

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 470**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 211/56** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2014 PCT/IB2014/061774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14191929**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2014 E 14730591 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 3004082**

54 Título: **Moduladores del receptor CXCR7**

30 Prioridad:

**30.05.2013 WO PCT/IB2013/054478**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRETZ, HEINZ;  
GUERRY, PHILIPPE;  
KIMMERLIN, THIERRY;  
LEHEMBRE, FRANCOIS;  
POTHIER, JULIEN;  
SIENDT, HERVÉ y  
VALDENAIRE, ANJA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 645 470 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

## Moduladores del receptor CXCR7

La presente invención se refiere a moduladores del receptor CXCR7 novedosos de fórmula (I) y a su uso como productos farmacéuticos. La invención se refiere además a aspectos relacionados incluyendo procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I), y su uso como moduladores del receptor CXCR7. La invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos en combinación con uno o más agentes terapéuticos y/o radioterapia en el tratamiento de cánceres, especialmente en el tratamiento de glioma maligno, en particular glioblastoma multiforme.

Los receptores de quimiocina son un grupo de receptores acoplados a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) que se unen a ligandos de quimiocina peptídicos con elevada afinidad. La función predominante de los receptores de quimiocina consiste en guiar el tráfico de los leucocitos hacia los órganos y tejidos linfoides en condiciones de reposo así como también durante la inflamación, pero también se ha reconocido un papel para ciertos receptores de quimiocina sobre las células no hematopoyéticas y sus progenitores.

Las redes de señalización y perfiles metabólicos de células cancerosas difieren de una manera dependiente del microambiente. Este es un motivo principal de la falta de respuesta terapéutica de los tumores en ciertos sitios de órganos y de metástasis tumoral en comparación con los tumores primarios. CXCL12 (alias factor derivado de células de estromas 1, SDF-1; alias factor estimulador del crecimiento de células Pre-B, PBSF), un quimioatrayente derivado de estroma, ejerce efectos antiapoptóticos, exhibe propiedades proangiogénicas y desempeña un papel clave en la siembra de células tumorales circulantes hacia sitios metastásicos. CXCL12 se une y activa dos receptores, CXCR7 (alias ACKR3, alias RDC1, alias CMKOR1, alias GPR159) y CXCR4 (alias Fusin, alias receptor de dominio de transmembrana siete derivado de leucocitos; LESTR, alias D2S201E, alias receptor de segmento de transmembrana siete, alias HM89, alias proteína asociada a lipopolisacáridos 3; lap3, alias proteína asociada a LPS 3).

La expresión del receptor CXCL12 CXCR7 se correlaciona con el progreso de enfermedades en cáncer (entre otros en cáncer de próstata refractario a hormonas, en carcinoma de células renales, cáncer de cuello uterino, carcinoma de tiroides papilar, cáncer de vejiga, sarcoma de Ewing, cánceres colorrectales, cáncer de pulmón, meningiomas, linfoma de MALT y en tumores en el cerebro). CXCR7 es también expresado en carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, osteosarcoma, leucemia, cáncer de vesícula biliar, rhabdomyosarcoma alveolar, mieloma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cánceres orales y cáncer de páncreas (para una revisión véase Sun y col.; *CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis and Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev.* 2010, 29(4), 709–722).

El silenciamiento y direccionamiento de CXCR7 han demostrado reducir el crecimiento tumoral en modelos de enfermedad experimentales como agentes únicos, o en combinación con terapias citotóxicas [Wang y col.; *The role of CXCR7/RDC1 as a chemokine Receptor for CXCL12/SDF-1 in prostate cancer; Journal of Biochemical Chemistry* 2008, 293(7), 4283–4294; Ebsworth y col.; *The effect of the CXCR7 inhibitor CCX662 on survival in the ENU rat model of glioblastoma; J Clin Oncol* 2012, 30, (supl; resumen e13580); Zheng y col.; *Chemokine receptor CXCR7 regulates the invasion, angiogenesis and tumor growth of human hepatocellular carcinoma cells; Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2010, 29: 31; Miao y col.; *CXCR7 (RDC1) promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor associated vasculature; PNAS* 2007, 104(40), 15735–15740; Burns y col.; *A novel chemokine receptor for SDF-1 and I-TAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development; Journal of Experimental Medicine* 2006, 203(9), 2201–2213; Walters y col.; *"Inhibition of CXCR7 extends survival following irradiation of brain tumours in mice and rats", British Journal of Cancer* (2014), 1–10 | doi: 10.1038/bjc.2013.830], incluyendo entre otros carcinoma hepatocelular, sarcoma de Kaposi, leucemia de células T, linfoma, carcinomas pulmonares, cáncer de mama, rhabdomyosarcoma, cáncer de próstata, cáncer pancreático y glioblastoma; para alterar vasos sanguíneos asociados a tumores; para reducir la siembra de células tumorales; para reducir los resultados clínicos de artritis reumatoide; para reducir la severidad clínica de encefalomiелitis autoinmune experimental; para atenuar la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia crónica, para inducir el comportamiento tipo ansiolítico, para activar una respuesta angiocrina para iniciar la regeneración hepática y resolver la fibrosis, y para mejorar los efectos beneficiosos de las terapias a base de células madre mesenquimales para la lesión por reperfusión/isquémica renal [Cruz-Orengo y col.; *CXCR7 influences leukocyte entry into the CNS parenchyma by controlling abluminal CXCL12 abundance during autoimmunity; Journal of Experimental Medicine* 2011, 208(2), 327–339; Sartina y col.; *Antagonism of CXCR7 attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension; Pediatric Research* 2012, 71(6), 682–688; Watanabe y col.; *Pathogenic role of CXCR7 in arthritis reumatoide; Arthritis and Rheumatism* 2010, 62(11), 3211–3220; Ding y col., *Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis; Nature* 2014; 505(7481):97–102; Ikeda y col., *Modulation of Circadian Glucocorticoid Oscillation via Adrenal Opioid-CXCR7 Signaling Alters Emotional Behavior; Cell* 2013, 155(6):1323–36].

Estudios recientes han proporcionado pruebas en aumento en cuanto a que la activación de la vía de CXCL12 es un mecanismo potencial de resistencia tumoral tanto a terapias convencionales como a los agentes biológicos por medio de acciones complementarias múltiples: (i) promoviendo directamente la supervivencia de células cancerosas, invasión, y el fenotipo de células iniciadoras de tumores y/o madre del cáncer; (ii) reclutando "estroma distal" (es decir, células derivadas de médula ósea mieloide) para facilitar indirectamente la recurrencia y metástasis tumoral; y

(iii) promoviendo la angiogénesis directamente o en forma paracrina. Duda DG y col. (*Clin Cancer Res*; 2011, 17(8); 2074–80) describieron recientemente datos preclínicos y clínicos que respaldan el potencial uso de agentes anti-CXCL12 incluyendo moduladores de CXCR7 como sensibilizadores a terapias actualmente disponibles en tratamientos contra el cáncer. Se describieron moduladores de la vía de CXCL12 para conducir a cambios de propiedades tumorales, alterando el reclutamiento de células infiltrantes inmunes e inflamatorias e inhibiendo la vasculogénesis (*Brown BJ, Semin Radiat Oncol*; 2013, 23(4); 281–7). Kioi y col. (*J clin invest*; 2010, 120(3); 694–705) demostraron que la inhibición farmacológica de la vía de CXCL12 evitó que flujo entrante en tumores de algunos monocitos y el desarrollo de postirradiación de vasculatura tumoral funcional dando como resultado la anulación del recrecimiento tumoral.

10 Específicamente, el potencial papel de CXCR7 en tumores cerebrales, glioma maligno y en glioblastoma multiforme se conoce de la bibliografía técnica. Los moduladores de la vía de CXCL12 incluyendo los moduladores de CXCR7 se han mencionado como potenciales agentes terapéuticos para tratar el cáncer cerebral en combinación con agentes quimioterápicos o radioterapia. Por ejemplo, Hattermann y col. (*Cancer research*, 2010, 70 (8):3299–3308) enseñan que la "estimulación de CXCL12 evitó la apoptosis inducida por camptotecina y temozolomida y que un antagonista de CXCR7 redujo el efecto antiapoptótico de CXCL12". Los autores concluyeron que "CXCR7 es un receptor funcional para CXCL12 en astrocitomas/glioblastomas e interviene en la resistencia a apoptosis inducida por fármacos". Además, Hattermann y col. (*Oncology reports*, 27: 1348–1352, 2012) enseñan que "CXCL12 anula el efecto antiproliferativo de temozolomida". Los autores también enseñan que este efecto podría ser anulado casi por completo mediante un antagonista específico de CXCR7, "lo que indica que el efecto antiapoptótico de CXCL12 está mediado principalmente por medio de CXCR7". Ebsworth y col. (*Neuro Oncol* (2013) 15 (supl 3):iii37–iii61. ET–023) enseñan que un antagonista de CXCR7 prolonga significativamente la supervivencia cuando se administra en combinación con radioterapia en un modelo de rata de glioblastoma. Este hallazgo es respaldado por otro estudio por Ebsworth y col. (*J Clin Oncol* 30, 2012 (supl; resumen e13580) que desvela que la inhibición *in vivo* de CXCR7 en conjunto con radioterapia da como resultado una extensión significativa del tiempo de supervivencia en otro modelo de rata de glioblastoma. Por añadidura, Liu SC y col. (*Neuro-Oncology* 2014; 16(1):21–28) enseñan que la inhibición de CXCL12 después de irradiación inhibe la recurrencia tumoral en tumores cerebrales autóctonos en ratas. Liu SC y col. (*Neuro Oncol* (2013) 15 (supl 3):iii189–iii190. RB–002. doi: 10.1093/neuonc/not188) también enseñan que la inhibición de CXCL12 en un modelo de metástasis cerebral después de irradiación produjo una marcada inhibición del crecimiento tumoral y prolongación de la vida útil en comparación con la irradiación solamente. Calatuzzolo C y col. (*Cancer Biology and Therapy* 2011, 11:2, 1–12) enseñan en experimentos *in vitro* que los antagonistas de CXCR7 mostraron una completa inhibición de la proliferación de glioma.

También se ha informado que CXCR7 se expresa en metástasis cerebrales (Salmaggi y col., *Cancer Biology and therapy* 2009, 8:17, 1–7). Los autores concluyeron que la vía de CXCL12/CXCR4/CXCR7 podría ser un objetivo interesante para posteriores investigaciones que investiguen el papel de esas moléculas en la invasión y proliferación de células metastásicas.

Adicionalmente, el agotamiento de CXCL12 sensibiliza a las células cancerosas a la quimioterapia *in vivo* y el tratamiento de CXCL12 bloquea la metástasis de carcinoma de colon. CXCR7 es también un receptor para CXCL11 (alias subfamilia b de pequeña citocina inducible, miembro 11; scyb11, alias proteína interferón–gamma–inducible 9; ip9, alias subfamilia b pequeña citocina inducible, miembro 9b; scyb9b) y Por tanto los moduladores de la actividad de CXCR7 también pueden utilizarse en indicaciones con patología asociada a CXCL11. CXCR7 funciona también como un receptor para el péptido opioide BAM22 y sus péptidos relacionados (péptido E, péptidos BAM12, BAM14, BAM18) y Por tanto los moduladores de la actividad de CXCR7 posiblemente pueden ser empleados también en indicaciones con patologías asociadas a péptidos opioides (Ikeda y col. *Cell* 155, 1323–1336, 5 de Diciembre, 2013). CXCR7 también ha demostrado funcionar como un receptor depurador para CXCL12. Por tanto, el direccionamiento hacia CXCR7 ha demostrado alterar la concentración local de CXCL12 lo cual conduce a una desregulación del gradiente de concentración de CXCL12. Las propiedades biológicas de los moduladores de CXCR7 incluyen por tanto, pero no se limitan a, cualquier función fisiológica y/o función celular ligada y/o controlada por CXCL12 (Duda y col.; *CXCL12 (SDF1alfa)–CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies?*; *Clin. Cancer Res.* 2011 17(8) 2074–2080; Naumann y col.; *CXCR7 function as a scavenger for CXCL12 and CXCL11*; *Plos One* 2010, 5(2)e9175).

