = 1,02 min; [M + H]⁺ = 444,1

Síntesis de Éster Etilico del Ácido [3-(5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (C₂₀H₂₂NO₃Cl, MW = 359,13)

A una mezcla en N₂ de clorhidrato de 8-bromo-5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (566 mg, 2,00 mmoles, 1 eq.), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (901 mg, 2,0 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (1,06 g, 10,0 mmoles, 5,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (40 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (116 mg, 0,1 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (75 ml) y agua (75 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 40 fracciones de 45 ml, AcOEt + MeOH 10 %) para dar el producto del título en forma de un aceite de color naranja.

CL-EM 2: t_R = 0,69 min; [M + H]⁺ = 360,1

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido (±)-8-[5-(1-etoxicarbonil-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₉H₃₀NO₅F, MW = 491,21)

Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (1,2 mg, 5 µmol, 0,02 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (4,2 mg, 0,01 mmoles, 0,04 eq.), éster etílico del ácido (±)-2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico (80 mg, 0,26 mmoles, 1 eq.) y fosfato de potasio (109 mg, 0,51 mmoles, 2 eq.) en tolueno (1,9 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a t. a. durante 2 min. Se añadió éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (147 mg, 0,26 mmoles, 1 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se diluyó con Et₂O (10 ml), se filtró a través de Celite, se lavó con Et₂O, y el producto filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 1,04 min; [M + H]⁺ = 492,2

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 8-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₃H₂₀NO₃F, MW = 377,14)

A una solución en N₂ de éster bencílico del ácido 8-(2-benciloxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (208 mg, 0,45 mmoles, 1,0 eq.) en EtOH (10 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 21 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂. La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H₂ durante 6 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se concentró al vacío para dar una espuma de color beige. A una suspensión enfriada con hielo del residuo y trietilamina (93 µl, 0,67 mmoles, 1,5 eq.) en DCM (10 ml), se le añadió cloroformiato de bencilo (67 µl, 0,45 mmoles, 1,0 eq.), gota a gota. Al completarse la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y adicionalmente, a t. a., durante 4 horas. La reacción se inactivó con soln. de ácido cítrico acuoso, 1 M (10 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en THF (10 ml), y se añadió NaOH ac., 1 M (2 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 64 horas. Se retiró el disolvente orgánico al vacío, y la capa acuosa se acidificó con HCl ac., 2 N. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por CC (SiO₂, Hept/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título como una espuma blanca.

CL-EM 2: t_R = 0,90 min; [M + H]⁺ = 378,1

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido (±)-5-fluoro-8-[2-metoxi-4-(1-metoxicarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (C₂₈H₂₈NO₆F, MW = 493,19)

Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (0,4 mg, 2 µmol, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,7 mg, 4 µmol, 0,02 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (95 mg, 0,20 mmoles, 1,00 eq.) y fosfato de potasio (85 mg, 0,40 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (0,6 ml) y agua (0,035 ml) se agitó a t. a. durante 2 min. Se añadió una solución de éster metílico del ácido (±)-2-(4-bromo-3-metoxi-fenoxi)-propiónico (58 mg, 0,2 mmoles, 1,00 eq.) en tolueno (0,6 ml), y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 días. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo bruto, redisoluto en MeCN (1,5 ml) y ácido fórmico (0,2 ml), se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 1,03 min; [M + H]⁺ = 494,3

Procedimiento General para la Síntesis de Fenoles 13

A una mezcla en N₂ de éster bencílico del ácido 8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (146 mg, 0,40 mmoles, 1,00 eq.), ácido 5-hidroxi-2-metoxifenilborónico (69 mg, 0,40 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (170 mg, 1,60 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua, 20:4:1 (8 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (23 mg, 0,02 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a reflujo a 100 °C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las

capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 10 g, caudal: 15 ml/min, 30 fracciones de 15 ml, Heptano 100 % a heptano + 32 % AcOEt) para dar el fenol deseado en forma de una espuma de color amarillo pálido.

- 5 Se listan en la Tabla 52 a continuación los fenoles 13, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 7 y el correspondiente derivado de ácido borónico como materiales de partida.

Tabla 52

Fenoles 13	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(5-hidroxi-2-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H22 NO4F 407,15	0,94 CL-EM 3	407,7
éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(3-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H20 NO3F 377,14	0,95 CL-EM 3	377,8
éster bencílico del ácido 8-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H19 NO3ClF 411,10	0,97 CL-EM 3	412,0
éster bencílico del ácido 8-(4-cloro-3-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H19 NO3ClF 411,10	0,99 CL-EM 3	411,9
éster terc-butílico del ácido 8-(3-cloro-5-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C20H21 NO3ClF 377,12	0,99 CL-EM 3	378,0
éster terc-butílico del ácido 8-(5-cloro-2-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C20H21 NO3ClF 377,12	0,99 CL-EM 3	378,0
éster terc-butílico del ácido 8-(3-cloro-5-hidroxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C21H21 NO3ClF3 427,12	1,03 CL-EM 3	Sin ionización
éster bencílico del ácido 5-cloro-8-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C23H19 NO3Cl2 427,07	0,99 CL-EM 3	428,1
éster bencílico del ácido 8-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H22 NO4Cl 423,12	0,96 CL-EM 3	424,2
éster bencílico del ácido 8-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H22 NO3Cl 407,13	0,97 CL-EM 3	408,2
éster bencílico del ácido 8-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H19 NO3ClF3 461,10	1,00 CL-EM 3	462,2

10 Síntesis de [5-fluoro-8-(5-hidroxi-2-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-metanona (C26H24NO3F, MW = 417,17)

- A una mezcla en N₂ de (8-bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropil)-metanona (289 mg, 0,76 mmoles, 1,00 eq.), ácido 5-hidroxi-2-metoxifenilborónico (131 mg, 0,76 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (324 mg, 3,05 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/MeOH/agua 20:4:1 (15 ml), se le añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (44 mg, 0,04 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 62 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se fraccionó entre AcOEt (30 ml) y agua (30 ml). Se separaron las capas. La fase org. se lavó con soln. ac. sat. de NaCl (1 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró a través de Celite. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 28 fracciones de 40 ml, Heptano + 10 % AcOEt a heptano + 50 % AcOEt) para dar el producto del título en forma de un aceite incoloro.
- CL-EM 3: t_R = 0,91 min; [M + H]⁺ = 417,9

Procedimiento General para la Alquilación de un Fenol 13

Se añadió bromoacetato de etilo (54 µl, 0,49 mmoles, 1,5 eq.) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido 8-(3-

cloro-5-hidroxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (124 mg, 0,33 mmoles, 1,0 eq.) y K_2CO_3 (136 mg, 0,99 mmoles, 3,0 eq.) en DMF (1 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se fraccionó entre AcOEt y agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y soln. ac. sat. de NaCl, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto deseado éster en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 53 a continuación los ésteres de la Estructura 6-A, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes fenoles 13 como material de partida.

Tabla 53

Ésteres 6-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8-(3-cloro-5-etoxycarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H27 NO5ClF 463,16	1,07 CL-EM 3	464,0
éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8-(5-cloro-2-etoxycarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C24H27 NO5ClF 463,16	1,05 CL-EM 3	464,0
éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8-(3-cloro-5-etoxycarbonilmetoxi-fenil)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C25H27 NO5ClF3 513,15	1,10 CL-EM 3	513,5

Procedimiento General para la Preparación de Intermedios de la Estructura 2

A una solución helada de éster *terc*-butílico del ácido 8-(3-cloro-5-etoxycarbonilmetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (173 mg, 0,32 mmoles, 1 eq.) en DCM (0,6 ml), se le añadió HCl, 4 M, en dioxano (1,4 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con EtOH (3 x) para dar la sal del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido. El producto se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 54 a continuación los compuestos de la Estructura 2, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes ésteres Boc-protectados de la Estructura 6 como material de partida.

Tabla 54

Intermedios de Estructura 2	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido [3-cloro-5-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenoxi]-acético, clorhidrato	C19H19 NO3ClF 363,10	0,73 CL-EM 3	364,0
éster etílico del ácido [4-cloro-2-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenoxi]-acético, clorhidrato	C19H19 NO3ClF 363,10	0,73 CL-EM 3	364,0
éster etílico del ácido [3-cloro-5-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenoxi]-acético, clorhidrato	C20H19 NO3ClF3 413,10	0,78 CL-EM 3	414,0
éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético, clorhidrato	C20H22 NO3F 343,16	0,69 CL-EM 3	344,3

Procedimiento General para la Preparación de Intermedios de la Estructura 2

Procedimiento A: Una solución de éster bencílico del ácido 8-(4-*terc*-butoxycarbonilmetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (109 mg, 0,20 mmoles, 1 eq.) en THF (4 ml, 0,05 M) se hidrogenó a través de un cubo H (parámetros: Cartucho $Pd(OH)_2/C$, Caudal = 1 ml/min, Modo Completo H_2 , t. a.). La solución se estableció en circuito cerrado durante 18 horas. Se retiró el disolvente al vacío para dar el intermedio de la Estructura 2 en forma de un aceite de color naranja pálido. El residuo se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 55 a continuación los compuestos de la Estructura 2, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes ésteres Cbz-protectados de la Estructura 6 como

material de partida.

Tabla 55

Intermedios de Estructura 2	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster terc-butílico del ácido [4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-3-isopropoxi-fenil]-acético	C24H30 NO3F 399,22	0,79 CL-EM 3	400,2
éster etílico del ácido [4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C21H21 NO3F4 411,15	0,74 CL-EM 3	412,1
éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	C21H21 NO3F4 411,15	0,74 CL-EM 3	412,1

- 5 Procedimiento B: A una solución en N₂ de éster bencílico del ácido 8-(4-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (770 mg, 1,61 mmoles, 1 eq.) en AcOEt (60 ml), se le añadió Pd sobre carbono activado (10 % en peso, 80 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂ (3 x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. en una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite; se enjuagó el Celite con AcOEt. El producto filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado compuesto de la Estructura 2. El producto se usó sin purificación adicional.
- 10 Se listan en la Tabla 56 a continuación los compuestos de la Estructura 2, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes ésteres Cbz-protectados de la Estructura 6 como material de partida.

Tabla 56

Intermedios de Estructura 2	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido [4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-3-metoxi-fenil]-acético	C20H22 NO3F 343,16	0,68 CL-EM 3	344,1
éster etílico del ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	C21H24 NO3F 357,17	0,71 CL-EM 3	358,1

- 15 Síntesis de Éster Etílico del Ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-4-isopropoxi-fenil]-acético (C22H26NO3F, MW = 371,19)

- A una solución de éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,65 g, 3,17 mmoles, 1 eq.) en EtOH (15,5 ml) en N₂, se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 165 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H₂ (3x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H₂ durante 24 horas, y adicionalmente, a 50 °C durante 18 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite. Se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, AcOEt a (AcOEt + 10 % NEt₃) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 25 CL-EM 3: t_R = 0,74 min; [M + H]⁺ = 372,1

Síntesis de clorhidrato del Éster Etílico del Ácido [3-(8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-4-metoxi-fenil]-acético, (C20H22NO3F, MW = 343,16)

- A una solución de éster bencílico del ácido 5-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (760 mg, 1,39 mmoles, 1 eq.) en EtOH (7 ml) bajo N₂, se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 76 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H₂ (3 x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H₂ durante 72 horas, y adicionalmente, a 40 °C durante 3 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite. Se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 50 fracciones de 45 ml, AcOEt a AcOEt + 12 % MeOH). El producto deseado se disolvió en HCl, 4M, en dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min, después se concentró al vacío. La sal se disolvió en EtOH y se concentró al vacío (3 veces) para producir la sal del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 30
- 35

CL-EM 3: $t_R = 0,67$ min; $[M + H]^+ = 344,1$

Síntesis de Clorhidrato del Éster Etilico del Ácido [4-metoxi-3-(5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético. (C₂₁H₂₂NO₃F₃, MW = 393,16)

- 5 A una solución de éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (426 mg, 0,79 mmoles, 1 eq.) en EtOH (4 ml) bajo N₂, se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 43 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H₂ (3x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. en una atmósfera de H₂ durante 3 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite. Se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en HCl, 4 M, en dioxano (5 ml). La solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas, después se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en EtOH y se concentró al vacío (3 veces) para producir la sal del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 CL-EM 3: $t_R = 0,74$ min; $[M + H]^+ = 394,3$

Síntesis de 2-(3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-4-metoxifenil)propanoato de (±)-etilo (C₂₁H₂₄NO₃F, MW = 357,17)

- 15 A una solución en N₂ de éster bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-etoxicarbonil-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (57 mg, 0,12 mmoles, 1 eq.) en EtOH (40 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 3,2 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂ (3 x). La suspensión de color negro se agitó a 50°C bajo una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, y se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío para producir el producto del título en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.
- 20 CL-EM 3: $t_R = 0,72$ min; $[M + H]^+ = 358,1$

Síntesis de 2-(4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-3-metoxifenil)acetato de etilo (C₂₀H₂₂NO₃F, MW = 343,16)

- 25 Etapa 1: Una mezcla en N₂ de acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmoles, 0,02 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (48 mg, 0,12 mmoles, 0,04 eq.), éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (1,20 g, 2,92 mmoles, 1,00 eq.) y fosfato de potasio (1,24 g, 5,84 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (8 ml) y agua (0,8 ml) se agitó a t. a. durante 2 min. Se añadió éster etílico del ácido (4-bromo-3-metoxi-fenil)-acético (797 mg, 2,92 mmoles, 1,00 eq.), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se diluyó con Et₂O (10 ml), se filtró a través de Celite, se lavó con Et₂O y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano a heptano + 50 % AcOEt) para dar éster bencílico del ácido 8-(4-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico en forma de un aceite incoloro.
- 30 CL-EM 3: $t_R = 1,03$ min; $[M + H]^+ = 478,3$

- 35 Etapa 2: A una solución en N₂ de éster bencílico del ácido 8-(4-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (770 mg, 1,61 mmoles, 1 eq.) en AcOEt (60 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 80 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂ (3 x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, se enjuagó el Celite con AcOEt. El producto filtrado se concentró al vacío para dar 2-(4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-3-metoxifenil)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.
- 40 CL-EM 3: $t_R = 0,68$ min; $[M + H]^+ = 344,1$

Procedimiento General para la Síntesis de Isoquinolinas 14

- 45 Una mezcla en N₂ de paladio(II)acetato (11 mg, 51 μ mol, 0,01 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (43 mg, 0,10 mmoles, 0,02 eq.), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (3,29 g, 7,78 mmoles, 1,50 eq.) y fosfato de potasio (2,20 g, 10,4 mmoles, 2,00 eq.) en tolueno (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a t. a. durante 2 min. Se añadió 8-cloro-5,6-difluoro-isoquinolina (1,11 g, 5,19 mmoles, 1,00 eq.), y la mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a. y se diluyó con Et₂O (55 ml), se filtró a través de Celite, se lavó con Et₂O, y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano + 5 % AcOEt a heptano + 45 % AcOEt) para dar la isoquinolina deseada en forma de un aceite de color amarillo.
- 50

Se listan en la Tabla 57 a continuación las isoquinolinas **14**, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes isoquinolinas **15** como material de partida.

Tabla 57

Intermedios de Estructura 2	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido [3-(5,6-Difluoro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H17NO3F2 357,12	0,81 CL-EM 3	358,1
éster etílico del ácido [3-(7-fluoro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H18NO3F 339,13	0,70 CL-EM 3	340,1
éster etílico del ácido [3-(6-fluoro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H18NO3F 339,13	0,72 CL-EM 3	340,2

Síntesis de Éster Etílico del Ácido [3-(5,7-difluoro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (C20H17NO3F2, MW = 357,12)

- 5 A una suspensión helada de 5,7-difluoro-isoquinolin-8-ol (200 mg, 1,10 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (10 ml), se añadieron NEt₃ (0,46 ml, 3,31 mmoles, 3,00 eq.) y anhídrido trifluormetansulfónico (0,29 ml, 1,66 mmoles, 1,50 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y adicionalmente, a t. a., durante 45 min. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con soln. sat. ac. de NaHCO₃ (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. A una mezcla en N₂ del triflato resultante, se añadieron éster etílico del ácido
- 10 [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (354 mg, 1,10 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (468 mg, 4,42 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua, 20:4:1 (10 ml); se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (64 mg, 0,06 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DMF, se filtró, y se purificó por HPLC prep. (columna Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.
- 15 CL-EM 3: t_R = 0,83 min; [M + H]⁺ = 358,0

Procedimiento General para la Hidrogenación Catalítica de Isoquinolinas 14

- 20 A una solución en N₂ de éster etílico del ácido [3-(7-fluoro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (75 mg, 0,221 mmoles, 1 eq.) en AcOEt (20 ml), se le añadió óxido de platino (IV), hidrato (80 - 82 % Pt) (43 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂ (3x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. en una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, se enjuagó el Celite con AcOEt. El producto filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado tetrahidroisoquinolina en forma de un aceite de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.

- 25 Se listan en la Tabla 58 a continuación las tetrahidroisoquinolinas 2-A, preparadas de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con las correspondientes isoquinolinas 14 como material de partida.

Tabla 58

Tetrahidroisoquinolinas 2-A	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido [3-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H22NO3F 343,16	0,68 CL-EM 3	344,1
éster etílico del ácido [3-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H22NO3F 343,16	0,69 CL-EM 3	344,1
éster etílico del ácido [3-(5,7-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H21NO3F2 361,15	0,69 CL-EM 3	362,1
éster etílico del ácido [3-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	C20H21NO3F2 361,15	0,70 CL-EM 3	362,1

Procedimiento General para la Síntesis de un Carbamato de Nitrofenol 5

- 30 A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido [3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético, (368 mg, 0,96 mmoles, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) y N-etildiisopropilamina (0,41 ml, 2,40 mmoles, 2,5 eq.), se le añadió 4-nitrofenil clorformiato (232 mg, 1,15 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 1 hora. La reacción se inactivó con soln. de ácido cítrico acuoso, 1 M (10 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. El producto se usó sin purificación adicional.
- 35

Se listan en la Tabla 59 a continuación ejemplos de carbamato de nitrofenol 5, preparados de acuerdo con el

procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente compuesto de la Estructura 2 (o la correspondiente sal) como material de partida.

Tabla 59

Carbamato de nitrofenol 5	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z $[M + H]^+$
éster 4-nitro-fenílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C27H25N2O7F 508,17	1,02 CL-EM 3	509,2
éster 4-nitro-fenílico del ácido 8-(2-etoxi-5-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H27N2O7F 522,18	1,05 CL-EM 3	523,2
éster 4-nitro-fenílico del ácido 8-(2-etoxi-4-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H27N2O7F 522,18	1,05 CL-EM 3	523,2

5 Síntesis de 1-bromo-2,3-bis-bromometil-4-fluoro-benceno (C₈H₆Br₃F, MW = 357,80)

A una solución de 6-bromo-3-fluoro-o-xileno (2,03 g, 10,00 mmoles, 1,00 eq.) en trifluorometilobenceno (40 ml), se añadieron N-bromsuccinimida (3,56 g, 20,00 mmoles, 2,00 eq.) y peróxido de benzoilo (49 mg, 0,15 mmoles, 0,015 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., se filtró, y el sólido se enjuagó con heptano. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano a heptano + 10 % AcOEt) para dar el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 0,94 min; $[M + H]^+$ = sin ionización

Síntesis de Éster Etilico del Ácido [3-(2-bencil-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-4-metoxi-fenil]-acético (C₂₆H₂₆NO₃F, MW = 419,19)

A una mezcla de 1-bromo-2,3-bis-bromometil-4-fluoro-benceno (3,06 g, 8,48 mmoles, 1,0 eq.) y K₂CO₃ (2,58 g, 18,70 mmoles, 2,2 eq.) en tolueno (350 ml), se le añadió bencilamina (0,94 ml, 8,48 mmoles, 1,0 eq.). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se vertió en agua (150 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente por medio de la Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano a heptano + 10 % AcOEt).

A una solución en N₂ del residuo (306 mg, 1,00 mmoles, 1,00 eq.) y carbonato de sodio (424 mg, 4,00 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (10 ml), se añadieron éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (320 mg, 1,00 mmoles, 1,00 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (58 mg, 0,05 mmoles, 0,05 eq.) en secuencia. La mezcla se sometió a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DMF, se filtró, y después se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título.

CL-EM 3: t_R = 0,79 min; $[M + H]^+$ = 420,3

Síntesis de Éster Etilico del Ácido [3-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-4-metoxi-fenil]-acético (C₁₉H₂₀NO₃F, MW = 329,14)

A una solución en N₂ de éster etílico del ácido [3-(2-bencil-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-4-metoxi-fenil]-acético (246 mg, 0,59 mmoles, 1 eq.) en etanol (40 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (20 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂ (3x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, y se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 2: t_R = 0,59 min; $[M + H]^+$ = 330,3

Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-9-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona (C₁₃H₁₃NO₂F₄, MW = 291,09)

Etapa 1: A una solución de 2-(2-fluoro-5-metoxi-fenil)-etilamina (4,30 g, 25,4 mmoles, 1,0 eq.) en MeOH (100 ml), se añadió glioal dimetil acetal (60 % solución acuosa, 5,73 g, 33,0 mmoles, 1,3 eq.). La solución amarilla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La solución amarilla se enfrió hasta 0°C, y se añadió borohidruro de sodio (1,44 g, 38,1 mmoles, 1,5 eq.) en porciones. Se extrajo el baño enfriante, y la solución amarilla se agitó a t. a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y DCM (100 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 150 ml), con sol. ac. sat. de NaCl (1x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se

concentraron al vacío para dar N-(2-fluoro-5-metoxifenilo)-2,2-dimetoxietanamina. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,54$ min; $[M + H]^+ = 258,1$

Etapa 2: Se añadió N-(2-fluoro-5-metoxifenilo)-2,2-dimetoxietanamina (3,0 g, 11,7 mmoles, 1,0 eq.) gota a gota a anhídrido trifluoracético (5,2 ml, 37,3 mmoles, 3,2 eq.) a -15°C . La mezcla de reacción se dejó calentar hasta t. a. y se agitó durante 25 min. A continuación, se añadió ácido trifluoracético (9,2 ml, 120,0 mmoles, 10,3 eq.), y la solución resultante se calentó hasta 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. A una solución bajo N_2 del residuo en AcOEt/EtOH 1:1 (60 ml), se añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 400 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H_2 (3 x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H_2 durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, y se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano a heptano + 50 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 3: $t_R = 0,90$ min; $[M + H]^+ = 292,2$

Síntesis de 9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ol (C10H12NOF, MW = 181,09)

A una solución de 2,2,2-trifluoro-1-(6-fluoro-9-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona (1,22 g, 4,19 mmoles, 1 eq.) en DCM (50 ml), se añadió solución de tribromuro de boro, 1 M, en diclorometano (8,38 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con sol. de NaOH ac., 2 N (50 ml) y se agitó a t. a. durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con DCM (2 x 50 ml). La capa acuosa se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Water X-Bridge, 30 x 75 mm, 10 μm , UV/EM, condiciones básicas) y se concentró al vacío para dar el producto deseado.

CL-EM 3: $t_R = 0,41$ min; $[M + H]^+ = 182,4$

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 6-fluoro-9-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico (C18H18NO3F, MW = 315,13)

A una solución helada de 9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-ol (550 mg, 3,04 mmoles, 1,0 eq.) y DIPEA (1,56 ml, 9,11 mmoles, 3,0 eq.) en una mezcla de DMF/DCM 1:2 (30 ml), se le añadió cloroformiato de bencilo (0,50 ml, 3,34 mmoles, 1,1 eq.), gota a gota. Al completarse la adición, se extrajo el baño enfriante, y la solución se agitó a t. a. durante 3 horas. A continuación, se añadió sol. de NaOH ac., 1 M (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 1 hora. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm , UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color marrón.

CL-EM 3: $t_R = 0,86$ min; $[M + H]^+ = 316,3$

Síntesis de Éster Bencílico del Ácido 6-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-9-fluoro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico (C29H30NO5F, MW = 491,21)

A una suspensión helada de éster bencílico del ácido 6-fluoro-9-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico (170 mg, 0,54 mmoles, 1,00 eq.) en DCM (10 ml), se añadieron NEt_3 (0,23 ml, 1,62 mmoles, 3,00 eq.) y anhídrido trifluormetansulfónico (0,14 ml, 0,81 mmoles, 1,50 eq.) en secuencia. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y adicionalmente, a t. a., durante 45 min. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con sol. sat. ac. de NaHCO_3 (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. A una mezcla bajo N_2 del triflato resultante, éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (173 mg, 0,54 mmoles, 1,00 eq.), y carbonato de sodio (229 mg, 2,16 mmoles, 4,00 eq.) en tolueno/EtOH/agua 20:4:1 (10 ml), se añadió tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (31 mg, 0,03 mmoles, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 100°C durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se concentró al vacío. El residuo se recogió en DMF, se filtró, y se purificó por HPLC prep. (columna Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μm , UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

CL-EM 3: $t_R = 1,04$ min; $[M + H]^+ = 492,4$

Síntesis de Clorhidrato del Éster Etílico del Ácido [3-(9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il)-4-metoxi-fenil]-acético, (C21H24NO3F, MW = 357,17)

A una solución bajo N_2 de éster bencílico del ácido 6-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-9-fluoro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico (80 mg, 0,17 mmoles, 1 eq.) en cloruro de hidrógeno, 1,25 M, en etanol (15 ml), se añadió Pd sobre carbono activado (10 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H_2 (3x). La suspensión de color negro se agitó a t. a. bajo una atmósfera de H_2 durante 18 horas. La suspensión se filtró a través de Celite, y se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío para dar la sal del producto deseado en forma de un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,70$ min; $[M + H]^+ = 358,3$

Procedimiento General para la Síntesis de Derivados de Ácido ciclopropanocarboxílico (±)-46

Etapa 1: Una solución de ácido 2-clorocinámico (1,84 g, 10,0 mmoles, 1,0 eq.) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (995 mg, 10,0 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (60 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (4,89 g, 40,0 mmoles, 4,0 eq.) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2,88 g, 15,0 mmoles, 1,5 eq.), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 62 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (1 l). La solución diluida se lavó con sol. de HCl ac., 1 N (3 x 400 ml), sol. sat. ac. de NaHCO₃ (3x 400 ml), sol. ac. sat. de NaCl (1 x 400 ml), se secó sobre MgSO₄, y se concentró al vacío para dar la amida de producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto se usó sin purificación adicional.