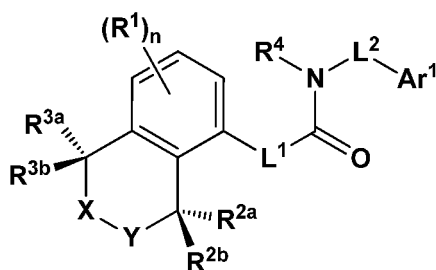
La modulación de CXCR7 (usando pequeñas moléculas que antagonizan la unión de CXCL12 sobre CXCR7, o anticuerpos anti-CXCR7, o técnicas de interferencia de ARN para silenciar la expresión de CXCR7), modulación de CXCL12 de actividad/expresión, o expresión de CXCR7 puede asociarse, por tanto, con enfermedades y trastornos que incluyen cáncer, en particular carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, metástasis cerebrales, mielomas múltiples, carcinoma de células claras renales, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, rhabdomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer pulmonar de células no pequeñas, tumores orales, leucemia de células T del adulto, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningiomas, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma de MALT, carcinoma de tiroides papilar, cáncer de cuello uterino, osteosarcoma, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, y coriocarcinoma; linfoma de células B intraocular primario; inflamación; esclerosis múltiple; rechazo de aloinjerto renal; artritis reumatoide; encefalomielite autoinmune; enfermedades desmielinizantes; lupus sistémico eritematoso; osteoartritis; enfermedades vasculares pulmonares; insuficiencia renal aguda; isquemia; enfermedad

5 intestinal inflamatoria; lesión del sistema nervioso central; trasplante de HSC; isquemia cerebral; hipertensión pulmonar; Síndrome urémico hemolítico asociada a la toxina Shiga; preeclampsia; rinosinusitis crónica; VIH/SIDA; aterosclerosis; lesión pulmonar aguda; asma; enfermedades que involucran metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxis, adhesión celular, migración trans- endotelial, proliferación y/o supervivencia celular. Otros trastornos asociados a la modulación de CXCR7 pueden incluir retinopatía diabética proliferativa, Encefalitis del virus del Nilo Occidental, lesión vascular y fibrosis pulmonar. Aun otros trastornos asociados a la modulación de CXCR7 pueden incluir hipertensión; fibrosis hepática; cirrosis; síndrome coronario agudo; trastornos relacionados con estrés; y enfermedades que involucran péptidos opioides.

10 El documento WO2009/076404 desvela ciertos compuestos de carboxamida que comprenden un anillo bicíclico, los cuales son antagonistas del receptor CCR2 de quimiocina. Los documentos WO1999/042456 y WO2002/046164 desvelan ciertos compuestos de tetrahidroisoquinolina los cuales son activos como moduladores del receptor AMPA positivos, respectivamente, como ligandos del receptor  $\beta$  de estrógeno.

15 La presente invención proporciona moduladores novedosos del receptor CXCR7 los cuales actúan como agonistas del receptor CXCR7 y/o como antagonistas funcionales, y pueden ser útiles para la prevención o tratamiento de enfermedades que responden a la activación de los receptores CXCL12 y/o receptores CXCL11; incluyendo trastornos autoinmunes (por ejemplo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus sistémico eritematoso, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca), enfermedades inflamatorias (por ejemplo asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplante, trasplante de células madre hematopoyéticas, fibrosis (por ejemplo cirrosis hepática), y especialmente cáncer.

20 1) Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

25 • X representa  $NR^5$ , e Y representa  $CHR^Y$  en la que  $R^Y$  representa hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo); y

- $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan independientemente hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);

y el resto de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan hidrógeno; o

30 • X representa  $CHR^X$  en la que  $R^X$  representa hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo), e Y representa  $NR^5$ ; y

- $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan independientemente hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);

y el resto de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan hidrógeno; o

35 • X representa  $NR^5$  e Y representa un enlace directo;  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  ambos representan hidrógeno; y  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  ambos representan hidrógeno; o

- X representa  $NR^5$ , Y representa  $-C(O)-$ ; y  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  todos representan hidrógeno; o
- X representa  $-C(O)-$ , Y representa  $NR^5$ ; y  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  todos representan hidrógeno;

$R^5$  representa

40 • alquilo ( $C_{1-6}$ );

- alquilo ( $C_{1-4}$ ) mono sustituido con alcoxi ( $C_{1-3}$ ), ciano, vinilo; etinilo, o alcoxi ( $C_{1-3}$ )-carbonilo;
- $-CO-R^{10}$  en la que  $R^{10}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ); alcoxi ( $C_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-oxi-; cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ); alquenoxi ( $C_{3-4}$ ); alquinoxio ( $C_{3-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ );

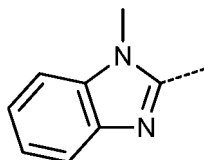
- 3); alcoxi (C<sub>1-3</sub>)–alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alcoxi (C<sub>1-3</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>); cicloalquil (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en la que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono o di-sustituido en la que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>); heteroarilo de 5 miembros no sustituido (especialmente furanilo); o –NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup> en la que R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>), o R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros;
- –SO<sub>2</sub>–R<sup>11</sup> en la que R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>) o fenilo;
  - fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>);
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- 10 • cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo;
- fenil–alquilo (C<sub>0-3</sub>)–, o heteroaril–alquilo (C<sub>0-3</sub>)– de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está especialmente no sustituido, o mono–, o di–sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoralquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;
- 15 (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1, o 2) independientemente seleccionado entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;
- 20 L<sup>1</sup> representa un grupo de engarce de uno o dos miembros seleccionado entre –NH–CH<sub>2</sub>–\*; –NR<sup>16a</sup>–CH<sub>2</sub>–\* en la que R<sup>16a</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo o etilo); –NH–CHR<sup>16b</sup>–\* en la que R<sup>16b</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); –NH–CR<sup>16c</sup>R<sup>16d</sup>–\* en la que R<sup>16c</sup> y R<sup>16d</sup> junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) (especialmente un ciclopropilo); –CH<sub>2</sub>–NH–\*; –O–CH<sub>2</sub>–\*; –O–CHR<sup>17a</sup>–\* en las que R<sup>17a</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); –O–CR<sup>17b</sup>R<sup>17c</sup>–\* en la que R<sup>17b</sup> y R<sup>17c</sup> junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) (especialmente un ciclobutilo); –CH<sub>2</sub>–; –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–; –CH=CH–; y –CH=C(CH<sub>3</sub>)–\*; en la que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo L<sup>1</sup> está unido al grupo carbonilo;
- 25 L<sup>2</sup> representa –alquilen (C<sub>1-4</sub>)– o –alquilenil (C<sub>3-4</sub>)– (especialmente un grupo de engarce seleccionado entre –CH<sub>2</sub>–, –CH(CH<sub>3</sub>)–, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, \*–CH<sub>2</sub>–CH=CH–, y \*–CH<sub>2</sub>–C(CH<sub>3</sub>)=CH–, en la que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo L<sup>2</sup> está unido al átomo de nitrógeno de la amida);
- 30 Ar<sup>1</sup> representa fenilo, o heteroarilo (especialmente piridinilo) de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono–, di– o tri–sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; ciano; o NR<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup> en la que R<sup>18a</sup> y R<sup>18b</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente NR<sup>18a</sup>R<sup>18b</sup> representa dimetilamino); y
- 35 R<sup>4</sup> representa
- alquilo (C<sub>2-6</sub>);
  - alquilo (C<sub>2-5</sub>) el cual está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1-4</sub>), benciloxi, ciano, o hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C<sub>1-3</sub>), o hidroxilo
  - fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>) el cual está opcionalmente sustituido además con un hidroxilo;
  - –alquilen (C<sub>2-4</sub>)–NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno; alquilo (C<sub>1-4</sub>); –CO–alcoxi (C<sub>1-4</sub>); alquilenilo (C<sub>3-5</sub>); alquilenilo (C<sub>3-4</sub>); bencilo; –SO<sub>2</sub>–alquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>); o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que en los grupos mencionados anteriormente el grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en los que dicho grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) está opcionalmente sustituido con metilo;
- 45 • –alquilen (C<sub>1-3</sub>)–CO–R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente etoxi); o R<sup>8</sup> representa NR<sup>81</sup>R<sup>82</sup> en la que R<sup>81</sup> y R<sup>82</sup> representan independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1-4</sub>), o R<sup>81</sup> y R<sup>82</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con dos sustituyentes flúor (especialmente tal como NR<sup>81</sup>R<sup>82</sup> representa amino, 3,3–difluorazetidino);
- 50 • –alquilen (C<sub>1-3</sub>)–SO<sub>2</sub>–R<sup>9</sup> en el que R<sup>9</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), o amino;
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con –CO–alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o hidroxilo;
- 55 • heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) o heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en los que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) está independientemente no sustituido, o mono-, di, o tri-sustituido en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- 60 ➤ un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

- 5
- dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-$ ); y/o
  - dos sustituyentes oxo en un átomo de azufre del anillo en el anillo (formando así un grupo  $-\text{SO}_2-$ ); y/o
  - alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metilo) o  $-\text{CO}-$ alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o
  - dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo; y/o
  - en el caso de un grupo heterociclilo ( $\text{C}_{4-7}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), metilo unido a un átomo de carbono en el anillo el cual está unido al grupo de enlace alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ );
- 10
- 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-il-alquilo ( $\text{C}_{1-2}$ );
  - fenil-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ )-, o heteroaril-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en la que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metilo, etilo), alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometil), fluoroalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano.

15 Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de fórmula (I) pueden estar así presentes como mezclas de estereoisómeros o preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse en forma conocida por un experto en la técnica.

20 La presente invención incluye además compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, especialmente marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio) de acuerdo con las realizaciones 1) a 33), dichos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula (I) excepto que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos de fórmula (I) isotópicamente marcados, especialmente marcados con  $^2\text{H}$  (deuterio) y las sales de los mismos están dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado por ejemplo, una vida media *in-vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, o puede conducir a una reducción de la inhibición de las enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados, o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una sub-realización, los compuestos de fórmula (I) no están isotópicamente marcados para nada. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos descritos más adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos adecuados o materiales de partida adecuados.

30 En la presente solicitud de patente, un enlace dibujado como una línea discontinua muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



es el grupo 1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilo.

En el que la forma plural se utiliza para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, tiene el propósito de significar también un único compuesto, sal o similar.

40 Cualquier referencia a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 33) debe entenderse como que se refiere también a las sales (y especialmente a las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según lo apropiado y conveniente.