CL-EM 3: $t_R = 0,80$ min; $[M + H]^+ = 226,2$

Etapa 2: A una solución bajo N₂ de trimetilsulfoxonio (2,20 g, 10,0 mmoles, 2,0 eq.) en DMSO (10 ml), mantenida a t. a. con un baño de agua, se añadió hidruro de sodio (60 % dispersión en aceite mineral, 400 mg, 10,0 mmoles, 2,0 eq.) en porciones durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió una solución de (*E*)-3-(2-cloro-fenil)-*N*-metoxi-*N*-metil-acrilamida (1,14 g, 5,0 mmoles, 1,0 eq.) en DMSO (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 19 horas. La mezcla de reacción se vertió en sol. sat. ac. de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. ac. sat. de NaCl (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por CC (SiO₂, Hept/AcOEt) para dar el producto deseado ciclopropilo en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 2: $t_R = 0,75$ min; $[M + H]^+ = 240,2$

Etapa 3: A una solución de metoxi-metil-amida del ácido (±)-(*trans*)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (1,00 g, 4,20 mmoles, 1,0 eq.) en Et₂O (30 ml), se añadieron *tert*-butóxido (2,54 g, 22,66 mmoles, 5,4 eq.) y H₂O (0,15 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en H₂O, y la solución se acidificó cuidadosamente con HCl, conc. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un aceite incoloro que se solidifica con el reposo. El residuo se usó sin purificación adicional.

Se citan en la Tabla 60 a continuación los ácidos de ciclopropilo (±)-46, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente ácido α,β -insaturado 43 como material de partida.

Tabla 60

Intermedios (±)-46	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z $[M + H]^+$
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₉ O ₂ Cl 196,03	0,67 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₉ O ₂ F 180,06	0,71 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-o-Tolil-ciclopropanocarboxílico	C ₁₁ H ₁₂ O ₂ 176,08	0,73 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₉ O ₂ Cl 196,03	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₉ O ₂ F 180,06	0,63 CL-EM 2	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₉ O ₂ Cl 196,03	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₉ O ₂ F 180,06	0,71 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₀ H ₈ O ₂ Cl ₂ 229,99	0,80 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(2-Trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₁ H ₉ O ₂ F ₃ 230,06	0,78 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(<i>trans</i>)-2-(4-Metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ 192,08	0,61 CL-EM 2	Sin ionización

Síntesis de Ácido (±)-(*trans*)-2-piridin-2-il-ciclopropanocarboxílico (C₉H₉NO₂, MW = 163,06)

Etapa 1: A una suspensión de ácido (*E*)-3-(piridin-2-il)acrílico (1,49 g, 10 mmoles, 1 eq.) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (975 mg, 10 mmoles, 1 eq.) en DMF (20 ml), se añadieron 4-dimetilaminopiridina (4,89 mg, 40 mmoles, 4 eq.) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (2,30 g, 12 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (300 ml). La solución diluida se lavó con sol. sat. ac. de NaHCO₃ (2 x 150 ml), sol. ac. sat. de NaCl (1x 150 ml), se secó sobre

MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto resultante se usó sin purificación adicional.
CL-EM 3: t_R = 0,45 min; 193,4

Etapa 2: A una solución en N₂ de yoduro de trimetilsulfoxonio (3,89 g, 17,7 mmoles, 2 eq.) en DMSO (10 ml) enfriada a t. a. con un baño de agua, se le añadió hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (707 mg, 17,7 mmoles, 2 eq.), en porciones durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a t. a. durante 1 hora. Se añadió una solución de (E)-N-metoxi-N-metil-3-(piridin-2-il)acrilamida (1,70 g, 8,8 mmoles, 1 eq.) en DMSO (5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en sol. sat. ac. de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con DCM (3x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. ac. sat. de NaCl (1x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano + 20 % AcOEt a heptano + 80 % AcOEt) para dar metoxi-metil-amida del ácido (±)-(trans)-2-piridin-2-il-ciclopropanocarboxílico, en forma de un aceite de color amarillo.

CL-EM 3: t_R = 0,40 min; 207,4

Etapa 3: A una solución de metoxi-metil-amida del ácido (±)-(trans)-2-piridin-2-il-ciclopropanocarboxílico, (950 mg, 4,61 mmoles, 1 eq.), en Et₂O (30 ml), se añadieron *tert*-butoxido de potasio (569 mg, 5,07 mmoles, 1,1 eq.) y H₂O (0,4 ml). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. Se añadió nuevamente *tert*-butoxido de potasio (1,86 g, 16,6 mmoles, 3,6 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en agua (5 ml) y ácido fórmico (3 ml). La solución se purificó dilinealmente por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 um, UV/EM, condiciones ácidas, procedimiento extremadamente polar) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 3: t_R = 0,27 min; 164,2

Procedimiento General para la Síntesis de Derivados de Ácido ciclopropanocarboxílico (R,R)-47

Etapa 1: Una mezcla de AD-mezcla-alfa (7,0 g) en *t*BuOH (23 ml) y agua (23 ml) se agitó a t. a. durante 15 min. La mezcla después se enfrió hasta 0°C, y se añadió 4-cloroestireno (0,64 ml, 5,0 mmoles, 1,0 eq.). La suspensión heterogénea resultante se agitó vigorosamente a 0°C durante 3 horas. Se añadió Sulfito de sodio (7,5 g, 59,5 mmoles, 11,9 eq.), y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta t. a. y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió DCM (45 ml), y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en DCM (12 ml). Se añadió trimetil ortoacetato (0,85 ml, 6,5 mmoles, 1,3 eq.), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió clorotrimetilsilano (0,83 ml, 6,5 mmoles, 1,3 eq.) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas. Se retiró el disolvente al vacío, y el residuo se disolvió en MeOH, se trató con K₂CO₃ (0,86 g) y se agitó vigorosamente a t. a. durante 18 horas. La suspensión se filtró, y la torta de filtro se lavó con DCM. El producto filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM, y se añadió agua. Se separaron las capas, y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 28 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a heptano + 10 % AcOEt) para dar (S)-2-(4-cloro-fenil)-oxirano en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 0,79 min; sin ionización

Etapa 2: A una solución de trietil fosfonoacetato (1,1 ml, 5,4 mmoles, 2,0 eq.) en DME (11 ml) a t. a., 2,5M, se le añadió solución de *n*-butil litio en hexanos (2,2 ml, 23,9 mmoles, 8,9 eq.) gota a gota en un lapso de 5 min (la temperatura interna debe permanecer debajo de los 30°C). Después de 15 min, se añadió una solución de (S)-2-(4-cloro-fenil)-oxirano (560 mg, 2,7 mmoles, 1,0 eq.) en DME (1 ml) en una porción. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó hasta 130°C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se añadió sol. sat. ac. de NH₄Cl (25 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 50 g, caudal: 40 ml/min, 28 fracciones de 40 ml, Heptano 100 % a heptano + 10 % AcOEt) para dar éster etílico del ácido (1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 0,92 min; sin ionización

Etapa 3: A una solución de éster etílico del ácido (1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (470 mg, 2,1 mmoles, 1 eq.) en THF (6,3 ml) y EtOH (1,7 ml), se le añadió sol. de NaOH ac., 1M (3 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío. El residuo se diluyó con agua y se lavó con AcOEt. La fase acuosa se acidificó con sol. ac. de HCl, 2N. La mezcla se extrajo con DCM (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido blanquecino. El producto se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 61 a continuación los ácidos de ciclopropilo (R,R)-47, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente estireno 48 como material de partida.

Tabla 61

Intermedios (R,R)-47	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
ácido (1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C10H9O2Cl 196,03	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (1R,2R)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico	C10H10O2 162,07	0,69 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C10H9O2F 180,06	0,71 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico	C10H9O2F 180,06	0,71 CL-EM 3	Sin ionización

Síntesis de Ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (C10H10O2, MW = 162,07)

- 5 Etapa 1: A una solución de fosfonoacetato de trietilo (0,67 ml, 3,29 mmoles, 2,0 eq.) en DME (6,6 ml) a t. a. se añadió solución de n-butil litio, 2,5M, en hexanos (1,35 ml, 14,6 mmoles, 8,9 eq.), gota a gota, durante 5 min (la temperatura interna debe permanecer debajo de los 30 °C). Después de 15 min, se añadió (1R,2R)-(+)-estirenoxido (0,19 ml, 1,65 mmoles, 1,0 eq.), en una porción. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó hasta 130°C y se agitó a esta temperatura durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta t. a., y se añadió sol. sat. ac. de NH₄Cl (15 ml). La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar éster etílico del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico en forma de un líquido incoloro. CL-EM 3: t_R = 0,87 min; sin ionización
- 10
- 15 Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (42 mg, 0,22 mmoles, 1,0 eq.) en THF (0,68 ml) y EtOH (0,18 ml), se añadió NaOH ac., 1 M (0,32 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío. El residuo se diluyó con agua y se lavó con AcOEt. La fase acuosa se acidificó con sol. ac. de HCl, 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El producto se usó sin purificación adicional.
- 20 CL-EM 3: t_R = 0,69 min; sin ionización

Síntesis General de Ácido Carboxílico (±)-55

- 25 Etapa 1: A una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (880 mg, 22 mmoles, 2,2 eq.) en THF (30 ml) a 0°C, se añadió trietil fosfonoacetato (4,4 ml, 22 mmoles, 2,2 eq.) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió 4-cromanona (1,53 g, 10 mmoles, 1,0 eq.) en porciones. La mezcla se entibió lentamente hasta t. a. y se agitó a t. a. durante 18 horas (se dejó agotar el baño de hielo). La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. sat. ac. de NaCl (1 x 50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 30 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a heptano + AcOEt 20 %) para dar éster etílico del ácido croman-(4E)-ilideno-acético en forma de un aceite incoloro (CL-EM 3: t_R = 0,90 min; 219,2) y éster etílico del ácido croman-(4Z)-ilideno-acético (CL-EM 3: t_R = 0,86 min; 219,3) en forma de un aceite incoloro (E/Z proporción ca. 3:1).
- 30
- 35 Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido croman-(4E)-ilideno-acético y éster etílico del ácido croman-(4Z)-ilideno-acético (1,68 g, 7,47 mmoles, 1 eq.) en EtOH (91 ml) en N₂, se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 168 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H₂ (3 x). La suspensión de color negro se agitó a 45 °C en una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite. Se enjuagó el Celite con EtOH. El producto filtrado se concentró al vacío a fin de obtener éster etílico del ácido (±)-croman-4-il-acético en forma de un aceite de color gris. El producto se usó sin purificación adicional. CL-EM 3: t_R = 0,86 min; 221,3
- 40
- 45 Etapa 3: A una solución de éster etílico del ácido (±)-croman-4-il-acético (1,74 g, 7,83 mmoles, 1 eq.) en THF (24 ml) y EtOH (6,5 ml), se le añadió NaOH ac., 1 M (11,3 ml). La solución se agitó a t. a. durante 18 horas. Se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío. La fase acuosa resultante se acidificó con sol. de HCl ac., 6 N. La suspensión resultante se mantuvo a 4 °C durante 4 horas. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos se enjuagaron con agua y se secaron bajo alto vacío, para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color gris. El producto se usó sin purificación adicional.

Se listan en la Tabla 62 a continuación los ácidos carboxílicos (±)-55, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente derivado de carbonilo 56 como material de partida.