45 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para una referencia véase por ejemplo "*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; y "*Pharmaceutical Salts y Co-crystals*", Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

50 Las definiciones proporcionadas en el presente documento tienen el propósito de ser aplicables en forma uniforme a los compuestos de fórmula (I), según lo definido en cualquiera de las realizaciones 1) a 31), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones a menos que una definición indique expresamente una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar al término respectivo en forma independiente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos según lo definido en la presente invención.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada saturado que contiene uno a seis átomos de carbono. El término "alquilo (C<sub>x-y</sub>)" (x e y son cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo (C<sub>1-6</sub>) contiene entre uno y seis átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, 3-metil-butilo, 2,2-dimetil-propilo y 3,3-dimetil-butilo. Para evitar cualquier tipo de duda, en el caso en que un grupo sea denominado como por ejemplo propilo o butilo, se quiere decir que es n-propilo, respectivamente n-butilo. Se prefieren metilo y etilo. El más preferido es metilo. Son ejemplos de grupos alquilo (C<sub>2-6</sub>) como se emplean para R<sup>4</sup> etilo, 3-metil-butilo y, además, 3,3-dimetil-butilo. Son ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1-6</sub>) como se utilizan para R<sup>5</sup> metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo, y, adicionalmente, propilo, 1-metil-propilo, y 1,2-dimetil-propilo; los grupos alquilo R<sup>5</sup> preferidos son etilo, isobutilo y, adicionalmente, propilo. Son ejemplos de grupos alquilo (C<sub>1-5</sub>) como se utilizan para R<sup>10</sup> metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, y, adicionalmente, propilo, terc-butilo, y 2,2-dimetil-propilo, se prefieren metilo y etilo.

Son ejemplos de grupos alquilo (C<sub>2-5</sub>) sustituido como se utilizan para R<sup>4</sup> 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-ciano-etilo, 2-benciloxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 2-metoxi-etilo, y 2-hidroxi-3-metoxi-propilo; especialmente 2-hidroxi-3-metoxi-propilo y 2-hidroxi-2-metil-propilo. Se prefieren los grupos alquilo (C<sub>2-4</sub>) mono-sustituido con hidroxilo, tales como especialmente 2-hidroxi-2-metil-propilo.

La expresión "-alquilen (C<sub>x-y</sub>)-", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo bivalentemente unido como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Preferentemente, los puntos de unión de un grupo -alquilen (C<sub>1-y</sub>) están en la disposición 1,1-diilo, en 1,2-diilo, o en 1,3-diilo. Preferentemente, los puntos de unión de un grupo -alquilen (C<sub>2-y</sub>) están en disposición 1,2-diilo o en disposición 1,3-diilo. Para el enlace L<sup>2</sup>, son ejemplos de grupos -alquilen (C<sub>1-4</sub>)- metileno, etileno, etan-1,1-diilo, y propileno. Para el sustituyente -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> como se utilizan para R<sup>4</sup> los ejemplos de grupos -alquilen (C<sub>2-4</sub>)- son en particular etileno y propileno, se prefiere el etileno.

Son ejemplos de grupos -alquilen (C<sub>1-3</sub>)-CO-R<sup>8</sup> como se utilizan para R<sup>4</sup> etoxicarbonil-metilo, 3-amino-3-oxopropilo, y, adicionalmente, (3,3-difluorazetidino)-3-oxo-propilo.

Son ejemplos de grupos -alquilen (C<sub>1-3</sub>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> como se utilizan para R<sup>4</sup> 2-(metan-sulfonil)-etilo y 2-(sulfamoil)-etilo.

Son ejemplos de grupos -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> como se utilizan para R<sup>4</sup> 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 2-(butilmetilamino)-etilo, 3-dimetilamino-propilo, y 2-[(terc-butoxicarbonil)-amino]-etilo. Adicionalmente, son ejemplos adicionales 2-[(terc-butoxicarbonil)-metilamino]-etilo, 2-[(terc-butoxicarbonil)-etilamino]-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(alil-metilamino)-etilo, 2-(metil-prop-2-inil-amino)-etilo, 2-[(2-fluoretil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoretil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoretil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluor-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-metansulfonilamino-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo, 2-[metil-(tetrahidrofuran-3-il)-amino]-etilo, 2-[etil-(3-metil-oxetan-3-il-metil)-amino]-etilo. Se prefieren 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, y 2-etilamino-etilo; especialmente 2-dimetilamino-etilo.

El término "alcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi (C<sub>x-y</sub>)" (x e y cada uno es un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi (C<sub>1-4</sub>) significa un grupo de la fórmula alquil (C<sub>1-4</sub>)-O- en la que la expresión "alquilo (C<sub>1-4</sub>)" tiene el significado previamente proporcionado. Son ejemplos de grupos alcoxi: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y terc-butoxi. Se prefieren etoxi y especialmente metoxi. Son ejemplos de grupos alcoxi (C<sub>1-5</sub>) como se utilizan para R<sup>10</sup> metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 2,2-dimetil-propoxi, y, adicionalmente, propoxi.

El término "alqueno", utilizado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que contiene dos a cinco átomos de carbono y un enlace doble carbono-carbono. La expresión "alqueno (C<sub>x-y</sub>)" (x e y cada uno es un número entero), se refiere a un grupo alqueno como se ha definido anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alqueno (C<sub>2-5</sub>) contiene de dos a cinco átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alqueno vinilo, prop-1-en-1-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, y especialmente alilo.

El término "alquino", utilizado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que contiene dos a cinco átomos de carbono y un enlace triple carbono-carbono. La expresión "alquino (C<sub>x-y</sub>)" (x e y es cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquino como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquino (C<sub>2-5</sub>) contiene de dos y cinco átomos de carbono. Un ejemplo de un grupo alquino es prop-2-in-1-ilo.

El término "-alquilen (C<sub>3-4</sub>)-", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alqueno unido bivalentemente como se ha definido anteriormente que contiene tres o cuatro átomos de carbono. Preferentemente,

los puntos de unión de cualquier grupo alqueno unido bivalentemente están en la disposición 1,3-diflo. Para el conector  $L^2$ , son ejemplos de grupos -alqueno  $(C_{1-4})-^*CH_2-CH=CH-$ , y  $^*CH_2-C(CH_3)=CH-$ , en los que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^2$  está unido al átomo de nitrógeno de la amida.

5 El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a tres átomos de carbono en el cual uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. La expresión "fluoroalquilo  $(C_{x-y})$ " (x e y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo  $(C_{1-3})$  contiene de uno a tres átomos de carbono en la que uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo incluyen trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo  $(C_1)$  tal como trifluorometilo. Son ejemplos de grupos fluoroalquilo  $(C_{2-4})$  como se utilizan para  $R^5$  2,2,2-trifluoroetilo, y, adicionalmente, 2-fluoroetilo y especialmente 3-fluoropropilo. Un ejemplo de fluoroalquilo  $(C_{1-3})$  como se utilizan para el sustituyente  $R^{10}$  es 1,1-difluoroetilo. Son ejemplos de grupos fluoroalquilo  $(C_{2-3})$  opcionalmente sustituidos como se utilizan para  $R^4$  3,3,3-trifluoro-propilo y 2-hidroxi-3,3,3-trifluoro-propilo.

15 El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contienen de uno a tres átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. La expresión "fluoroalcoxi  $(C_{x-y})$ " (x e y es cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi  $(C_{1-3})$  contiene entre uno y tres átomos de carbono en el que uno a siete átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Se prefieren los grupos fluoroalcoxi  $(C_1)$  tales como trifluorometoxi y difluorometoxi.

El término "ciano" se refiere a un grupo -CN.

25 El término "cicloalquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene de tres a seis átomos de carbono. La expresión "cicloalquil  $(C_{x-y})$ " (x e y es cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo  $(C_{3-6})$  contiene de tres a seis átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo; especialmente ciclopropilo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo  $(C_{3-6})$  como se utilizan para el grupo  $R^5$  ciclobutilo y ciclopentilo; especialmente ciclobutilo. En el caso en que el grupo cicloalquilo  $(C_{3-6})$  como se utiliza para el grupo  $R^4$  sea opcionalmente mono-sustituido con -CO-alcoxi  $(C_{1-4})$  o hidroxi, un ejemplo es 4-hidroxi-ciclohexilo.

35 La expresión "cicloalquil  $(C_{x-y})$ -alquilo  $(C_{x-y})$ " se refiere a un grupo cicloalquilo  $(C_{x-y})$  como se ha definido anteriormente, el cual está enlazado a través de un grupo alqueno  $(C_{x-y})$  como se ha definido anteriormente al resto de la molécula. Un ejemplo en particular de dichos grupos es ciclopropil-metilo. Son ejemplos de grupos cicloalquil  $(C_{3-6})$ -alquilo  $(C_{1-3})$  como se utilizan para el grupo  $R^5$  ciclopropil-metilo y ciclohexil-metilo; se prefiere ciclopropil-metilo. Un ejemplo de grupos cicloalquil  $(C_{3-6})$ -alquilo  $(C_{1-3})$  como se utilizan para el grupo  $R^{10}$  es ciclohexil-metilo. Un ejemplo de grupos cicloalquil  $(C_{3-6})$ -alquilo  $(C_{1-3})$  como se utilizan para el grupo  $R^4$  es ciclopropil-metilo. En el caso en que el cicloalquilo de un grupo cicloalquil  $(C_{3-6})$ -alquilo  $(C_{1-3})$  como se utiliza para el grupo  $R^4$  es opcionalmente sustituido una vez con -CO-alcoxi  $(C_{1-4})$  o hidroxi, son ejemplos 2-(etoxicarbonil)ciclopropil)metilo y, especialmente (1-hidroxi-ciclopentil)-metilo.

45 La expresión "cicloalquilo que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente. Adicionalmente, un átomo de carbono en el anillo de dicho cicloalquilo puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno. Son ejemplos de dichos grupos especialmente grupos cicloalquilo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo; como así también grupos que contienen oxígeno tales como oxetanilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidro-2H-piranilo. Como se utiliza para el sustituyente  $R^5$  (es decir, dicho cicloalquilo que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo está unido a un átomo de nitrógeno) un átomo de oxígeno en el anillo, si está presente, está preferentemente separado de dicho átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono en el anillo. Son ejemplos de dichos grupos como se utilizan para el sustituyente  $R^5$  especialmente grupos cicloalquilo tales como ciclobutilo y ciclopentilo; como así también oxetan-3-ilo, y tetrahidrofuran-3-ilo. Se prefiere el ciclobutilo. Son ejemplos de cicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo como se utiliza para el grupo  $R^{10}$  ciclopropilo, ciclobutilo, 2-fluorciclopropilo, 2,2-difluorciclopropilo, 1-trifluorometil-ciclopropilo, y tetrahidrofuran-3-ilo. Se prefieren 2-fluorciclopropilo, y 2,2-difluorciclopropilo.

55 Son ejemplos de grupos cicloalquil  $(C_{3-6})$ -alquilo  $(C_{1-3})$  opcionalmente sustituidos que contienen opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo como se utilizan para el sustituyente  $R^5$  ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo, y (3-metil-oxetan-3-il)-metilo; en particular grupos cicloalquil  $(C_{3-6})$ -alquilo  $(C_{1-3})$  no sustituidos según lo definido en la presente anteriormente, tales como especialmente ciclopropil-metilo, y ciclobutilmetilo.



El término "heterociclilo", utilizado solo o en combinación y si no está explícitamente definido en forma más estrecha, se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que contiene uno o dos (especialmente uno) heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (especialmente uno o dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre). El término "heterociclilo (C<sub>x-y</sub>)" se refiere a un grupo heterociclilo que contiene de x a y átomos en el anillo. Los grupos heterociclilo están no sustituidos o sustituidos según lo definido explícitamente. Son ejemplos de grupos heterociclilo como se utilizan para el grupo **R**<sup>4</sup> pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, y 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, y, adicionalmente, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidin-4-ilo. Se prefieren 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y especialmente pirrolidin-3-ilo.

El término "heterociclilo (C<sub>x-y</sub>)-alquilo (C<sub>x-y</sub>)" se refiere a un grupo heterociclilo (C<sub>x-y</sub>) como se ha definido anteriormente, el cual está enlazado a través de un grupo alquileo (C<sub>x-y</sub>) como se ha definido anteriormente al resto de la molécula. Para los grupos heterociclilo (C<sub>4-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) como se utilizan para **R**<sup>4</sup> son ejemplos de grupos -alquileo (C<sub>1-3</sub>)- especialmente metileno, y etileno. Son ejemplos de grupos heterociclilo parte de dichos grupos heterociclilo (C<sub>4-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) como se utilizan para el grupo **R**<sup>4</sup> pirrolidin-1-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1-metil-piperidin-2-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, morfolin-4-ilo, y, adicionalmente 3-metil-oxetan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, [1,4]dioxan-2-ilo, piperazin-1-ilo, azepan-1-ilo, 3,3-difluorazetidín-1-ilo, 3,3-difluorpirrolidin-1-ilo, 3,3-difluorpirrolidin-1-ilo, 3,3-difluorpirrolidin-1-ilo, 4,4-difluorpirrolidin-1-ilo, y 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-4-ilo. Son ejemplos particulares de grupos heterociclilo (C<sub>4-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) como se utilizan para **R**<sup>4</sup> 2-(pirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-ilo)-etilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(morfolin-4-ilo)-etilo, y (3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-ilo)-metilo, y, adicionalmente, 3-metil-oxetan-3-ilo-metilo, pirrolidin-3-ilo-metilo, 3-(pirrolidin-1-ilo)-propilo, [1,4]dioxan-2-ilo-metilo, 2-(piperazin-1-ilo)-etilo, 2-(piperidin-1-ilo)-etilo, 2-(azepan-1-ilo)-etilo, 2-(3,3-difluorazetidín-1-ilo)-etilo, 2-(3,3-difluorpirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(3,3-difluorpirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(4,4-difluorpirrolidin-1-ilo)-etilo, (1-(*terc*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-ilo)-metilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-4-ilo)-etilo. Se prefieren 2-(pirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(morfolin-4-ilo)-etilo, [1,4]dioxan-2-ilo-metilo, 2-(piperazin-1-ilo)-etilo, y 2-(4,4-difluorpirrolidin-1-ilo)-etilo; especialmente 2-(pirrolidin-1-ilo)-etilo.

El término "arilo", utilizado solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, especialmente fenilo. Los grupos arilo mencionados anteriormente están sin sustituir o sustituidos según lo definido explícitamente.

Son ejemplos del sustituyente **Ar**<sup>1</sup> que representa fenilo especialmente aquellos los cuales están sin sustituir o mono-, o di-sustituidos en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano. En una sub-realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); y halógeno. Son ejemplos particulares fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, y, adicionalmente, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, y 4-trifluorometoxi-fenil. Se prefieren 2-cloro-fenil, 2-trifluorometil-fenil, y 2-bromo-fenil.

La expresión "aril-alquil (C<sub>x-y</sub>)-" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente; en el caso particular de un grupo "fenil-alquil (C<sub>x-y</sub>)-" se refiere a un grupo fenilo, el cual está enlazado al resto de la molécula a través de un grupo alquileo (C<sub>x-y</sub>) como se ha definido anteriormente (especialmente a través de un grupo metileno o etileno). El grupo arilo/fenilo parte de aril/fenil-alquil (C<sub>x-y</sub>)- está sin sustituir o sustituido según lo definido explícitamente. Son ejemplos de grupos fenil-alquil (C<sub>0-3</sub>)- como se utilizan para el sustituyente **R**<sup>5</sup> bencilo, y fenil-etilo. Son ejemplos de grupos fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)- como se utilizan para el sustituyente **R**<sup>4</sup> bencilo, 2-trifluorometil-bencilo, y 2-(4-fluoro-fenil)-etilo.

El término "heteroarilo", utilizado solo o en combinación, significa un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene uno a un máximo de cuatro heteroátomos, cada uno independientemente seleccionado entre oxígeno, nitrógeno y azufre. Son ejemplos de dichos grupos heteroarilo furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolopirazinilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, e imidazotiazolilo. Los grupos heteroarilo mencionados anteriormente están sin sustituir o sustituidos según lo definido explícitamente. En el caso en que **Ar**<sup>1</sup> representa "heteroarilo de 5 o 6 miembros", el término significa los grupos mencionados anteriormente de 5 o 6 miembros. En particular, el término se refiere a heteroarilo de 5 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre nitrógeno, oxígeno o azufre; tales como especialmente pirazolilo, imidazolilo, o tiazolilo; o a heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno; tales como pirimidinilo, pirazinilo, o piridinilo; especialmente piridinilo. Para el sustituyente **Ar**<sup>1</sup>, tal como grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros está no sustituido o mono-, o di-sustituido en el que los

sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano. En una sub-realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-3</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); y halógeno; especialmente alquilo (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); y halógeno. Son ejemplos 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, y, adicionalmente, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 5-(4-fluorofenil-amino)-piridin-2-ilo; se prefieren 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo.

La expresión "heteroarilo-alquilo (C<sub>x-y</sub>)-" se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente el cual está enlazado al resto de la molécula a través de un grupo alquileo (C<sub>x-y</sub>) como se ha definido anteriormente (especialmente a través de un grupo metileno o etileno). El grupo heteroarilo parte de heteroarilo-alquilo (C<sub>x-y</sub>)- está no sustituido o sustituido según lo definido explícitamente. Especialmente está no sustituido o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-4</sub>). Son ejemplos de grupos heteroarilo-alquilo (C<sub>1-3</sub>)- como se utilizan para el sustituyente R<sup>4</sup> (1-metil-imidazol-2-il)-metilo, 1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etan-1-ilo, (4-metil-tiazol-2-il)-metilo, (piridin-2-il)-metilo y, adicionalmente, isoxazol-5-ilmetilo. Son ejemplos de grupos heteroarilo-alquilo (C<sub>0-3</sub>)- como se utilizan para el sustituyente R<sup>5</sup> furan-2-il-metilo y especialmente los grupos heteroarilo-alquilo (C<sub>0</sub>)- tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo; en particular 5-trifluorometil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, y pirimidin-2-ilo.

Se presentan realizaciones adicionales de la invención a continuación:

2) Una segunda realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

- X representa NR<sup>5</sup>, e Y representa CHR<sup>Y</sup> en la que R<sup>Y</sup> representa hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y

- R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo);

y el resto de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o

- X representa CHR<sup>X</sup> en la que R<sup>X</sup> representa hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), e Y representa NR<sup>5</sup>; y

- R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo);

y el resto de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o

- X representa NR<sup>5</sup>, Y representa -C(O)-; y R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> todos representan hidrógeno; o

- X representa -C(O)-, Y representa NR<sup>5</sup>; y R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> todos representan hidrógeno;

en la que en una primera sub-realización X representa NR<sup>5</sup>, y en una segunda sub-realización Y representa NR<sup>5</sup>, en la que R<sup>X</sup>, R<sup>Y</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son como se ha definido anteriormente.

3) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

- X representa NR<sup>5</sup> y:

- Y representa CH<sub>2</sub>; y R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o
- Y representa CHR<sup>Y</sup> en la que R<sup>Y</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o
- Y representa CH<sub>2</sub>; R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> ambos representan alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> ambos representan hidrógeno; o
- Y representa CH<sub>2</sub>; R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> ambos representan hidrógeno; uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), y el resto de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representa hidrógeno;

- o Y representa NR<sup>5</sup> y:

- X representa CH<sub>2</sub>; y R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o
- X representa CHR<sup>X</sup> en la que R<sup>X</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o
- X representa CH<sub>2</sub>; R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> ambos representan alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> ambos representan hidrógeno; o
- X representa CH<sub>2</sub>; R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> ambos representan hidrógeno; uno de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), y el resto de R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> representa hidrógeno;

en la que en la primera sub-realización **X** representa  $\text{NR}^5$ , y en una segunda sub-realización **Y** representa  $\text{NR}^5$ , en la que  $\text{R}^X$ ,  $\text{R}^Y$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son como se ha definido anteriormente.

4) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con la realización 1), en la que

- **X** representa  $\text{NR}^5$  y

- 5
- **Y** representa  $\text{CH}_2$ ; y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representan hidrógeno; o
  - **Y** representa  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  ambos representan alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente metilo); y  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  ambos representan hidrógeno; o
  - **Y** representa  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  ambos representan hidrógeno; uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente metilo), y el resto de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representa hidrógeno;

- 10
- o **Y** representa  $\text{NR}^5$  y:

- **X** representa  $\text{CH}_2$ ; y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representan hidrógeno;

en la que en la primera sub-realización **X** representa  $\text{NR}^5$ , y en una segunda sub-realización **Y** representa  $\text{NR}^5$ , en la que  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  son como se ha definido anteriormente.

15 5) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que  $\text{R}^5$  representa

- alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ); [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) mono-sustituido con alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ), ciano, vinilo; etinilo, o alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ )-carbonilo; [en particular alilo, prop-2-inilo, cianometilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, metoxicarbonil-metilo, etoxicarbonil-metilo];
- 20 •  $-\text{CO}-\text{R}^{10}$  en la que  $\text{R}^{10}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ); alcoxi ( $\text{C}_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ )-; fenil-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ )-oxi-; cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ )- alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); alquenoxi ( $\text{C}_{3-4}$ ); alquinox ( $\text{C}_{3-4}$ ); fluoroalquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ); alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ )-alcoxi ( $\text{C}_{2-3}$ ); alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en los que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono o di-sustituido, en los que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo ( $\text{C}_1$ ); heteroarilo de 5 miembros no sustituido (especialmente furanilo); o  $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$  en la que  $\text{R}^{10a}$  y  $\text{R}^{10b}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ), o  $\text{R}^{10a}$  y  $\text{R}^{10b}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho  $-\text{CO}-\text{R}^{10}$  es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorciclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofuran-3-il)-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, aliloxi-carbonilo, prop-2-iniloxicarbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo, furan-2-il-carbonilo, benzoilo, fenoxi-carbonilo, bencil-carbonilo, benciloxi-carbonilo];
- 25 •  $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$  en la que  $\text{R}^{11}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ) o fenilo; [en particular dicho  $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$  es metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo];
- fluoroalquilo ( $\text{C}_{2-4}$ ); [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo];
- 30 • cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), en el que el grupo cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; [en particular dicho cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo, (3-metil-oxetan-3-il)-metilo];
- 40 • fenil-alquilo ( $\text{C}_{0-3}$ )-, o heteroarilo-alquilo ( $\text{C}_{0-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenil o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente no sustituido, o mono- o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano [en particular fenil-alquil ( $\text{C}_{1-2}$ )- no sustituido; o tiazolilo, piridinilo, o pirimidinilo los cuales están independientemente no sustituido o mono-sustituido con trifluorometilo; especialmente bencilo o fenetilo; o 5-trifluorometil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, o pirimidin-2-ilo];

50 6) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que  $\text{R}^5$  representa

- 55 • alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ ); [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo; especialmente etilo, propilo, o isobutilo];
- alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) mono-sustituido con alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ); [en particular 2-metoxi-etilo];
- $-\text{CO}-\text{R}^{10}$  en la que  $\text{R}^{10}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ); alcoxi ( $\text{C}_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ )-; fenil-alquil