Tabla 62

Ácido carboxílico (±)-55	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
ácido (±)-croman-4-il-acético	C11H12O3 192,08	0,68 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético	C12H14O2 190,10	0,77 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-isocroman-4-il-acético	C11H12O3 192,08	0,63 CL-EM 3	193,2
ácido (±)-(8-fluoro-croman-4-il)-acético	C11H11O3F 210,07	0,70 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(6-fluoro-croman-4-il)-acético	C11H11O3F 210,07	0,71 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(7-fluoro-croman-4-il)-acético	C11H11O3F 210,07	0,72 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acético	C13H16O3 220,11	0,76 CL-EM 3	Sin ionización
ácido (±)-indan-1-il-acético	C11H12O2 176,08	0,73 CL-EM 3	Sin ionización

Síntesis de Ácido (±)-isocroman-1-il-acético (C11H12O3, 192,08)

Etapa 1: A una solución helada de alcohol fenetilo (1,21 ml, 10 mmoles, 1,0 eq.) y 3,3-dietoxi-propionato de etilo (2,59 ml, 12 mmoles, 1,2 eq.) en DCM (5 ml), se añadió solución, 1 N, de tetracloruro de titanio en DCM (22 ml, 22 mmoles, 2,2 eq.), gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, y adicionalmente, a t. a., durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre hielo y sol. ac. de HCl, 2N, (30 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. ac. sat. de NaCl (1 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 40 fracciones de 45 ml, Heptano a heptano/AcOEt 85:15) para dar éster etílico del ácido (±)-isocroman-1-il-acético en forma de un aceite incoloro.
CL-EM 3: t_R = 0,81 min; 221,2

Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido (±)-isocroman-1-il-acético (1,90 g, 8,63 mmoles, 1 eq.) en THF (40 ml) y MeOH (10 ml), se añadió sol. de NaOH ac., 1 M (17,3 ml, 17,3 mmoles, 2 eq.). La solución de color amarillo pálido se agitó a t. a. durante 2 horas; después, se eliminaron los disolventes orgánicos al vacío. La capa acuosa se lavó con AcOEt (1 x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl ac., 1 N (pH = 1). La emulsión resultante se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que se solidifica con el reposo. El producto se usó sin purificación adicional.
CL-EM 3: t_R = 0,63 min; sin ionización

Síntesis General de Ácido Piridinacarboxílico (±)-52

Etapa 1: A una suspensión de hidruro de sodio, dispersión al 60 % en aceite mineral (480 mg, 12 mmoles, 1,2 eq.) en THF (20 ml) a 0°C, se le añadió dimetil(benciloxycarbonil)metilo fosfonato (2,14 ml, 10 mmoles, 1,0 eq.), gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió 2-acetilo piridina (1,14 ml, 10 mmoles, 1,0 eq.) gota a gota. La mezcla se entibió lentamente hasta t. a. y se agitó a t. a. durante 18 horas (se dejó agotar el baño de hielo). La mezcla de reacción se inactivó con sol. sat. ac. de NaHCO₃ (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con sol. ac. sat. de NaCl, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 40 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a heptano + 40 % AcOEt) para dar éster bencilico del ácido (E)-3-piridin-2-il-but-2-enoico, en forma de un sólido de color blanco (CL-EM 3: t_R = 0,84 min; 254,3), y éster bencilico del ácido (Z)-3-piridin-2-il-but-2-enoico (CL-EM 3: t_R = 0,63 min; 254,3) en forma de un aceite incoloro (relación E/Z ca. 55:13).

Etapa 2: A una solución bajo N₂ de éster bencilico del ácido (E)-3-piridin-2-il-but-2-enoico (1,40 g, 5,53 mmoles, 1,00 eq.) y éster bencilico del ácido (Z)-3-piridin-2-il-but-2-enoico (320 mg, 1,26 mmoles, 0,23 eq.) en THF (50 ml), se le añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 200 mg). Se evacuó el matraz, y se llenó nuevamente con H₂ (3x). La suspensión de color negro se agitó a 50°C bajo una atmósfera de H₂ durante 16 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite. Se enjuagó el Celite con THF, y el producto filtrado se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en agua (3 ml), MeCN (1 ml) y ácido fórmico (0,5 ml). La solución se purificó dilinealmente por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas, procedimiento extremadamente polar) y se concentró al vacío para dar el ácido deseado en forma de un sólido de color blanco.

Se citan en la Tabla 63 a continuación los ácidos piridinacarboxílicos ($\pm$)-**52**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente derivado de carbonilo **53** como material de partida.

Tabla 63

Ácido piridinacarboxílico ($\pm$)- 52	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
ácido ($\pm$)-3-piridin-2-il-butírico	C ₉ H ₁₁ NO ₂ 165,08	0,27 CL-EM 3	166,2
ácido ($\pm$)-3-(6-metoxi-piridin-2-il)-butírico	C ₁₀ H ₁₃ NO ₃ 195,09	0,53 CL-EM 3	196,2
ácido ($\pm$)-3-(3-fluoro-piridin-2-il)-butírico	C ₉ H ₁₀ NO ₂ F 183,07	0,51 CL-EM 3	184,3
ácido ($\pm$)-3-(6-metil-piridin-2-il)-butírico	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ 179,10	0,33 CL-EM 3	180,3
ácido ($\pm$)-3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propiónico	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ 191,10	0,38 CL-EM 3	192,3
ácido 3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propiónico	C ₉ H ₁₁ NO ₃ 181,07	0,35 CL-EM 3	182,4
ácido ($\pm$)-3-piridin-2-il-pentanoico	C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ 179,10	0,34 CL-EM 3	180,3
ácido ($\pm$)-2-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)acético	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃ 221,11	0,43 CL-EM 3	222,3
ácido ($\pm$)-2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)acético	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ 191,10	0,39 CL-EM 3	192,3

5 Síntesis de Ácido ($\pm$)-2-metil-3-piridin-2-il-propiónico (C₉H₁₁NO₂, MW = 165,08)

Etapa 1: A una solución de 2-piridina carboxaldehído (0,96 ml, 10 mmoles, 1,0 eq.) en tolueno (17 ml) se añadió una solución de (carbetoxietilideno)trifenilfosforano (6,50 g, 16,1 mmoles, 1,6 eq.) en tolueno (24 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se retiró el disolvente al vacío. El residuo se suspendió en una cantidad mínima de agua, y se añadió DCM. El producto se extrajo con sol. al 5 % de HCl. La fase acuosa se enfrió hasta 0 °C y se basificó con K₂CO₃ sólido. El producto después se extrajo con DCM (2 x), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 45 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a heptano + 25 % AcOEt). A una solución del éster resultante α,β -insaturado en THF (21 ml) bajo N₂, se añadió paladio sobre carbono activado (10 % en peso, 33 mg). El matraz se evacuó cuidadosamente y se llenó nuevamente con H₂ (3x). La suspensión de color negro se agitó a 45 °C bajo una atmósfera de H₂ durante 18 horas. La suspensión de color negro se filtró a través de Celite. Se enjuagó el Celite con THF. El producto filtrado se concentró al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 25 g, caudal: 30 ml/min, 30 fracciones de 30 ml, Heptano 100 % a heptano + AcOEt 30 %) para dar éster etílico del ácido ($\pm$)-2-metil-3-piridin-2-il-propiónico en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 0,44 min; 194,3

Etapa 2: A una solución de éster etílico del ácido ($\pm$)-2-metil-3-piridin-2-il-propiónico (250 mg, 1,29 mmoles, 1,0 eq.) en dioxano (8 ml), se añadió hidróxido de litio, monohidrato (67 mg, 1,55 mmoles, 1,2 eq.) en agua (5 ml), en porciones, manteniendo la temperatura por debajo de los 30 °C. La solución resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en agua (3 ml), MeCN (1 ml) y ácido fórmico (0,5 ml). La solución se purificó dilinealmente por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 μ m, UV/EM, condiciones ácidas, procedimiento extremadamente polar) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-EM 3: t_R = 0,27 min; 166,2

Procedimiento General para la Síntesis de Carbonato **3**

A una solución de alcohol 4-fluorobencilo (631 mg, 5,0 mmoles, 1,0 eq.) y DMAP (305 mg, 2,5 mmoles, 0,5 eq.) en MeCN/DCM 1:1 (15 ml), se añadió N',N'-disuccinimidilo carbonato (1,28 g, 5,0 mmoles, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla se lavó con H₂O (1 x 15 ml) y sol. ac. sat. de NaCl (1 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó a partir de iPrOH.

Se listan en la Tabla 64 a continuación los carbonatos **3**, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con los correspondientes bencilo alcoholes **4** como materiales de partida.

Tabla 64

Carbonatos 3	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster 4-fluoro-bencílico del ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo carbónico	C12H10NO5F 267,05	0,69 CL-EM 2	sin ionización
éster 3-fluoro-bencílico del ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo carbónico	C12H10NO5F 267,05	0,78 CL-EM 3	sin ionización
éster 2-fluoro-bencilo del ácido 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ilo carbónico	C12H10NO5F 267,05	0,78 CL-EM 3	sin ionización

Procedimiento General para la Formación de Carbamato para dar un Intermedio de la Estructura 1

5 A una solución helada de éster etílico del ácido [3-(5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (101 mg, 0,20 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (84 µl, 0,60 mmoles, 3,0 eq.) en DCM (5,5 ml), se le añadió cloroformiato de bencilo (33 µl, 0,22 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota. Al completarse la adición, se extrajo el baño enfriante, y la suspensión se agitó a t. a. durante 4 horas. La reacción se inactivó con sol. de ácido cítrico acuoso, 1 M (5,5 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: 10 Waters Xbridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el producto deseado éster en forma de un aceite incoloro.

Se listan en la Tabla 65 a continuación los intermedios de Estructura 1, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente intermedio de Estructura 2 como material de partida.

Tabla 65

Intermedios de Estructura 1	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t _R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H27 NO5F2 495,19	1,03 CL-EM 3	496,2
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,02 CL-EM 3	478,3
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H28 NO5F 477,20	1,01 CL-EM 3	478,3
éster bencílico del ácido 4-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	C27H26 NO5F 463,18	1,02 CL-EM 3	464,4
éster bencílico del ácido 8-(5-etoxicarbonilmetil-2-metoxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	C28H27 NO5F2 495,19	1,02 CL-EM 3	496,2

Síntesis de Éster 4-fluoro-bencílico del Ácido 8-(2-etoxi-4-etoxicarbonilmetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico. (C29H29NO5F2, MW =509,20)

15 A una solución de éster etílico del ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (1,49 g, 4,2 mmoles, 1,00 eq.) y N-etilodiisopropilamina (3,56 ml, 20,8 mmoles, 5,00 eq.) en DCM (50 ml), se le añadió éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il del éster 4-fluoro-bencílico del ácido carbónico (1,17 g, 4,4 mmoles, 1,05 eq.). La mezcla se agitó a t. a. durante 18 horas. La solución se diluyó con sol. sat. ac. de NaHCO₃ (100 ml). Se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo por Flashmaster (columna: 100 g, caudal: 45 ml/min, 100 fracciones de 45 ml, Heptano 100 % a heptano + 40 % AcOEt) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM 3: t_R = 1,06 min; 510,2

Procedimiento General para el Acoplamiento de Amida para dar un Intermedio de la Estructura 1

30 Procedimiento A: A una solución de ácido (1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,19 mmoles, 1,2 eq.) en DMF (1 ml), se añadieron DIPEA (79 µl, 0,46 mmoles, 3,0 eq.) y TBTU (60 mg, 0,19 mmoles, 1,2 eq.) en secuencia. La solución resultante se agitó a t. a. durante 30 min. A continuación, se añadió éster etílico del ácido [3-(6-fluoro-

1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético (53 mg, 0,15 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a t. a. durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna: Atlantis, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se concentró al vacío para dar el producto deseado de amida en forma de un aceite de color amarillo.

- 5 Se listan en la Tabla 66 a continuación los intermedios de Estructura 1, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente intermedio de Estructura 2 y el correspondiente ácido carboxílico como materiales de partida.

Tabla 66

Intermedios de Estructura 1	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido {3-[6-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,01 CL-EM 3	488,3
éster etílico del ácido {3-[7-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	C30H30 NO4F 487,22	1,00 CL-EM 3	488,3
éster etílico del ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[trans-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,02 CL-EM 3	506,2
éster etílico del ácido (±)-(3-{2-[trans-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 NO4ClF 521,18	1,05 CL-EM 3	522,2
éster etílico del ácido (±)-(3-{2-[trans-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 NO4ClF 521,18	1,04 CL-EM 3	522,2
éster etílico del ácido (±)-(3-{2-[trans-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 NO4ClF 521,18	1,05 CL-EM 3	522,2
éster etílico del ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[trans-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,02 CL-EM 3	506,2
éster etílico del ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-(trans-2-o-tolil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	C31H32 NO4F 501,23	1,04 CL-EM 3	502,3
éster etílico del ácido {3-[5,7-Difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	C30H29 NO4F2 505,21	1,01 CL-EM 3	506,2
éster etílico del ácido (±)-(3-[7-fluoro-2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C29H28 NO4F 473,20	0,99 CL-EM 3	474,4
éster etílico del ácido (±)-(3-[9-fluoro-3-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-4-metoxi-fenil)-acético	C31H32 NO4F 501,23	1,01 CL-EM 3	502,4
éster etílico del ácido (±)-(4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil)-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,01 CL-EM 3	518,3

- 10 Procedimiento B: Una solución de del éster etílico del ácido amina [4-etoxi-3-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético (185 mg, 0,51 mmoles, 1,0 eq.) y ácido (±)-isocroman-4-il-acético (103 mg, 0,51 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (6 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (94 mg, 0,77 mmoles, 1,5 eq.) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (147 mg, 0,77 mmoles, 1,5 eq.), y la solución resultante se agitó a t. a. durante 2,5 horas. Se añadió ácido fórmico (0,2 ml). La solución ácida resultante se purificó por HPLC prep. (columna: Waters XBridge, 30 x 75 mm, 10 µm, UV/EM, condiciones ácidas) y se evaporó para dar el producto deseado intermedio de la Estructura 1 en forma de un aceite incoloro.
- 15

Se listan en la Tabla 67 a continuación los intermedios de Estructura 1, preparados de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, con el correspondiente intermedio de Estructura 2 y el correspondiente ácido carboxílico como materiales de partida.

Tabla 67

Intermedios de Estructura 1	Fórmula MW	Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C32H34 NO5F 531,24	1,02 CL-EM 3	531,9
éster etílico del ácido (±)-{3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	C31H32 NO5F 517,23	1,03 CL-EM 3	518,2
éster etílico del ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C32H34 NO5F 531,24	1,03 CL-EM 3	532,3
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C31H34 NO4F 503,25	1,04 CL-EM 3	504,2
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	C31H33 NO4F2 521,24	1,04 CL-EM 3	522,2

Separación quiral

Se listan en la Tabla 68 las mezclas de enantiómeros que se separaron por medio de la HPLC prep. sobre una fase estacionaria quiral. Las condiciones para la separación son:

Procedimiento CS1: Columna ChiralPak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 80 % Heptano y eluyente B 20 % EtOH, caudal 16 ml/min. Detección a 210 nm.

Procedimiento CS2: Columna ChiralPak AY-H (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 80 % Heptano y eluyente B 20 % EtOH, caudal 20 ml/min. Detección a 210 nm.

Procedimiento CS3: Columna ChiralPak IA (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 90 % Heptano y eluyente B 10 % EtOH/DCM (1:2), caudal 16 ml/min. Detección a 218 nm.

Procedimiento CS4: Columna Regis (R,R) Whelk-O1 (21,1 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 50 % Heptano y eluyente B 50 % EtOH, caudal 20 ml/min. Detección a 210 nm.

Procedimiento CS5: Columna Regis (R,R) Whelk-O1 (21,1 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 25 % Heptano y eluyente B 75 % EtOH, caudal 20 ml/min. Detección a 210 nm.

Procedimiento CS6: Columna Regis (R,R) Whelk-O1 (21,1 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 70 % Heptano y eluyente B 30 % AcOEt+1 % DEA, caudal 16 ml/min. Detección a 273 nm.

Procedimiento CS7: Columna ChiralPak IA (20 x 250 mm, 5 µm), eluyente A 50 % DCM y eluyente B 50 % heptano, caudal 20 ml/min. Detección a 281 nm.

Tabla 68

Mezcla	Intermedios ópticamente puros	Fórmula MW Procedimiento CL-EM t_R [minutos]	t_R [min] Procedimiento CL-EM Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster bencílico del ácido (±)-5-fluoro-8-[2-metoxi-4-(1-metoxycarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-[2-metoxi-4-(1-metoxycarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (enantiómero 1)	C28H28 NO6F 493.19 CS1 10.83	1.03 CL-EM 3 494.3
éster bencílico del ácido (±)-5-fluoro-8-[2-metoxi-4-(1-metoxycarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	éster bencílico del ácido 5-fluoro-8-[2-metoxi-4-(1-metoxycarbonil-etoxi)-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (enantiómero 2)	C28H28 NO6F 493.19 CS1 13.59	1.03 CL-EM 3 494.3
éster etílico del ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	C31H32 NO5F 517.23 CS1 12.13	1.01 CL-EM 3 518.3

(continuación)

Mezcla	Intermedios ópticamente puros	Fórmula MW Procedimiento CL-EM tR [minutos]	tR [min] Procedimiento CL-EM Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	C31H32 NO5F 517.23 CS1 14.44	1.01 CL-EM 3 518.3
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C32H34 NO5F 531.24 CS2 10.61	1.01 CL-EM 3 532.2
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C32H34 NO5F 531.24 CS2 14.98	1.01 CL-EM 3 532.2
éster etílico del ácido (±)-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	éster etílico del ácido {3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	C31H32 NO5F 517.23 CS3 12.24	1.02 CL-EM 3 518.2
éster etílico del ácido (±)-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	éster etílico del ácido {3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	C31H32 NO5F 517.23 CS3 14.07	1.02 CL-EM 3 518.2
éster etílico del ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C32H34 NO5F 531.24 CS4 15.72	1.02 CL-EM 3 532.2
éster etílico del ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C32H34 NO5F 531.24 CS4 19.20	1.02 CL-EM 3 532.2
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C30H33 N2O4F 504.24 CS5 8.93	0.80 CL-EM 3 505.3
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C30H33 N2O4F 504.24 CS5 11.66	0.80 CL-EM 3 505.3
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C31H33 NO4F2 521.24 CS6 13.80	1.04 CL-EM 3 522.2
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C31H33 NO4F2 521.24 CS6 16.07	1.04 CL-EM 3 522.2

(continuación)

Mezcla	Intermedios ópticamente puros	Fórmula MW Procedimiento CL-EM tR [minutos]	tR [min] Procedimiento CL-EM Datos EM m/z [M + H] ⁺
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	C31H34 NO4F 503.25 CS7 4.55	1.04 CL-EM 3 504.2
éster etílico del ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	éster etílico del ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	C31H34 NO4F 503.25 CS7 7.04	1.04 CL-EM 3 504.2

Ensayos biológicos:**Preparación de membranas del receptor hCRTH2 y ensayo de desplazamiento de radioligando:**

En primer lugar, se desprendieron células recombinantes HEK293-hCRTH₂ de placas de cultivo en 5 ml de tampón A/placa (Tampón A: Tris, 5 mM, MgCl₂, 1 mM-6H₂O pH = 7,4) usando una varilla de policia. Las células entonces se transfirieron a tubos de centrifugación y se centrifugaron durante 5 min a 400 g. El sedimento celular se resuspendió en el mismo tampón, y los tubos se congelaron a -80 °C. Se descongelaron las células, y los fragmentos de membrana se generaron por medio de la homogeneización usando un homogeneizador Polytron (30 seg). Los fragmentos de membrana entonces se centrifugaron a 3000 g durante 20 min y se resuspendieron en tampón C (Tampón C: Tris, 75 mM, MgCl₂, 25 mM; sacarosa, 250 mM; pH 7,4). Se almacenaron alícuotas fragmentos de membranas a -20 °C.

El ensayo de unión se efectuó en un volumen de ensayo final de 250 µl. En primer lugar, se colocaron 25 µl de compuesto de ensayo, previamente diluido en tampón de unión (tampón de unión: Tris, 50 mM-Base; NaCl, 100 mM; EDTA, 1 mM; 0,1 % BSA (libre de proteasa), 0,01 % NaN₃; MnCl₂, 10 mM; pH 7,0) en cada pocillo. Después de la adición de 75 µl de tampón de unión, se añadieron 50 µl del radioligando ³H-PGD₂ (en una concentración de 2,5 nM (220,000 dpm/receptáculo) de ANAWA ART0662) a cada pocillo. El ensayo de unión se inició por medio de la adición de 100 µl de fragmentos de membrana CRTH₂, alcanzando una concentración final de 20 µg/pocillo. Para la unión no específica, se añadió PGD₂ a la mezcla de reacción en una concentración final de 10 mM. Esta mezcla de ensayo se incubó durante 90 min a temperatura ambiente, y después se filtró a través de una placa filtro de 96 pocillos GF/C previamente remojada durante 3 horas en 0,5 % de polietilenimina (PEI). Los pocillos filtro se lavaron tres veces con tampón de unión helado. A continuación, se añadieron 40 µl de Microscint-40 (Packard) a cada pocillo, y se cuantificó la radiactividad retenida en un instrumento Topcount (Packard).

Las actividades antagonistas de los compuestos ejemplificados se muestran en la siguiente Tabla:

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
1	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	1,99
2	ácido (±)-(3-{2-[<i>trans</i> -2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	1,93
3	ácido (±)-(3-{2-[<i>trans</i> -2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	2,11
4	ácido (±)-(3-{2-[<i>trans</i> -2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	5,39
5	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	3,64
6	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-(<i>trans</i> -2-o-tolil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	4,22
7	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	25,6
8	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluormetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	7,31
9	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12,8
10	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	10,1

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
11	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	69,1
12	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	21,8
13	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	72,3
14	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	14,8
15	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	18,5
16	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	25,2
17	éster bencílico del ácido 6-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-9-fluoro-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepina-3-carboxílico	141
18	éster bencílico del ácido 4-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico	165
19	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	20,2
20	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metansulfonil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	16,3
21	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	2,19
22	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	4,72
23	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	192
24	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	69,5
25	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	149
26	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-trifluormetoxi-fenil}-acético	3,07
27	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	12,9
28	ácido {4-cloro-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	10,0
29	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metansulfonil-fenil}-acético	6,6
30	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	875
31	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	12
32	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	10,5
33	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	113
34	ácido {3-[6-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	2,7
35	ácido {3-[7-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	3,19
36	ácido (±)-{3-[9-fluoro-3-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-4-metoxi-fenil}-acético	19,9
37	ácido (±)-{3-[7-fluoro-2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-metoxi-fenil}-acético	7,54
38	ácido {3-[5,7-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	11,2
39	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	5,89
40	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-3-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	29,1

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
41	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	44,9
42	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	8,76
43	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	30,2
44	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	59,1
45	ácido (3-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	2,9
46	ácido {3-[2-(2-etoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	774
47	ácido {3-[2-(2-terc-butoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	551
48	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[trans-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	12
49	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	54
50	ácido {3-[5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	267
51	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	57,1
52	ácido [3-(2-ciclopropanocarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	68,9
53	ácido {3-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	4,49
54	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	5,83
55	ácido (±)-(3-[2-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	45,7
56	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	42,1
57	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	16,2
58	ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	3,57
59	ácido {3-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	7,4
60	ácido (±)-(3-[5-fluoro-2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	2,64
61	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	8,0
62	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	4,74
63	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	29,5
64	ácido (3-{2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	1,12
65	ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	1,85
66	ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	1,77
67	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	21,6
68	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	3,75
69	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	9,58
70	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	1,16

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
71	ácido {3-[5-cloro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	1,68
72	ácido {3-[5-cloro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	37,8
73	ácido (3-[5-cloro-2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	30,2
74	ácido (3-[5-cloro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	10,5
75	ácido (3-[5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	38,4
76	ácido {3-[5-cloro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	43,1
77	ácido {3-[5-cloro-2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	24,0
78	ácido {3-[5-cloro-2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	61,5
79	ácido (3-[5-cloro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	37,8
80	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	1,89
81	ácido {3-[5-fluoro-2-((1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	33,1
82	ácido [3-(2-ciclopropanocarbonil-5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	250
83	ácido (±)-{4-metoxi-3-[2-(trans-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	26,1
84	ácido {3-[5,6-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	4,82
85	ácido (3-[5-fluoro-2-[(E)-(3-fenil-acrililoil)]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	35,8
86	ácido (3-[5-fluoro-2-[(E)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrililoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	70,5
87	ácido (3-[2-[(E)-3-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-acrililoil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	93,8
88	ácido {3-[2-[(E)-3-benzotiazol-2-il-acrililoil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	9,14
89	ácido {3-[5-fluoro-2-[(E)-3-piridin-3-il-acrililoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	57,2
90	ácido (3-[2-[(E)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-acrililoil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	49,1
91	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	32,1
92	ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	15,7
93	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-pirimidin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	690
94	ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	418
95	ácido (±)-(3-[5-fluoro-2-[trans-2-(2-trifluormetil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	0,22
96	ácido (±)-(3-[5-fluoro-2-[trans-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	21,2
97	ácido (±)-(3-[2-[3-(4-cloro-fenil)-3-fenil-propionil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	48,1
98	ácido (±)-(3-[2-[trans-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	10,1
99	ácido {3-[8-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético	414
100	ácido {3-[8-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético	105