- (C<sub>1-3</sub>)-oxi-; cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>); alquenoxi (C<sub>3-4</sub>); alquinox (C<sub>3-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); alcoxi (C<sub>1-3</sub>)-alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alcoxi-(C<sub>1-3</sub>)alquilo (C<sub>1-3</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en los que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono- o di-sustituido en los que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>); o -NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup> en la que R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), o R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho -CO-R<sup>10</sup> es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *tert*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofuran-3-il)-carbonil (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *tert*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, aliloxi-carbonilo, prop-2-iniloxicarbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo, furan-2-il-carbonilo, benzoilo, fenoxi-carbonilo, bencil-carbonilo, benciloxi-carbonilo];
- -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> en la que R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>) o fenilo; [en particular dicho -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> es metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo];
  - fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>); [en particular 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, 3-fluorpropilo];
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo];
  - cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquil (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo; [en particular dicho cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo, (3-metil-oxetan-3-il)-metilo];
  - fenil-alquilo (C<sub>1-3</sub>)-, en el que el fenilo está sin sustituir [en particular bencilo o fenetilo]; o
  - heteroarilo de 5 o 6 miembros (especialmente tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo) en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros está sin sustituir, o mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano [en particular tiazolilo, piridinilo, o pirimidinilo los cuales están independientemente sin sustituir o mono-sustituido con trifluorometilo; especialmente 5-trifluorometil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, o pirimidin-2-ilo].
- 7) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en la que R<sup>5</sup> representa
- alquilo (C<sub>1-6</sub>); [en particular metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo; especialmente etilo, propilo, o isobutilo];
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1-3</sub>) [en particular 2-metoxi-etilo];
  - -CO-R<sup>10</sup> en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>); alcoxi-(C<sub>1-3</sub>)alquilo (C<sub>1-3</sub>); o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en la que dicho cicloalquilo está sin sustituir, o está mono- o di-sustituido con flúor; [en particular dicho -CO-R<sup>10</sup> es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *tert*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofuran-3-il)-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo; especialmente metil-carbonilo, etil-carbonilo, metoximetil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, o (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo];
  - fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>); [en particular 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoretilo, 3-fluorpropilo; especialmente 3-fluorpropilo];
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; [en particular ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo; especialmente ciclobutilo]; o
  - cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) [en particular ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo; especialmente ciclopropil-metilo, o ciclobutilmetilo].
- 8) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 7), en la que (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional (es decir, n representa el número entero 0, o 1) independientemente seleccionado entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano; (especialmente (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> está ausente, o representa un sustituyente metilo, metoxi halógeno, o trifluorometilo; preferentemente (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> es ausente).
- 9) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que L<sup>1</sup> representa un grupo conector de dos miembros seleccionados entre -NH-CH<sub>2</sub>\*, -NR<sup>16a</sup>-CH<sub>2</sub>\* en las que R<sup>16a</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), -O-CH<sub>2</sub>\*, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, y -CH=C(CH<sub>3</sub>)\*; en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo L<sup>1</sup> está unido al grupo carbonilo.
- 10) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que L<sup>1</sup> representa un grupo conector de dos miembros seleccionado entre -NH-CH<sub>2</sub>\*, -O-CH<sub>2</sub>\*, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH=CH- (en particular L<sup>1</sup> representa -NH-CH<sub>2</sub>\* o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-); en las que los asteriscos indican el enlace con el

cual el grupo  $L^1$  está unido al grupo carbonilo.

11) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 8), en la que  $L^1$  representa  $-NH-CH_2-^*$  o  $-CH_2CH_2-$ ; en las que el asterisco indica el enlace con el cual el grupo  $L^1$  está unido al grupo carbonilo.

5 12) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que  $L^2$  representa un grupo conector seleccionado entre  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $^*-CH_2-CH=CH-$ , y  $^*-CH_2-C(CH_3)=CH-$ , en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^2$  está unido al átomo de nitrógeno de la amida.

10 13) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que  $L^2$  representa  $-alquilen (C_{1-3})-$  (en particular un grupo conector seleccionado entre  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ; especialmente  $-CH_2-$ ).

14) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 11), en la que  $L^2$  representa  $-CH_2-$ .

15 15) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que  $Ar^1$  representa fenilo, o heteroarilo (especialmente piridinilo) de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono- o di-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo); alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; ciano; o  $NR^{18a}R^{18b}$  en la que  $R^{18a}$  y  $R^{18b}$  representan independientemente alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente  $NR^{18a}R^{18b}$  representa dimetilamino); [en particular  $Ar^1$  representa fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; o  $Ar^1$  representa 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 5-(4-fluorfenil-amino)-piridin-2-ilo].

16) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 14), en la que  $Ar^1$  representa

- fenilo el cual está sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ); alcoxi ( $C_{1-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); halógeno; y ciano (especialmente mono-sustituido con metilo; metoxi; trifluorometilo, trifluorometoxi; o halógeno); [en particular tal  $Ar^1$  representa fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluor-2-trifluorometil-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; especialmente 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo]; o
- heteroarilo de 6 miembros (en particular piridinilo); el cual está sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ); alcoxi ( $C_{1-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); halógeno; y ciano (especialmente mono-sustituido con metilo, trifluorometilo o halógeno); [en particular dicho  $Ar^1$  representa piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 5-(4-fluorfenil-amino)-piridin-2-ilo; especialmente 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo]; o
- heteroarilo de 5 miembros (en particular imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo o isoxazolilo); el cual está sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ); alcoxi ( $C_{1-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); halógeno; y ciano (especialmente mono-sustituido con alquilo ( $C_{1-2}$ )); [en particular dicho  $Ar^1$  representa 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo].

17) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en la que  $Ar^1$  representa

- fenilo el cual está sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan

independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano (especialmente sustituido una vez con metilo; metoxi; trifluorometilo, trifluorometoxi; o halógeno); [en particular dicho Ar<sup>1</sup> representa fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,6-difluoro-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; especialmente 2-cloro-fenilo, 2-bromo-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo]; o

- heteroarilo de 6 miembros (en particular piridinilo); el cual está sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano (especialmente sustituido una vez con metilo, trifluorometil o halógeno); [en particular dicho Ar<sup>1</sup> representa piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 5-(4-fluorofenil-amino)-piridin-2-ilo; especialmente 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo].

18) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que R<sup>4</sup> representa

- alquilo (C<sub>2-5</sub>) el cual está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1-4</sub>), benciloxi, ciano, o hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi (C<sub>1-3</sub>) o hidroxilo (especialmente mono-sustituido con hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxilo); [en particular dicho alquilo (C<sub>2-5</sub>) sustituido es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-3-metoxi-propilo];

- -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno; alquilo (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>); cicloalquil (C<sub>3-6</sub>); o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>); [en particular dicho -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butilmetilamino)-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etilmetilamino)-etilo, 2-(isopropilmetilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];

- cicloalquil (C<sub>3-6</sub>) opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo; [en particular ciclopropilo, o 4-hidroxio-ciclohexilo];
- cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con -CO-alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o hidroxilo; [en particular ciclopropil-metilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo, (2-(etoxicarbonil)-ciclopropil)-metilo]; o

- heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) o heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno; en los que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) está independientemente no sustituido, o mono-, o di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

➤ un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-N-); y/o

➤ alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o

➤ dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo; y/o

➤ en el caso de un grupo heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), metilo unido a un átomo de carbono en el anillo el cual está unido al grupo conector alquilo (C<sub>1-3</sub>);

[en particular dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, ; y dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) es 2-(pirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-ilo)-etilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(morfolin-4-ilo)-etilo, 3-metil-oxetan-3-ilo-metilo, pirrolidin-3-ilo-metilo, 3-(pirrolidin-1-ilo)-propilo, [1,4]dioxan-2-ilo-metilo, 2-(piperazin-1-ilo)-etilo, 2-(piperidin-1-ilo)-etilo, 2-(azepan-1-ilo)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-ilo)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-ilo)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-ilo)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-ilo)-etilo].

19) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que R<sup>4</sup> representa

- alquilo (C<sub>2-5</sub>) el cual está mono-sustituido con hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes son

independientemente metoxi o hidroxio; [en particular dicho alquilo (C<sub>2-5</sub>) sustituido es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-3-metoxi-propilo];

- 5 • -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); y R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>); [en particular dicho -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo];
- 10 • cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con hidroxio; [en particular ciclopropil-metilo, o (1-hidroxi-ciclopentil)-metilo];
- 15 • heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) o heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno; en los que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) es independientemente no sustituido, o sustituido una o dos veces en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
  - 20 ➤ un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o
  - dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo;

25 [en particular dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo; y dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-etilo].

20) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que R<sup>4</sup> representa

- 35 • alquilo (C<sub>2-5</sub>) el cual está mono-sustituido con hidroxio (en particular 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, 2-metoxi-etilo, especialmente 2-hidroxi-2-metil-propilo);
- alquilo (C<sub>2-5</sub>) el cual está di-sustituido en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxio; [en particular 2-hidroxi-3-metoxi-propilo];
- 40 • -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo); y R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>); cicloalquil (C<sub>3-6</sub>); o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>); [en particular dicho -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo; especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, o 2-etilamino-etilo];
- 45 • cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo esta mono-sustituido con hidroxio; [en particular (1-hidroxi-ciclopentil)-metilo];
- heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) en el que el heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) contiene un heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno u oxígeno; en el que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) está independientemente sin sustituir, o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; [en particular pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, o tetrahidro-piran-4-ilo; especialmente pirrolidin-3-ilo];
- 50 • heterociclilo (C<sub>4-7</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) contiene uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno; en el que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) está independientemente no sustituido, o mono-, o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan entre:
  - 55 ➤ alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o
  - dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo;

60 [en particular 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo,

3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperdín-1-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il)-etilo; especialmente 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolín-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il)-etilo].

5 21) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que  $R^4$  representa

- 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, o 2-metoxi-etilo (especialmente 2-hidroxi-2-metil-propilo);
- 2-hidroxi-3-metoxi-propilo;
- 10 • -alquilen ( $C_{2-4}$ )- $NR^6R^7$  seleccionado entre 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, y 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo; especialmente 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, o 2-etilamino-etilo;
- 15 • (1-hidroxi-ciclopentil)-metilo;
- heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) seleccionado entre pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo; especialmente pirrolidin-3-ilo;
- heterociclilo ( $C_{4-7}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) seleccionado entre 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(morfolín-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperdín-1-il)-etilo, y 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il)-etilo; especialmente 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolín-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, o 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il)-etilo.
- 20

25 22) La invención, por tanto, se relaciona con los compuestos de fórmula (I) según lo definido en la realización 1), o se refiere a dichos compuestos adicionalmente limitados por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 21), bajo consideración de sus respectivas dependencias; a sus sales farmacéuticamente aceptables; y se refiere al uso de dichos compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR7 o sus ligandos según lo descrito en la presente invención más adelante. Para evitar cualquier tipo de duda, especialmente las siguientes realizaciones que se relacionan con los compuestos de fórmula (I) son por tanto posibles y se pretende que se desvelen en la presente específicamente en forma individualizada:

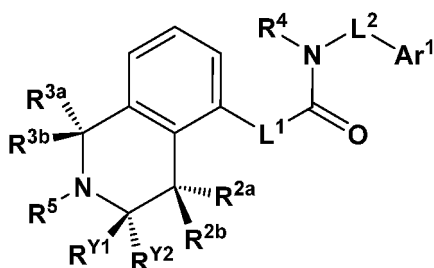
1, 3+1, 4+1, 5+1, 5+3+1, 5+4+1, 6+1, 6+3+1, 6+4+1, 7+1, 7+3+1, 7+4+1, 8+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1, 8+5+3+1, 8+5+4+1, 8+6+1, 8+6+3+1, 8+6+4+1, 8+7+1, 8+7+3+1, 8+7+4+1, 10+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+5+3+1, 10+5+4+1, 10+6+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+7+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1, 10+8+1, 10+8+3+1, 10+8+4+1, 10+8+5+1, 10+8+5+3+1, 10+8+5+4+1, 10+8+6+1, 10+8+6+3+1, 10+8+6+4+1, 10+8+7+1, 10+8+7+3+1, 10+8+7+4+1, 10+8+7+5+1, 10+8+7+6+1, 10+8+7+7+1, 13+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1, 13+5+3+1, 13+5+4+1, 13+6+1, 13+6+3+1, 13+6+4+1, 13+7+1, 13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+8+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1, 13+8+5+3+1, 13+8+5+4+1, 13+8+6+1, 13+8+6+3+1, 13+8+6+4+1, 13+8+7+1, 13+8+7+3+1, 13+8+7+4+1, 13+10+1, 13+10+3+1, 13+10+4+1, 13+10+5+1, 13+10+5+3+1, 13+10+5+4+1, 13+10+6+1, 13+10+6+3+1, 13+10+6+4+1, 13+10+7+1, 13+10+7+3+1, 13+10+7+4+1, 13+10+8+1, 13+10+8+3+1, 13+10+8+4+1, 13+10+8+5+1, 13+10+8+5+3+1, 13+10+8+5+4+1, 13+10+8+6+1, 13+10+8+6+3+1, 13+10+8+6+4+1, 13+10+8+7+1, 13+10+8+7+3+1, 13+10+8+7+4+1, 13+10+8+7+5+1, 13+10+8+7+6+1, 13+10+8+7+7+1, 17+1, 17+3+1, 17+4+1, 17+5+1, 17+5+3+1, 17+5+4+1, 17+6+1, 17+6+3+1, 17+6+4+1, 17+7+1, 17+7+3+1, 17+7+4+1, 17+8+1, 17+8+3+1, 17+8+4+1, 17+8+5+1, 17+8+5+3+1, 17+8+5+4+1, 17+8+6+1, 17+8+6+3+1, 17+8+6+4+1, 17+8+7+1, 17+8+7+3+1, 17+8+7+4+1, 17+10+1, 17+10+3+1, 17+10+4+1, 17+10+5+1, 17+10+5+3+1, 17+10+5+4+1, 17+10+6+1, 17+10+6+3+1, 17+10+6+4+1, 17+10+7+1, 17+10+7+3+1, 17+10+7+4+1, 17+10+8+1, 17+10+8+3+1, 17+10+8+4+1, 17+10+8+5+1, 17+10+8+5+3+1, 17+10+8+5+4+1, 17+10+8+6+1, 17+10+8+6+3+1, 17+10+8+6+4+1, 17+10+8+7+1, 17+10+8+7+3+1, 17+10+8+7+4+1, 17+13+1, 17+13+3+1, 17+13+4+1, 17+13+5+1, 17+13+5+3+1, 17+13+5+4+1, 17+13+6+1, 17+13+6+3+1, 17+13+6+4+1, 17+13+7+1, 17+13+7+3+1, 17+13+7+4+1, 17+13+8+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+4+1, 17+13+8+5+1, 17+13+8+5+3+1, 17+13+8+5+4+1, 17+13+8+6+1, 17+13+8+6+3+1, 17+13+8+6+4+1, 17+13+8+7+1, 17+13+8+7+3+1, 17+13+8+7+4+1, 17+13+10+1, 17+13+10+3+1, 17+13+10+4+1, 17+13+10+5+1, 17+13+10+5+3+1, 17+13+10+5+4+1, 17+13+10+6+1, 17+13+10+6+3+1, 17+13+10+6+4+1, 17+13+10+7+1, 17+13+10+7+3+1, 17+13+10+7+4+1, 17+13+10+8+1, 17+13+10+8+3+1, 17+13+10+8+4+1, 17+13+10+8+5+1, 17+13+10+8+5+3+1, 17+13+10+8+5+4+1, 17+13+10+8+6+1, 17+13+10+8+6+3+1, 17+13+10+8+6+4+1, 17+13+10+8+7+1, 17+13+10+8+7+3+1, 17+13+10+8+7+4+1, 19+1, 19+3+1, 19+4+1, 19+5+1, 19+5+3+1, 19+5+4+1, 19+6+1, 19+6+3+1, 19+6+4+1, 19+7+1, 19+7+3+1, 19+7+4+1, 19+8+1, 19+8+3+1, 19+8+4+1, 19+8+5+1, 19+8+5+3+1, 19+8+5+4+1, 19+8+6+1, 19+8+6+3+1, 19+8+6+4+1, 19+8+7+1, 19+8+7+3+1, 19+8+7+4+1, 19+10+1, 19+10+3+1, 19+10+4+1, 19+10+5+1, 19+10+5+3+1, 19+10+5+4+1, 19+10+6+1, 19+10+6+3+1, 19+10+6+4+1, 19+10+7+1, 19+10+7+3+1, 19+10+7+4+1, 19+10+8+1, 19+10+8+3+1, 19+10+8+4+1, 19+10+8+5+1, 19+10+8+5+3+1, 19+10+8+5+4+1, 19+10+8+6+1, 19+10+8+6+3+1, 19+10+8+6+4+1, 19+10+8+7+1, 19+10+8+7+3+1, 19+10+8+7+4+1, 19+13+1, 19+13+3+1,



- 19+13+4+1, 19+13+5+1, 19+13+5+3+1, 19+13+5+4+1, 19+13+6+1, 19+13+6+3+1, 19+13+6+4+1, 19+13+7+1, 19+13+7+3+1, 19+13+7+4+1, 19+13+8+1, 19+13+8+3+1, 19+13+8+4+1, 19+13+8+5+1, 19+13+8+5+3+1, 19+13+8+5+4+1, 19+13+8+6+1, 19+13+8+6+3+1, 19+13+8+6+4+1, 19+13+8+7+1, 19+13+8+7+3+1, 19+13+8+7+4+1, 19+13+10+1, 19+13+10+3+1, 19+13+10+4+1, 19+13+10+5+1, 19+13+10+5+3+1, 19+13+10+5+4+1, 19+13+10+6+1, 19+13+10+6+3+1, 19+13+10+6+4+1, 19+13+10+7+1, 19+13+10+7+3+1, 19+13+10+7+4+1, 19+13+10+8+1, 19+13+10+8+1, 19+13+10+8+3+1, 19+13+10+8+4+1, 19+13+10+8+5+1, 19+13+10+8+5+3+1, 19+13+10+8+5+4+1, 19+13+10+8+6+1, 19+13+10+8+6+3+1, 19+13+10+8+6+4+1, 19+13+10+8+7+1, 19+13+10+8+7+3+1, 19+13+10+8+7+4+1, 19+13+10+8+7+5+1, 19+17+1, 19+17+3+1, 19+17+4+1, 19+17+5+1, 19+17+5+3+1, 19+17+5+4+1, 19+17+6+1, 19+17+6+3+1, 19+17+6+4+1, 19+17+7+1, 19+17+7+3+1, 19+17+7+4+1, 19+17+8+1, 19+17+8+3+1, 19+17+8+4+1, 19+17+8+5+1, 19+17+8+5+3+1, 19+17+8+5+4+1, 19+17+8+6+1, 19+17+8+6+3+1, 19+17+8+6+4+1, 19+17+8+7+1, 19+17+8+7+3+1, 19+17+8+7+4+1, 19+17+10+1, 19+17+10+3+1, 19+17+10+4+1, 19+17+10+5+1, 19+17+10+5+3+1, 19+17+10+5+4+1, 19+17+10+6+1, 19+17+10+6+3+1, 19+17+10+6+4+1, 19+17+10+7+1, 19+17+10+7+3+1, 19+17+10+7+4+1, 19+17+10+8+1, 19+17+10+8+3+1, 19+17+10+8+4+1, 19+17+10+8+5+1, 19+17+10+8+5+3+1, 19+17+10+8+5+4+1, 19+17+10+8+6+1, 19+17+10+8+6+3+1, 19+17+10+8+6+4+1, 19+17+10+8+7+1, 19+17+10+8+7+3+1, 19+17+10+8+7+4+1, 19+17+13+1, 19+17+13+3+1, 19+17+13+4+1, 19+17+13+5+1, 19+17+13+5+3+1, 19+17+13+5+4+1, 19+17+13+6+1, 19+17+13+6+3+1, 19+17+13+6+4+1, 19+17+13+7+1, 19+17+13+7+3+1, 19+17+13+7+4+1, 19+17+13+8+1, 19+17+13+8+3+1, 19+17+13+8+4+1, 19+17+13+8+5+1, 19+17+13+8+5+3+1, 19+17+13+8+5+4+1, 19+17+13+8+6+1, 19+17+13+8+6+3+1, 19+17+13+8+6+4+1, 19+17+13+8+7+1, 19+17+13+8+7+3+1, 19+17+13+8+7+4+1, 19+17+13+10+1, 19+17+13+10+3+1, 19+17+13+10+4+1, 19+17+13+10+5+1, 19+17+13+10+5+3+1, 19+17+13+10+5+4+1, 19+17+13+10+6+1, 19+17+13+10+6+3+1, 19+17+13+10+6+4+1, 19+17+13+10+7+1, 19+17+13+10+7+3+1, 19+17+13+10+7+4+1, 19+17+13+10+8+1, 19+17+13+10+8+3+1, 19+17+13+10+8+4+1, 19+17+13+10+8+5+1, 19+17+13+10+8+5+3+1, 19+17+13+10+8+5+4+1, 19+17+13+10+8+6+1, 19+17+13+10+8+6+3+1, 19+17+13+10+8+6+4+1, 19+17+13+10+8+7+1, 19+17+13+10+8+7+3+1, 19+17+13+10+8+7+4+1, 21+1, 21+3+1, 21+4+1, 21+5+1, 21+5+3+1, 21+5+4+1, 21+6+1, 21+6+3+1, 21+6+4+1, 21+7+1, 21+7+3+1, 21+7+4+1, 21+8+1, 21+8+3+1, 21+8+4+1, 21+8+5+1, 21+8+5+3+1, 21+8+5+4+1, 21+8+6+1, 21+8+6+3+1, 21+8+6+4+1, 21+8+7+1, 21+8+7+3+1, 21+8+7+4+1, 21+10+1, 21+10+3+1, 21+10+4+1, 21+10+5+1, 21+10+5+3+1, 21+10+5+4+1, 21+10+6+1, 21+10+6+3+1, 21+10+6+4+1, 21+10+7+1, 21+10+7+3+1, 21+10+7+4+1, 21+10+8+1, 21+10+8+3+1, 21+10+8+4+1, 21+10+8+5+1, 21+10+8+5+3+1, 21+10+8+5+4+1, 21+10+8+6+1, 21+10+8+6+3+1, 21+10+8+6+4+1, 21+10+8+7+1, 21+10+8+7+3+1, 21+10+8+7+4+1, 21+13+1, 21+13+3+1, 21+13+4+1, 21+13+5+1, 21+13+5+3+1, 21+13+5+4+1, 21+13+6+1, 21+13+6+3+1, 21+13+6+4+1, 21+13+7+1, 21+13+7+3+1, 21+13+7+4+1, 21+13+8+1, 21+13+8+3+1, 21+13+8+4+1, 21+13+8+5+1, 21+13+8+5+3+1, 21+13+8+5+4+1, 21+13+8+6+1, 21+13+8+6+3+1, 21+13+8+6+4+1, 21+13+8+7+1, 21+13+8+7+3+1, 21+13+8+7+4+1, 21+13+10+1, 21+13+10+3+1, 21+13+10+4+1, 21+13+10+5+1, 21+13+10+5+3+1, 21+13+10+5+4+1, 21+13+10+6+1, 21+13+10+6+3+1, 21+13+10+6+4+1, 21+13+10+7+1, 21+13+10+7+3+1, 21+13+10+7+4+1, 21+13+10+8+1, 21+13+10+8+1, 21+13+10+8+3+1, 21+13+10+8+4+1, 21+13+10+8+5+1, 21+13+10+8+5+3+1, 21+13+10+8+5+4+1, 21+13+10+8+6+1, 21+13+10+8+6+3+1, 21+13+10+8+6+4+1, 21+13+10+8+7+1, 21+13+10+8+7+3+1, 21+13+10+8+7+4+1, 21+17+1, 21+17+3+1, 21+17+4+1, 21+17+5+1, 21+17+5+3+1, 21+17+5+4+1, 21+17+6+1, 21+17+6+3+1, 21+17+6+4+1, 21+17+7+1, 21+17+7+3+1, 21+17+7+4+1, 21+17+8+1, 21+17+8+3+1, 21+17+8+4+1, 21+17+8+5+1, 21+17+8+5+3+1, 21+17+8+5+4+1, 21+17+8+6+1, 21+17+8+6+3+1, 21+17+8+6+4+1, 21+17+8+7+1, 21+17+8+7+3+1, 21+17+8+7+4+1, 21+17+10+1, 21+17+10+3+1, 21+17+10+4+1, 21+17+10+5+1, 21+17+10+5+3+1, 21+17+10+5+4+1, 21+17+10+6+1, 21+17+10+6+3+1, 21+17+10+6+4+1, 21+17+10+7+1, 21+17+10+7+3+1, 21+17+10+7+4+1, 21+17+10+8+1, 21+17+10+8+3+1, 21+17+10+8+4+1, 21+17+10+8+5+1, 21+17+10+8+5+3+1, 21+17+10+8+5+4+1, 21+17+10+8+6+1, 21+17+10+8+6+3+1, 21+17+10+8+6+4+1, 21+17+10+8+7+1, 21+17+10+8+7+3+1, 21+17+10+8+7+4+1, 21+17+13+1, 21+17+13+3+1, 21+17+13+4+1, 21+17+13+5+1, 21+17+13+5+3+1, 21+17+13+5+4+1, 21+17+13+6+1, 21+17+13+6+3+1, 21+17+13+6+4+1, 21+17+13+7+1, 21+17+13+7+3+1, 21+17+13+7+4+1, 21+17+13+8+1, 21+17+13+8+3+1, 21+17+13+8+4+1, 21+17+13+8+5+1, 21+17+13+8+5+3+1, 21+17+13+8+5+4+1, 21+17+13+8+6+1, 21+17+13+8+6+3+1, 21+17+13+8+6+4+1, 21+17+13+8+7+1, 21+17+13+8+7+3+1, 21+17+13+10+1, 21+17+13+10+3+1, 21+17+13+10+4+1, 21+17+13+10+5+1, 21+17+13+10+5+3+1, 21+17+13+10+5+4+1, 21+17+13+10+6+1, 21+17+13+10+6+3+1, 21+17+13+10+6+4+1, 21+17+13+10+7+1, 21+17+13+10+7+3+1, 21+17+13+10+7+4+1, 21+17+13+10+8+1, 21+17+13+10+8+3+1, 21+17+13+10+8+4+1, 21+17+13+10+8+5+1, 21+17+13+10+8+5+3+1, 21+17+13+10+8+5+4+1, 21+17+13+10+8+6+1, 21+17+13+10+8+6+3+1, 21+17+13+10+8+6+4+1, 21+17+13+10+8+7+1, 21+17+13+10+8+7+3+1, 21+17+13+10+8+7+4+1.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "17+13+4+1" por ejemplo se refiere a la realización 17) que depende de la realización 13), que depende de la realización 4), que depende de la realización 1), es decir la realización "17+13+4+1" corresponde a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) adicionalmente limitada por todas las características de las realizaciones 4), 13), y 17).