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
101	ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético	64,7
102	ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético	43
103	ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il}-4-metoxi-fenil)-acético	69,2
104	ácido {3-[2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil}-acético	21,3
105	ácido (3-{8-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il}-4-metoxi-fenil)-acético	17,7
106	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	10,4
107	ácido {3-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	18,3
108	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	10,1
109	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	28,9
110	ácido {3-[5-fluoro-2-(indano-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	172
111	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-indan-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	8,11
112	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	202
113	ácido (±)-{3-[2-(croman-3-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	18,6
114	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	21,2
115	ácido (±)-{3-[2-(croman-2-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	173
116	ácido (±)-{3-[2-(biciclo[4,2,0]octa-1(6),2,4-triene-7-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	211
117	ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	5,41
118	ácido {3-[5-fluoro-2-(4-oxo-4-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	38,6
119	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	69,5
120	ácido (±)-2-{3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-propiónico	8,56
121	ácido {3-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	47,2
122	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-oxo-indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	862
123	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	37,7
124	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1H-indazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	10,5
125	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	16,3
126	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	9,54
127	ácido {3-[2-(2-Ciclohexil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	176
128	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	538
129	ácido {3-[2-(3,3-dimetil-butilil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	913
130	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	17,7

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
131	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	60,1
132	ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	15,1
133	ácido [3-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	13
134	ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	21,5
135	ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	19,6
136	ácido [3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	30,6
137	ácido [3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	764
138	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,42
139	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,53
140	éster 2-fluoro-bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	62,6
141	éster etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	187
142	éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	148
143	éster isopropílico ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	348
144	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	86,2
145	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	430
146	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,06
147	éster 2,3-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,51
148	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	51,6
149	éster 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	6,87
150	éster 2-metil-tiazol-4-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	7,12
151	éster 2-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,73
152	éster pirimidin-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	34,1
153	éster 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	40,7
154	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,9
155	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	46,8
156	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	251
157	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	11,7
158	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	67,8
159	éster bencílico del ácido 5-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	594
160	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluormetoxi-fenoxi}-acético	0,67

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
161	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenoxi}-acético	1,38
162	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,47
163	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	7,94
164	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	47,3
165	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	26,3
166	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,5
167	éster bencílico del ácido 8-(6-carboximetil-benzo[1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	15,4
168	éster bencílico del ácido 8-(7-carboximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	17,9
169	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	9,17
170	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	110
171	éster bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	21,2
172	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	209
173	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	91,4
174	éster bencílico del ácido 8-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	289
175	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	117
176	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	13,6
177	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	21,3
178	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	17,5
179	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	250
180	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	208
181	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico	123
182	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenoxi}-acético	4,36
183	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	0,46
184	ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	0,90
185	ácido (4-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	1,28
186	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	2,66
187	ácido {4-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	0,89
188	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	0,53
189	ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	1,04
190	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	7,25

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
191	ácido {4-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	2,42
192	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	0,69
193	ácido (4-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	1,38
194	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	0,75
195	ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, bencilo éster	1,06
196	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropilometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	0,28
197	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	0,28
198	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isobutoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,28
199	éster bencilico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	0,49
200	ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	8,0
201	ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	9,5
202	éster bencilico del ácido 8-[4-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, (enantiómero 2)	179
203	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	2,9
204	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	2,9
205	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	1,0
206	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	2,4
207	ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	1,4
208	ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	1,6
209	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	3,4
210	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	5,5
211	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético (enantiómero 1)	2,6
212	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético (enantiómero 2)	11,4
213	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	111
214	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	3,1
215	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,6
216	éster bencilico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	19,4
217	éster bencilico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,3
218	éster bencilico del ácido 8-(4-carboximetil-2,6-dimetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,7
219	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	9,1
220	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	13,5

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
221	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	1,2
222	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	26,4
223	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	15
224	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	8,2
225	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	11,7
226	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	12,9
227	ácido (±)-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	0,9
228	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	6,8
229	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,7
230	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	1,0
231	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	10,5
232	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,6
233	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	1,1
234	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,9
235	ácido (±)-{4-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	0,3
236	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	0,8
237	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	0,3
238	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,6
239	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	28,4
240	ácido (±)-{3-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	3,6
241	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	8,3
242	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	2,7
243	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	20,6
244	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(6-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	158
245	ácido (±)-{3-[2-(3-ciclopropil-butil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	399
246	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(8-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	22,3
247	clorhidrato de ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético,	484
248	clorhidrato de ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético,	77,9
249	clorhidrato de ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético,	40,4
250	ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	146

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
251	ácido [3-(5-fluoro-2-{2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético	414
252	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	13,2
253	ácido (±)-{3-[2-(2-{[(4-cloro-fenil)-fenil-metilo]-metil-amino}-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	10,6
254	ácido {3-[2-(2-ciclopropil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	614
255	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	981
256	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-hidroxi-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	49,8
257	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	2,2
258	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	2,8
259	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	587
260	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	1,4
261	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	3,1
262	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	8,4
263	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	4,9
264	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(4-metil-3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	253
265	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	7,8
266	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético, formiato	32,7
267	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-4-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético, formiato	86,1
268	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	63,6
269	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	95,7
270	ácido (±)-{3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	25,3
271	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	22,3
272	ácido (±)-{3-[2-(croman-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	262
273	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(isocroman-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	683
274	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(isocroman-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil]-acético	58,2
275	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-{2-[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	6,8
276	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-{2-[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	35,9
277	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-{2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	1,9
278	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	3,9
279	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	6,9
280	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	3,4

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
281	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-pirazin-2-il-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	27,5
282	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(2-metoxi-fenil)-butilil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	2,2
283	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-tiazol-2-il-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	7,2
284	ácido (±)-(3-{2-[2-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-etoxi-fenil)-acético	2,4
285	ácido (±)-[4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	3,5
286	ácido [4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	8,9
287	ácido [4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	8,1
288	ácido (±)-[4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	10,0
289	ácido [4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	1,4
290	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	5,0
291	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	5,9
292	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	2,5
293	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	1,6
294	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butilil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-isopropoxi-fenil)-acético	3,2
295	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-isopropoxi-fenil)-acético	1,7
296	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	0,8
297	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	1,9
298	ácido (±)-{3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético	1,2
299	ácido (±)-[3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	14,8
300	ácido [3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	14,8
301	ácido [3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	3,6
302	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	8,1
303	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butilil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	6,6
304	ácido [3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	12,6
305	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	3,4
306	ácido (±)-[3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	7,4
307	ácido (±)-[3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	3,4
308	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	13,1
309	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	32,3
310	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	1,7

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
311	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	3,9
312	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	4,8
313	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	7,8
314	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	46,1
315	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	5,1
316	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	2,1
317	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	1,7
318	ácido (±)-{3-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	114
319	ácido (±)-{4-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	36,3
320	ácido (±)-(3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	11,7
321	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	7,3
322	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	1,3
323	ácido (±)-(4-{2-[2-(2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-etoxi-fenil)-acético	1,8
324	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	0,9
325	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	1,8
326	ácido (±)-(3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	2,0
327	ácido (±)-(3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	0,2
328	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	1,8
329	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	4,2
330	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,6
331	ácido (±)-(3-{2-[2-(2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-etoxi-fenil)-acético	9,6
332	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	11,8
333	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	22,7
334	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	10,2
335	ácido (±)-(4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	0,9
336	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-2-il-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	3,8
337	ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[(E)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	30,4
338	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-2-il-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	2,3
339	ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[(E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético	12,7
340	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	897

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
341	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(E)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	5,8
342	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	150
343	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	291
344	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,9
345	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	4,8
346	ácido (±)-{4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	3,7
347	ácido [4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	1,5
348	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	2,7
349	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,5
350	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	8,2
351	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	3,1
352	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	8,1
353	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	1,2
354	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	4,2
355	ácido {4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	10,3
356	ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	2,1
357	ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético	1,6
358	ácido (4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil)-acético	1,1
359	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	0,6
360	ácido (±)-{4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	6,1
361	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	2,2
362	ácido (±)-{3-[2-(2-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	22,9
363	ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	2,4
364	éster (R)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	6,0
365	éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,9
366	éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,2
367	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8,8
368	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,5
369	éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8,7
370	éster 3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	7,0

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
371	éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	0,6
372	éster ciclopropilometílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,5
373	éster fenetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,7
374	éster (R)-2-fenil-propílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,2
375	éster 3-metil-but-2-enílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8,7
376	éster butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	6,3
377	éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,4
378	éster 2-metoxi-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,9
379	éster 3-metil-but-3-enílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,5
380	éster 2-metil-butílico del ácido (±)-8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,2
381	éster but-3-inílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	28,8
382	éster 3-hidroxi-3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	14
383	éster 3-metoxi-3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	19
384	éster tetrahidro-furan-2-ilmetílico del ácido (±)-8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	14,8
385	éster (R)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	35,8
386	éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,4
387	éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8,0
388	éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,8
389	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	16,7
390	éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	0,8
391	éster ciclopropilometílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,6
392	éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5,9
393	éster 3-metil-butílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	49,4
394	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,2
395	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,7
396	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,6
397	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	6,8
398	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,4
399	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,7
400	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	12,8

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
401	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,5
402	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	4,3
403	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,7
404	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,3
405	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,7
406	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	7,7
407	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,1
408	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,0
409	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,9
410	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	26,0
411	éster bencílico del ácido 8-[4-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,0
412	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-difluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,8
413	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	0,8
414	éster bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	430
415	éster bencílico del ácido (±)-8-[5-(1-carboxi-propoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	337
416	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	575
417	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	23,5
418	éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	352
419	éster bencílico del ácido 8-(2-terc-Butoxi-5-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,8
420	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-dimetilamino-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	2,4
421	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	3,8
422	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8,5
423	éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	180
424	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	444
425	éster bencílico del ácido (±)-8-[4-(1-carboxi-etil)-2-etoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	11,3
426	ácido [3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético	1,9
427	ácido {4-(2-fluoro-etoxi)-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	3,1
428	ácido {4-terc-butoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	3,7
429	ácido 1-{3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-ciclopropanocarboxílico	50,7
430	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	14,9

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
431	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	1,4
432	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	5,3
433	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	59,3
434	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	0,7
435	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	2,6
436	ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	5,4
437	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	10,9
438	ácido [3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-etoxi-fenil]-acético	3,7
439	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	126
440	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	3,8
441	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	17,5
442	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	5,3
443	ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	18,1
444	ácido {4-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	2,0
445	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	2,5
446	ácido [4-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-3-etoxi-fenil]-acético	4,7
447	ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	78,2
448	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	9,2
449	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	14,2

Ensayo de Cambio de Forma de Eosinófilos con Plasma Humano

Después de obtener consentimiento informado, se extrajeron muestras de sangre por medio de la punción venosa, de acuerdo con el protocolo aprobado por el comité de ética de Basel, Suiza. Se aislaron leucocitos polimorfonucleares (que contenían eosinófilos, basófilos y neutrófilos) empleando el procedimiento Polymorphprep™ (Axis-Shield). En síntesis, la sangre entera anticoagulada se estratificó sobre un gradiente de Polymorphprep (densidad de 1,113 g/ml) y se centrifugó a 500 g durante 30 min. La fracción de células polimorfonucleares se cosechó y se agotó en términos de eritrocitos mediante la lisis salina hipotónica.

Las células polimorfonucleares se resuspendieron en tampón de ensayo (1 x PBS, con Ca²⁺/Mg²⁺ suplementado con BSA al 0,1 %; HEPES, 10 mM; y glucosa, 10 mM; pH 7,4) a una densidad de 5 x 10⁶ células/ml, y se tiñeron con anti-CD49d-APC ((APC = Alofocianina) durante 1 hora a t. a. Los compuestos de ensayo, en diversas concentraciones, se preincubaron 10 min en plasma humano (anticoagulada con un inhibidor de trombina). A continuación, se añadió plasma humano a las células polimorfonucleares hasta 50 % de volumen de ensayo final, con las células polimorfonucleares a una densidad de 4 x 10⁶ células/ml. Después de la incubación durante 10 min a 37°C, las células polimorfonucleares se activaron durante 5 min a 37°C por medio de la adición de PGD₂ en una concentración final de 100 nM. La activación se detuvo mediante la adición de 0,5 ml de paraformaldehído (1 %).

Inmediatamente después de la fijación con paraformaldehído, las muestras se analizaron mediante un citómetro de caudal FACSCanto (BD Biosciences), y se identificaron las células blanco por sus características de dispersión delantera (FSC, por sus siglas en inglés) y dispersión lateral (SSC, por sus siglas en inglés). Los eosinófilos se identificaron por la señal anti-CD49d-APC y por su perfil característico de dispersión lateral (SSC). Se cuantificaron las respuestas de cambio de forma, indicativas de la activación de eosinófilos, como el porcentaje de células con una mayor dispersión delantera.