23) Un segundo aspecto de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que

- uno de  $R^{Y1}$  y  $R^{Y2}$  representa hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo); y el otro representa hidrógeno; y
  - 5  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
  - $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan independientemente hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);
- y el resto de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan hidrógeno; o

- $R^{Y1}$  y  $R^{Y2}$  junto con el carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo; y  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  todos representan hidrógeno;

10  $R^5$  representa

- alquilo ( $C_{1-6}$ ); [en particular dicho alquilo ( $C_{1-6}$ ) es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo ( $C_{1-4}$ ) mono-sustituido con alcoxi ( $C_{1-3}$ ), ciano, vinilo; etinilo, o alcoxi ( $C_{1-3}$ )-carbonilo; [en particular dicho alquilo ( $C_{1-4}$ ) mono-sustituido es alilo, prop-2-inilo, cianometilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, metoxicarbonil-metilo, etoxicarbonil-metilo];
- 15 •  $-CO-R^{10}$  en la que  $R^{10}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ); alcoxi ( $C_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-; fenil-alquilo ( $C_{1-3}$ )-oxi-; cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ); alquenoxi ( $C_{3-4}$ ); alquinoxio ( $C_{3-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); alcoxi ( $C_{1-3}$ )-alcoxi ( $C_{2-3}$ ); alcoxi- $(C_{1-3})$ alquilo ( $C_{1-3}$ ); cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo ( $C_1$ ); heteroarilo de 5 miembros no sustituido (especialmente furanilo); o  $-NR^{10a}R^{10b}$  en la que  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ) o cicloalquil ( $C_{3-6}$ ), o  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho  $-CO-R^{10}$  es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorciclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorciclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahydrofuran-3-il)-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, aliloxi-carbonilo, prop-2-iniloxicarbonilo, (2-fluoro-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo, furan-2-il-carbonilo, benzoilo, fenoxi-carbonilo, bencil-carbonilo, benciloxi-carbonilo];
- 20 •  $-SO_2-R^{11}$  en la que  $R^{11}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ) o fenilo; [en particular dicho  $-SO_2-R^{11}$  es metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo];
- fluoroalquilo ( $C_{2-4}$ ); [en particular dicho fluoroalquilo ( $C_{2-4}$ ) es 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, 3-fluorpropilo];
- 35 • cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; [en particular dicho cicloalquil ( $C_{3-6}$ ) es ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahydrofuran-3-ilo];
- cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en el que el grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo; [en particular dicho cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo, (3-metil-oxetan-3-il)-metilo];
- 40 • fenil-alquil ( $C_{0-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $C_{0-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está especialmente no sustituido, o sustituido una o dos veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;
- 45

$(R^1)_n$  representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1, o 2) independientemente seleccionado entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

$L^1$  representa un grupo conector de uno o dos miembros seleccionados entre  $-NH-CH_2-^*$ ;  $-NR^{16a}-CH_2-^*$  en las que  $R^{16a}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo o etilo);  $-NH-CHR^{16b}-^*$  en la que  $R^{16b}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);  $-NH-CR^{16c}R^{16d}-^*$  en la que  $R^{16c}$  y  $R^{16d}$  junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) (especialmente un ciclopropilo);  $-CH_2-NH-^*$ ;  $-O-CH_2-^*$ ;  $-O-CHR^{17a}-^*$  en las que  $R^{17a}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);  $-O-CR^{17b}R^{17c}-^*$  en la que  $R^{17b}$  y  $R^{17c}$  junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo de cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) (especialmente un anillo de ciclobutilo);  $-CH_2-^*$ ;  $-CH_2CH_2-^*$ ;  $-CH=CH-^*$ ; y  $-CH=C(CH_3)-^*$ ; en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^1$  está unido al grupo carbonilo;

$L^2$  representa  $-alquilen (C_{1-4})-$  o  $-alquilenil (C_{3-4})-$  (especialmente un grupo ligante seleccionado entre  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ , y  $-CH_2-C(CH_3)=CH-$ , en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^2$  está unido al átomo de nitrógeno de la amida);

$Ar^1$  representa fenilo, o heteroarilo (especialmente piridinilo) de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, sustituido una, dos o tres veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo); alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; ciano; o  $NR^{18a}R^{18b}$  en la que  $R^{18a}$  y  $R^{18b}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente  $NR^{18a}R^{18b}$  representa dimetilamino); [en particular  $Ar^1$  representa fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-fluor-fenilo, 2,4-difluor-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluor-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluormetil-fenilo, 3-trifluormetil-fenilo, 4-trifluormetil-fenilo, 4-fluor-2-trifluormetil-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; o  $Ar^1$  representa 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluormetil-piridin-2-ilo, 6-trifluormetil-piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluor-piridin-2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 5-(4-fluorfenil-amino)-piridin-2-ilo]; y

$R^4$  representa

- alquilo ( $C_{2-6}$ ) [en particular dicho alquilo ( $C_{2-6}$ ) es etilo, 3-metil-butilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo ( $C_{2-5}$ ) el cual está mono-sustituido con alcoxi ( $C_{1-4}$ ), benciloxi, ciano, o hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi ( $C_{1-3}$ ), o hidroxilo; [en particular dicho alquilo ( $C_{2-5}$ ) sustituido es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxio-etilo, 2-ciano-etilo, 2-benciloxi-etilo, 2-hidroxio-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 3-hidroxio-3-metil-butilo, 2-metoxio-etilo, 2-hidroxio-3-metoxio-propilo];
- fluoroalquilo ( $C_{2-3}$ ) el cual está opcionalmente sustituido además con un hidroxilo; [en particular dicho fluoroalquilo ( $C_{2-3}$ ) es 3,3,3-trifluoro-propilo, 2-hidroxio-3,3,3-trifluoro-propilo];
- $-alquilen (C_{2-4})-NR^6R^7$ , en el que  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno; alquilo ( $C_{1-4}$ );  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ ); alqueno ( $C_{3-5}$ ); alquino ( $C_{3-4}$ ); bencilo;  $-SO_2-$ alquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalquilo ( $C_{2-3}$ ); o cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) o cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que en los grupos mencionados anteriormente el grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en los que dicho grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) está opcionalmente sustituido con metilo; [en particular dicho  $-alquilen (C_{2-4})-NR^6R^7$  es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-[(*tert*-butoxicarbonil)-metilamino]-etilo, 2-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-etilo, 2-[(*tert*-butoxicarbonil)-etilamino]-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(alil-metilamino)-etilo, 2-(metil-prop-2-inil-amino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-metansulfonilamino-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo, 2-[metil-(tetrahidrofuran-3-il)-amino]-etilo, 2-[etil-(3-metil-oxetan-3-il-metil)-amino]-etilo];
- $-alquilen (C_{1-3})-CO-R^8$ , en el que  $R^8$  representa alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente etoxi); o  $R^8$  representa  $NR^{81}R^{82}$  en la que  $R^{81}$  y  $R^{82}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_{1-4}$ ), o  $R^{81}$  y  $R^{82}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con dos sustituyentes flúor (especialmente dicho  $NR^{81}R^{82}$  representa amino, 3,3-difluorazetidino);
- $-alquilen (C_{1-3})-SO_2-R^9$  en el que  $R^9$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo), o amino;
- cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) o cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ ) o hidroxilo; [en particular dicho cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) es ciclopropilo, 4-hidroxio-ciclohexilo; y dicho cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) es ciclopropil-metilo, (1-hidroxio-ciclopentil)-metilo, (2-etoxicarbonil)-ciclopropil)-metilo];
- heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) o heterocicliil ( $C_{4-7}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en el que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

- un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté

adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o

- dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-$ ); y/o
- dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo (formando así un grupo  $-\text{SO}_2-$ ); y/o
- alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metilo) o  $-\text{CO}-$ alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o
- dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo; y/o
- en el caso de un grupo heterocíclico ( $\text{C}_{4-7}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), metilo unido a un átomo de carbono en el anillo el cual está unido al grupo alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) ligante;