Las actividades antagonistas de los compuestos seleccionados se muestran en la siguiente Tabla.

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
1	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	8
5	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	12
21	ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, bencilo éster	64
22	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	38
28	ácido {4-cloro-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	42
29	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metansulfonil-fenil}-acético	20
31	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	436
32	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	356
34	ácido {3-[6-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	25
36	ácido (±)-(3-[9-fluoro-3-(<i>trans</i> -2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-4-metoxi-fenil)-acético	>1000
37	ácido (±)-(3-[7-fluoro-2-(<i>trans</i> -2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-metoxi-fenil)-acético	289
39	éster bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	404
42	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	118
45	ácido (3-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	64
48	ácido (±)-(3-{5-fluoro-2-[<i>trans</i> -2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	42
54	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	184
58	ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	122
59	ácido {3-[2-(3,2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	182
60	ácido (±)-(3-[5-fluoro-2-(<i>trans</i> -2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	13
61	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	52
62	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	106
65	ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	10
69	ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	78
71	ácido {3-[5-cloro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	22
80	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	4,7
83	ácido (±)-(4-metoxi-3-[2-(<i>trans</i> -2-fenil-ciclopropanocarbonil)-5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	>1000
84	ácido {3-[5,6-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	5
106	ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	37
108	ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	92

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
125	ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	113
132	ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	>1000
138	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	908
139	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	97
146	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	266
147	éster 2,3-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	622
154	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	307
157	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	153
162	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-trifluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	170
163	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	141
166	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	117
168	éster bencílico del ácido 8-(7-carboximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	133
169	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	146
177	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	539
182	ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenoxi}-acético	34
183	ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	194
185	ácido (4-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	97
187	ácido {4-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	91
188	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	8
189	ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	62
193	ácido (4-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético	94
194	ácido {4-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	188
195	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	21
196	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropilometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	44
197	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	24
198	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isobutoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	72
199	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	19
200	ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	50
201	ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	31
203	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	12

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
204	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butilil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	30
205	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	17
206	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	14
207	ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 1)	15
208	ácido {3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético (enantiómero 2)	42
209	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 1)	13
210	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	11
211	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético (enantiómero 1)	7
214	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético (enantiómero 2)	11
217	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	46
221	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	34
222	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	21
223	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	19
224	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	10
225	ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	37
226	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	43
227	ácido (±)-{3-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	38
228	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	8
229	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	15
230	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	19
234	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	47
235	ácido (±)-{4-[2-(2-2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	20
236	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético	12
237	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	9
238	ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	15
240	ácido (±)-{3-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	31
243	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	92
252	ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	258
253	ácido (±)-{3-[2-(2-[(4-cloro-fenil)-fenil-metilo]-metil-amino)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	399
257	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	35

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
258	ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético	101
260	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	56
261	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	86
262	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	66
263	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	64
265	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	98
271	ácido (±)-{3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético	91
275	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	76
277	ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético	21
278	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	19
279	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	45
310	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	7
321	ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	20
328	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	15
329	ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	21
330	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(trans-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	15
332	ácido (±)-{3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético	15
335	ácido (±)-(4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético	26
344	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	51
345	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	31
348	ácido [4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil]-acético	16
350	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	9
351	ácido (±)-{4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	26
352	ácido (±)-{3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético	103
358	ácido (4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil)-acético	11
359	ácido (±)-{4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	28
360	ácido (±)-{4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético	30
363	ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético	20
365	éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	32
366	éster 3-fluoro-5-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	65

(continuación)

Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
368	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	46
369	éster ciclopentilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	266
370	éster 3-metil-butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	76
371	éster 6-metil-piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	23
372	éster ciclopropilometílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	149
373	éster fenetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	42
374	éster (R)-2-fenil-propílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	28
376	éster butílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	59
377	éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	123
389	éster (S)-1-fenil-etílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	122
394	éster piridin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	12
396	ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, ciclohexilmetil éster	18
397	éster ciclohexilmetílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	15
398	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	13
399	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	29
400	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	21
401	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	26
402	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	20
403	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	15
404	éster 4-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	10
405	éster 3-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	20
406	éster 2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	10
407	éster 2,5-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	9
408	éster 5-cloro-2-fluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8
409	éster 2,4-difluoro-bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	5
410	éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	13
411	éster bencílico del ácido 8-[4-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	13
412	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-difluormetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	47
413	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, r	44
419	éster bencílico del ácido 8-(2-terc-Butoxi-5-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	35

(continuación)

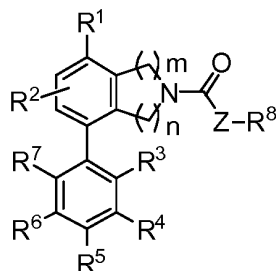
Ejemplo	Denominación	IC ₅₀ [nM]
420	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-dimetilamino-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	17
421	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	16
422	éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	8
431	éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,	47
438	ácido [3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-etoxi-fenil]-acético	14

Ensayo de Movilización de Calcio Intracelular (FLIPR).

- Se cultivaron células (HEK-293), que expresaban de manera estable el receptor hCRTH2 bajo el control del promotor de citomegalovirus a partir de una sola inserción del vector de expresión pcDNA5 (Invitrogen), hasta al confluencia, en medio DMEM (baja glucosa, Gibco) suplementado con 10 % suero de ternero fetal (Bioconcept, Suiza), en condiciones de cultivo de células mamíferas convencionales (37 °C en una atmósfera humidificada de 5 % CO₂). Se desprendieron las células de los discos de cultivo usando un tampón de disociación (EDTA al 0,02 % en PBS, Gibco) durante 1 min, y se recogieron mediante centrifugación a 200 g, a t. a., durante 5 min, en tampón de ensayo (partes iguales de BSS de Hank (HBSS, Bioconcept) y DMEM (baja glucosa, sin rojo de fenol, Gibco)). Después de la incubación durante 45 min (37 °C y 5 % CO₂) en presencia de Fluo-4, 1 µM, y Pluronic F-127 al 0,04 % (ambos, de Molecular Probes) y HEPES, 20 mM (Gibco) en tampón de ensayo, las células se lavaron y se resuspendieron en tampón de ensayo, y después se sembraron en placas de ensayo de FLIPR de 384 pocillos (Greiner), a una densidad de 50,000 células en 66 µl por pocillo, y se sedimentaron por centrifugación.
- Se prepararon soluciones madre de los compuestos de ensayo en una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en tampón de ensayo hasta las concentraciones necesarias para las curvas de dosis y respuesta de inhibición. Se usó prostaglandina D₂ (Biomol, Plymouth Meeting, PA) como agonista.
- Se hace funcionar un instrumento FLIPR Tetra (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones convencionales del fabricante, mediante la adición de 4 µl de compuesto de ensayo disuelto a 10 mM en DMSO, y la dilución antes del experimento en tampón de ensayo, para dar la concentración final deseada. Después se añadieron 10 µl de prostaglandina D₂, 80 nM (Biomol, Plymouth Meeting, PA) en tampón de ensayo, suplementado con albúmina sérica bovina al 0,8 % (contenido de ácido graso de <0,02 %, Sigma), para obtener una concentración final de 10 nM y 0,1 %, respectivamente. Se controlaron los cambios en la fluorescencia antes y después de la adición de los compuestos de ensayo a $\lambda_{ex} = 488 \text{ nm}$ y $\lambda_{em} = 540 \text{ nm}$. Los valores pico de emisión sobre el nivel de base después de la adición de prostaglandina D₂ se exportaron después de la sustracción de línea de base. Los valores se normalizaron hasta el control de alto nivel (sin compuesto de ensayo agregado) después de la sustracción del valor de línea de base (sin la adición de prostaglandina D₂). Se usó el programa XLfit 3,0 (IDBS) a fin de adaptar la información a una curva de dosis y respuesta de un solo sitio de la ecuación $(A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$ y calcular los valores IC₅₀.
- Todos los compuestos evaluados en el ensayo de movilización de calcio intracelular han mostrado actividad antagonista.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

- 5 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), halógeno o ciano;
 R² representa hidrógeno o halógeno;
 uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃), carboxi-ciclopropilo o carboxi-alcoxi (C₁-C₃) y los otros dos representan independientemente entre sí hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;
 10 R⁶ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno;
 R⁷ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₆)-metoxi, cicloalquiloxi (C₃-C₆), metoxi-etoxi, di-[alquilo (C₁-C₂)]-amino, fluoroalquilo (C₁-C₄), fluoroalcoxi (C₁-C₄), halógeno o alquilsulfonilo (C₁-C₄);
 o R⁶ y R⁷ juntos representan metilendioxi o etilendioxi;
 R⁸ representa:
- 15 • alquilo (C₂-C₅);
 • alquilo (C₁-C₅) que está mono- o di-sustituido donde los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), oxo, -NR⁹R¹⁰, cicloalquilo (C₃-C₆) en el que los grupos cicloalquilo (C₃-C₆) están no sustituidos o mono-sustituidos con alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo o fenilo que está no sustituido o mono-sustituido con halógeno, y en el que un grupo cicloalquilo que contiene cuatro, cinco o seis átomos de carbono puede estar anillado de manera opcional a un anillo benceno o un anillo piridina, en el que el anillo benceno está opcionalmente mono-sustituido con metoxi; arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o un grupo naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) fluoroalquilo (C₁-C₄) y fluoroalcoxi (C₁-C₄); heteroarilo en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroarilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); heterociclilo en el que el término "heterociclilo" significa un resto monocíclico saturado de 5 a 7 miembros del anillo que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, entendiéndose que un grupo heterociclilo no contiene 2 átomos de azufre, en el que el átomo de azufre de un grupo heterociclilo puede estar en una forma oxidada, en el que un grupo heterociclilo puede opcionalmente anillarse a un anillo de benceno o a un anillo de piridina en el que el anillo de benceno está opcionalmente mono-sustituido con fluoro, y en el que los grupos heterociclilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, oxo y alquilo (C₁-C₄); ariloxi en el que el término "ariloxi" significa un grupo feniloxi o naftiloxi, grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); heteroariloxi en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroariloxi están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o arilalcoxi (C₁-C₂) en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo y en el que los grupos arilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄);
 • alqulenilo (C₃-C₅);
 • alqulenilo (C₂-C₃) que está mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi
- 50

(C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o heteroarilo en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroarilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄);

- alquinilo (C₃-C₅);

- cicloalquilo (C₃-C₆) que está no sustituido, mono-, di-, tri- o tetra-sustituido con metilo; mono-sustituido con oxo; mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o mono-sustituido con heteroarilo en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroarilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o

- heterocíclico que está opcionalmente mono-sustituido con oxo;

R⁹ representa alquilo (C₁-C₄);

R¹⁰ representa difenilmetilo en el que los grupos fenilo están independientemente no sustituidos o mono-sustituidos con halógeno;

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ representa hidrógeno o halógeno;

R² representa hidrógeno o halógeno;

uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-alquilo (C₁-C₃) o carboxi-alcoxi (C₁-C₃), y los otros dos representan hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno, metoxi o halógeno;

R⁷ representa hidrógeno, alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, trifluorometoxi, halógeno o metilsulfonilo;

R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fluoroalcoxi (C₁-C₄); heteroarilo en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroarilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o arilalcoxi (C₁-C₂) en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo y en el que los grupos arilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o

- ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄);

n representa 1 o 2;

m representa 1 o 2; y

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

o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ representa fluoro;

R², R³, R⁴ y R⁶ representan hidrógeno;

R⁵ representa carboxi-metilo o 1-carboxi-etilo;

R⁷ representa metoxi, etoxi, isopropoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi;

R⁸ representa un grupo metilo, etilo o *n*-propilo, grupos que, independientemente, están mono-sustituidos con:

- fenilo, en el que el fenilo está no sustituido, mono-sustituido con fluoro, cloro, metilo o metoxi, di-sustituido con fluoro, o di-sustituido con fluoro y cloro; o

- piridin-2-ilo, en el que el piridin-2-ilo está no sustituido, mono-sustituido con metilo, o di-sustituido con metilo y fluoro;

n representa 1;
m representa 2; y
Z representa -O- o un enlace;
o una sal de dicho compuesto.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ representa fluoro, cloro o ciano;
R², R³, R⁵ y R⁶ representan hidrógeno;
R⁴ representa carboxi-metilo o 1-carboxi-etilo;
R⁷ representa metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi, ciclopropil-metoxi, metoxi-etoxi,
10 difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi;
R⁸ representa un grupo metilo, etilo o *n*-propilo, grupos que están independientemente mono-sustituídos con:

- fenilo, en el que el fenilo está no sustituido, mono-sustituido con fluoro, cloro o metoxi, di-sustituido con fluoro, o di-sustituido con fluoro y cloro; o
- piridin-2-ilo, en el que el piridin-2-ilo está no sustituido, mono-sustituido con metilo, o di-sustituido con metilo y fluoro;

n representa 1;
m representa 2; y
Z representa -O- o un enlace;
o una sal de dicho compuesto.

- 20 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que
R¹ representa hidrógeno, fluoro o cloro;
o una sal de dicho compuesto.

- 25 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5, en el que
uno de R³, R⁴ y R⁵ representa carboxi-metilo, 1-carboxi-etilo o carboxi-metoxi;
o una sal de dicho compuesto.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en el que
R⁷ representa alcoxi (C₁-C₄) o trifluorometoxi;
o una sal de dicho compuesto.

- 30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5 a 7, en el que
Z representa -O- y R⁸ representa alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fluoroalcoxi (C₁-C₄); o heteroarilo en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroarilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o
35 Z representa un enlace, y R⁸ representa:

- alquilo (C₁-C₄) que está mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fluoroalcoxi (C₁-C₄); heteroarilo en el que el término "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que los grupos heteroarilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); ariloxi en el que el término "ariloxi" significa un grupo feniloxi o uno naftiloxi, grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄) (C₁-C₄); o aril-metoxi en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo y en el que los grupos arilo están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄); o
- ciclopropilo que está mono-sustituido con arilo en el que el término "arilo" significa un grupo fenilo o uno naftilo grupos que están independientemente no sustituidos, mono-, di- o tri-sustituídos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄);;

o una sal de dicho compuesto.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

Z representa un enlace;
o una sal de dicho compuesto.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{2-[*trans*-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{2-[*trans*-2-(2-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{2-[*trans*-2-(3-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-o-tolil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluorometil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-4-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 6-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-9-fluoro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 4-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metansulfonil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-trifluorometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metansulfonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluorometoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil)-acético;
- ácido {4-cloro-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metansulfonil-fenil)-acético;
- éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,6-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- ácido {3-[6-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[7-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[9-fluoro-3-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-6-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[7-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5,7-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-3-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(2-etoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;

- ácido {3-[2-(2-*terc*-butoxi-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 5 ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(5-metoxi-benzo[d]isoxazol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 10 ácido [3-(2-ciclopropanocarbonil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético;
 ácido {3-[2-(3,3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(2,2-dimetil-ciclopropanocarbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 15 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-*o*-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-metil-indol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 20 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 25 ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 30 ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(4-cloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-cloro-2-[(1R,2R)-2-(2-fluoro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 35 ácido {3-[5-cloro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-(3-indazol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{5-cloro-2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 40 ácido (3-{5-cloro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-cloro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-cloro-2-(3-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 45 ácido {3-[5-cloro-2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{5-cloro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 50 ácido [3-(2-ciclopropanocarbonil-5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil]-acético;
 ácido {4-metoxi-3-[2-(*trans*-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-5-trifluormetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-[5,6-difluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 55 ácido (3-{5-fluoro-2-[(E)-(3-fenil-acrilolil)]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[(E)-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{2-[(E)-3-(2,4-dimetil-tiazol-5-il)-acrilolil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-((E)-3-benzotiazol-2-il-acrilolil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 60 ácido {3-[5-fluoro-2-((E)-3-piridin-3-il-acrilolil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{2-[(E)-3-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-acrilolil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 65 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-pirimidin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(piridin-3-iloxi)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(2-trifluormetil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-

- metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[*trans*-2-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{2-[3-(4-cloro-fenil)-3-fenil-propionil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 5 ácido (3-{2-[*trans*-2-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[8-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[8-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 10 ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[8-fluoro-2-(3-fenoxi-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(3,3,4-dihidro-2H-quinolin-1-il-propionil)-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 15 ácido (3-{8-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 20 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(indano-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(croman-3-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 25 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(croman-2-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-triene-7-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 30 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-oxo-4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido 2-{3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-propiónico;
 ácido {3-[2-(2-benzo[d]isoxazol-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 35 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-oxo-indano-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1H-indazol-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(3-metil-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 40 ácido (3-{5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(2-ciclohexil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido (3-{5-fluoro-2-[2-(1-hidroxi-ciclohexil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(3,3-dimetil-butiril)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 45 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-fenetilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 50 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-metoxi-fenil)-acético;
 éster 3-fluoro-bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 55 éster 4-fluoro-bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster 2-fluoro-bencilico del ácido 8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 60 éster isobutílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster isopropílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencilico del ácido 8-(3-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencilico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster 2-fluoro-bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 65 éster 2,3-difluoro-bencilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;

- éster 2-metil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 5 éster 2-metil-tiazol-4-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster 2-metil-tiazol-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 10 éster pirimidin-5-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster 2-(4-metil-tiazol-5-il)-etilico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 15 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 5-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 20 ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-trifluorometoxi-fenoxi}-acético,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 25 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-fluoro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 30 éster bencílico del ácido 8-(6-carboximetil-benzo[1,3]dioxol-4-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(7-carboximetil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-metoxi-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 35 éster bencílico del ácido 8-[5-(1-carboxi-etil)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-5-fluoro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-[2-(3-carboxi-propoxi)-5-fluoro-fenil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 40 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-5-trifluormetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- 45 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetoxi-2-cloro-fenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenoxi}-acético,;
- ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(1-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético,;
- ácido {4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético,;
- 50 ácido (4-{5-fluoro-2-[4-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético,;
- ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(2-metil-1H-indol-3-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético,;
- ácido {4-[5-fluoro-2-(4-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético,;
- ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético,;
- ácido {4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético,;
- 55 ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(5-fluoro-indazol-1-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético,;
- ácido {4-[2-(3-2,3-dihidro-indol-1-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético,;
- ácido (4-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético,;
- ácido (4-{2-[2-(2-cloro-benciloxi)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-3-metoxi-fenil)-acético,;
- ácido {4-[5-fluoro-2-(3-o-tolil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético,;
- 60 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropilometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isobutoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,; y
- 65 éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,

o una sal de dicho compuesto.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido {4-[2-((S)-2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
- ácido {4-[2-((R)-2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
- éster bencílico del ácido 8-[4-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((S)-3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((S)-2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((R)-2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2-[(S)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2-[(R)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((S)-2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(S)-3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[(R)-3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((S)-2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-2-metil-3-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-propil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2,6-dimetoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico,;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido {4-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
- ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
- ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(6-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(3-ciclopropil-butiril)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(8-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metoxi-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclobutil)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-[2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclobutil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
- ácido {3-[2-(2-[(4-cloro-fenil)-fenil-metilo]-metil-amino)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[2-(2-ciclopropil-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
- ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-2-fenil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;

- ácido {3-[5-fluoro-2-(3-hidroxi-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(1-fenil-ciclopropilo)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 5 ácido {3-[5-fluoro-2-[2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 10 ácido {3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(4-metil-3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 15 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-3-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-4-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-fenil-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 20 ácido {3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(croman-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(isocroman-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(isocroman-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 25 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(3-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético;
 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(2-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético;
 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-[2-[1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-fenil]-acético;
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 30 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-(3-pirazin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(2-metoxi-fenil)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-(3-tiazol-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-[2-(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
 35 ácido [4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [4-[5-fluoro-2-((S)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 40 ácido [4-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido {3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 45 ácido {3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 50 ácido {3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido [3-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [3-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [3-[5-fluoro-2-((R)-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 55 ácido [3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 60 ácido [3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [3-[5-fluoro-2-(2-isocroman-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido [3-[2-(2,3-dihidro-benzofuran-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 65 ácido [4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil]-acético;
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;

- ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-pentanoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 5 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(3-metoxi-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(3-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(2-fluoro-fenil)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
 10 ácido {4-[2-(3-ciclopropil-3-piridin-2-il-propionil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(*trans*-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-
 acético;
 15 ácido {4-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
 fenil}-acético;
 20 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
 fenil}-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[3-(6-metil-piridin-2-il)-propionil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 25 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-
 acético;
 ácido (3-[2-[2-(2,2-dimetil-croman-4-il)-acetil]-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil)-acético;
 ácido {3-[2-(2-croman-3-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
 fenil}-acético;
 30 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
 fenil}-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-[2-(7-fluoro-croman-4-il)-acetil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(*E*)-3-piridin-2-il-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(*E*)-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 35 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(*E*)-3-piridin-2-il-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(*E*)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(*E*)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-acrilolil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil)-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-piridin-2-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 40 ácido {3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-3-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(*R*)-3-fenil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil}-acético;
 45 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-8-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-
 acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 50 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metil-3-piridin-2-il-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(3-metil-3-fenil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(*S*)-3-fenil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(*R*)-3-fenil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-acético;
 55 ácido {4-[5-fluoro-2-(1*R*,2*R*)-2-fenil-ciclopropanocarbonil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-isopropoxi-fenil}-
 acético;
 ácido (4-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil)-acético;
 ácido {4-[2-(2-croman-4-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-[5-fluoro-2-(2-indan-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-metoxi-fenil}-acético;
 60 ácido {3-[5-fluoro-2-(*trans*-2-piridin-2-il-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido {3-[2-(2-1,3-dihidro-isobenzofuran-1-il-acetil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-
 acético;
 ácido (3-[5-fluoro-2-[3-(4-fluoro-fenil)-3-metil-butiril]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil)-acético;
 65 éster (*R*)-1-fenil-etílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico.;
 éster pirazin-2-ilmetílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

- éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetil-2-etoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[4-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-difluorometoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2-difluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[5-(1-carboxi-etoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[5-(1-carboxi-propoxi)-2-metoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-5-cloro-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetoxi-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(2-carboximetil-6-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(2-*terc*-butoxi-5-carboximetil-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-dimetilamino-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[5-carboximetil-2-(2-fluoro-etoxi)-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(3-carboximetil-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(4-carboximetoxi-2-metoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-[4-(1-carboxi-etil)-2-etoxi-fenil]-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 ácido [3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acético;
 ácido {4-(2-fluoro-etoxi)-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-*terc*-butoxi-3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido 1-{3-[5-fluoro-2-((1R,2R)-2-fenil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-metoxi-fenil}-ciclopropanocarbónico;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-ciclopropoxi-fenil)-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 éster bencílico del ácido 8-(5-carboximetil-2-isopropoxi-fenil)-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-4-etoxi-fenil}-acético;
 ácido {4-etoxi-3-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido [3-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-4-etoxi-fenil]-acético;
 ácido [4-etoxi-3-(5-fluoro-2-propilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(3-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(4-fluoro-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-2-fenetilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido {4-[2-(2-cloro-bencilcarbamoil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-3-etoxi-fenil}-acético;
 ácido {3-etoxi-4-[5-fluoro-2-(2-metoxi-bencilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido [4-(2-bencilcarbamoil-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-3-etoxi-fenil]-acético;
 ácido [3-etoxi-4-(5-fluoro-2-propilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-fenil}-acético;
 ácido (3-etoxi-4-{5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético; y
 ácido (4-etoxi-3-{5-fluoro-2-[(piridin-2-ilmetil)-carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-fenil)-acético;
 o una sal de dicho compuesto.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades y trastornos alérgicos e inmunitarios crónicos y agudos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma grave, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insecto, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos, que comprenden

vasculitis de los vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica (y sus subgrupos específicos de órganos), síndromes hipereosinófilos como neumonía eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis de reflujo, endocarditis eosinófila (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fasciitis eosinófila, foliculitis pustular eosinófila (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinófila (síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y síndrome de DRESS (exantema por fármacos, con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedades y trastornos alérgicos e inmunitarios crónicos y agudos, que comprenden asma, asma alérgica, asma eosinófila, asma grave, rinitis, rinitis alérgica, angioedema, alergia a veneno de insecto, alergias a fármacos, sinusitis alérgica, nefritis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, asma bronquial, alergia a alimentos, trastornos de mastocitos sistémicos, choque anafiláctico, urticaria, eczema, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis reumatoide; enfermedades relacionadas con eosinófilos, que comprenden vasculitis de los vasos pequeños como síndrome de Churg-Strauss, granulomatosis de Wegener, poliangiitis microscópica (y sus subgrupos específicos de órganos), síndromes hipereosinófilos como neumonía eosinófila, esofagitis eosinófila, esofagitis de reflujo, endocarditis eosinófila (endocarditis de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, fasciitis eosinófila, foliculitis pustular eosinófila (enfermedad de Ofuji), úlceras eosinófilas, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia (ALHE), celulitis eosinófila (síndrome de Wells), leucemia eosinófila crónica y síndrome de DRESS (exantema por fármacos, con eosinofilia y síntomas sistémicos); y enfermedades relacionadas con basófilos, que comprenden leucemia basófila y leucocitosis basófila.