[en particular dicho heterocíclico ( $\text{C}_{4-7}$ ) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperidin-4-ilo; y dicho heterocíclico ( $\text{C}_{4-7}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, 3-(*terc*-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il)-metilo, 3-metil-oxetan-3-il)-metilo, pirrolidin-3-il)-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il)-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluorazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluorpirperdin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluorpirperdin-1-il)-etilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-il)-metilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)-piperazin-4-il)-etilo];

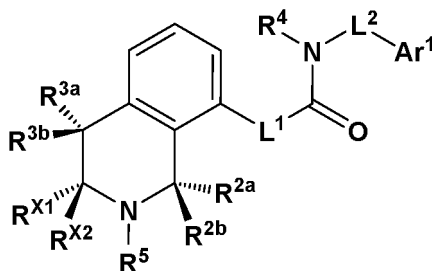
- 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-il)-alquilo ( $\text{C}_{1-2}$ );
- fenil-alquil ( $\text{C}_{1-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $\text{C}_{1-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metilo, etilo), alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

en la que las características desveladas en las realizaciones 2) a 22) tienen el propósito de ser aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la realización 23); en la que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y son pretendidas y en la presente se desvelan específicamente en forma individualizada:

23, 23+7, 23+10, 23+10+7, 23+13, 23+13+7, 23+13+10, 23+13+10+7, 23+17, 23+17+7, 23+17, 23+17+13, 23+17+13+7, 23+17+13+10, 23+17+13+10+7, 23+19, 23+19+7, 23+19, 23+19+13, 23+19+13+7, 23+19+13+10, 23+19+13+10+7, 23+19+17, 23+19+17+7, 23+19+17, 23+19+17+13, 23+19+17+13+7, 23+19+17+13+10, 23+19+17+13+10+7, 23+21, 23+21+7, 23+21, 23+21+13, 23+21+13+7, 23+21+13+10, 23+21+13+10+7, 23+21+17, 23+21+17+7, 23+21+17, 23+21+17+13, 23+21+17+13+7, 23+21+17+13+10, 23+21+17+13+10+7.

En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente mientras que "+" indica las limitaciones como se ha esbozado anteriormente.

24) Un tercer aspecto de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula (III)



Fórmula (III)

en la que

- uno de  $\text{R}^{\text{X}1}$  y  $\text{R}^{\text{X}2}$  representa hidrógeno, o alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente metilo); y el otro representa hidrógeno; y
  - $\text{R}^{\text{3a}}$  y  $\text{R}^{\text{3b}}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
  - dos de  $\text{R}^{\text{2a}}$ ,  $\text{R}^{\text{2b}}$ ,  $\text{R}^{\text{3a}}$  y  $\text{R}^{\text{3b}}$  representan independientemente hidrógeno, o alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ) (especialmente metilo);

y el resto de  $\text{R}^{\text{2a}}$ ,  $\text{R}^{\text{2b}}$ ,  $\text{R}^{\text{3a}}$  y  $\text{R}^{\text{3b}}$  representan hidrógeno; o

- $\text{R}^{\text{X}1}$  y  $\text{R}^{\text{X}2}$  junto con el carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo; y  $\text{R}^{\text{2a}}$ ,  $\text{R}^{\text{2b}}$ ,  $\text{R}^{\text{3a}}$  y  $\text{R}^{\text{3b}}$  todos representan hidrógeno;

$R^5$  representa

- alquilo ( $C_{1-6}$ ); [en particular dicho alquilo ( $C_{1-6}$ ) es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, 1-metil-propilo, 1,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-propilo, 3,3-dimetil-butilo];
- alquilo ( $C_{1-4}$ ) mono-sustituido con alcoxi ( $C_{1-3}$ ), ciano, vinilo; etinilo, o alcoxi ( $C_{1-3}$ )-carbonilo; [en particular dicho alquilo ( $C_{1-4}$ ) mono-sustituido es alilo, prop-2-inilo, cianometilo, 2-metoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, metoxicarbonil-metilo, etoxicarbonil-metilo];
- $-CO-R^{10}$  en la que  $R^{10}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ); alcoxi ( $C_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-oxi-; cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ); alquenoxi ( $C_{3-4}$ ); alquinoxio ( $C_{3-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); alcoxi ( $C_{1-3}$ )-alcoxi ( $C_{2-3}$ ); alcoxi-( $C_{1-3}$ )alquilo ( $C_{1-3}$ ); cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en los que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo ( $C_1$ ); heteroarilo de 5 miembros no sustituido (especialmente furanilo); o  $-NR^{10a}R^{10b}$  en la que  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ) o cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), o  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros; [en particular dicho  $-CO-R^{10}$  es metil-carbonilo, etil-carbonilo, propil-carbonilo, isopropil-carbonilo, isobutil-carbonilo, *terc*-butil-carbonilo, (2,2-dimetil-propil)-carbonilo, metoximetil-carbonilo, ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo, (2-fluorociclopropil)-carbonilo, (ciclohexil-metil)-carbonilo, (2,2-difluorociclopropil)-carbonilo, (1-trifluorometil-ciclopropil)-carbonilo, (tetrahidrofuran-3-il)-carbonilo, (1,1-difluoroetil)-carbonilo, carbamoilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, butil-carbamoilo, *terc*-butil-carbamoilo, ciclohexil-carbamoilo, dimetilcarbamoilo, (pirrolidin-1-il)-carbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, (2,2-dimetil-propoxi)-carbonilo, aliloxi-carbonilo, prop-2-iniloxicarbonilo, (2-fluor-etoxi)-carbonilo, (2-metoxi-etoxi)-carbonilo, furan-2-il-carbonilo, benzoilo, fenoxi-carbonilo, bencil-carbonilo, benciloxi-carbonilo];
- $-SO_2-R^{11}$  en la que  $R^{11}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ) o fenilo; [en particular dicho  $-SO_2-R^{11}$  es metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo];
- fluoroalquilo ( $C_{2-4}$ ); [en particular dicho fluoroalquilo ( $C_{2-4}$ ) es 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo];
- cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; [en particular dicho cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) es ciclobutilo, oxetan-3-ilo, ciclopentilo, tetrahidrofuran-3-ilo];
- cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en el que el grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo; [en particular dicho cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) es ciclopropil-metilo, ciclobutilmetilo, ciclohexil-metilo, 1-ciclopropil-etilo, (3-metil-oxetan-3-il)-metilo];
- fenil-alquil ( $C_{0-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $C_{0-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está especialmente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

$(R^1)_n$  representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1, o 2) independientemente seleccionado entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

$L^1$  representa un grupo de engarce de uno o dos miembros seleccionado entre  $-NH-CH_2^*$ ;  $-NR^{16a}-CH_2^*$  en la que  $R^{16a}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo o etilo);  $-NH-CHR^{16b}^*$  en la que  $R^{16b}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);  $-NH-CR^{16c}R^{16d}^*$  en la que  $R^{16c}$  y  $R^{16d}$  junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) (especialmente un anillo ciclopropilo);  $-CH_2-NH^*$ ;  $-O-CH_2^*$ ;  $-O-CHR^{17a}^*$  en la que  $R^{17a}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo);  $-O-CR^{17b}R^{17c}^*$  en la que  $R^{17b}$  y  $R^{17c}$  junto con el carbono al cual están unidos para formar un anillo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) (especialmente un anillo ciclobutilo);  $-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2-$ ;  $-CH=CH-$ ; y  $-CH=C(CH_3)^*$ ; en la que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^1$  está unido al grupo carbonilo;

$L^2$  representa  $-alquilenilo (C_{1-4})-$  o  $-alquenilenilo (C_{3-4})-$  (especialmente un grupo ligante seleccionado entre  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $^*-CH_2-CH=CH-$ , y  $^*-CH_2-C(CH_3)=CH-$ , en la que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^2$  está unido al átomo de nitrógeno de la amida);

$Ar^1$  representa fenilo, o heteroarilo (especialmente piridinilo) de 5 o 6 miembros; en la que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, di-, o tri-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo); alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi); halógeno; ciano; o  $NR^{18a}R^{18b}$  en la que  $R^{18a}$  y  $R^{18b}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente  $NR^{18a}R^{18b}$  representa dimetilamino); [en particular  $Ar^1$  representa fenilo, 2-fluor-fenilo, 3-fluor-fenilo, 4-fluor-fenilo, 2,4-difluor-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-cloro-4-fluor-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-fluor-2-trifluorometil-fenilo, 2-bromo-fenilo, 3-bromo-fenilo, 4-bromo-fenilo, 2,6-difluor-fenilo, 2-trifluorometoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo; o  $Ar^1$  representa 1-metil-imidazol-2-ilo, 1-etil-1H-pirazol-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-2-ilo, 3-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 3-fluor-piridin-

2-ilo, 5-fluor-piridin-2-ilo, 3-cloro-piridin-5-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-2-ilo, 3-bromo-piridin-4-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 5-(4-fluorfenil-amino)-piridin-2-ilo]; y  $R^4$  representa

- 5
- alquilo ( $C_{2-6}$ ) [en particular dicho alquilo ( $C_{2-6}$ ) es etilo, 3-metil-butilo, 3,3-dimetil-butilo];
  - alquilo ( $C_{2-5}$ ) el cual está mono-sustituido con alcoxi ( $C_{1-4}$ ), benciloxi, ciano, o hidroxilo; o di-sustituido en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi ( $C_{1-3}$ ), o hidroxilo; [en particular dicho alquilo ( $C_{2-5}$ ) es 2-metoxi-etilo, 2-hidroxietilo, 2-ciano-etilo, 2-benciloxi-etilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroximetilpropilo, 3-hidroximetilbutilo, 2-metoxietilo, 2-hidroximetoxipropilo];
- 10
- fluoroalquilo ( $C_{2-3}$ ) el cual está opcionalmente sustituido además con un hidroxilo; [en particular dicho fluoroalquilo ( $C_{2-3}$ ) es 3,3,3-trifluoropropilo, 2-hidroximetil-3,3,3-trifluoropropilo];
  - -alquilen ( $C_{2-4}$ )- $NR^6R^7$ , en el que  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno; alquilo ( $C_{1-4}$ ); -CO-alcoxi ( $C_{1-4}$ ); alqueno ( $C_{3-5}$ ); alquino ( $C_{3-4}$ ); bencilo; - $SO_2$ -alquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalquilo ( $C_{2-3}$ ); o cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) o cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que en los grupos mencionados anteriormente el grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en el que dicho grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) está opcionalmente sustituido con metilo; [en particular dicho -alquilen ( $C_{2-4}$ )- $NR^6R^7$  es 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-[(*tert*-butoxicarbonil)-metilamino]-etilo, 2-[(*tert*-butoxicarbonil)-amino]-etilo, 2-[(*tert*-butoxicarbonil)-etilamino]-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-(alil-metilamino)-etilo, 2-(metil-prop-2-inil-amino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluor-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-metansulfonilamino-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo, 2-[metil-(tetrahydrofuran-3-il)-amino]-etilo, 2-[etil-(3-metil-oxetan-3-il-metil)-amino]-etilo];
- 15
- -alquilen ( $C_{1-3}$ )-CO- $R^8$ , en el que  $R^8$  representa alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente etoxi); o  $R^8$  representa  $NR^{81}R^{82}$  en la que  $R^{81}$  y  $R^{82}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo ( $C_{1-4}$ ), o  $R^{81}$  y  $R^{82}$  junto con el nitrógeno al cual están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con dos sustituyentes flúor (especialmente dicho  $NR^{81}R^{82}$  representa amino, 3,3-difluoroazetidilo);
  - -alquilen ( $C_{1-3}$ )- $SO_2$ - $R^9$  en el que  $R^9$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente metilo), o amino;
- 20
- cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) o cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con -CO-alcoxi ( $C_{1-4}$ ) o hidroxilo; [en particular dicho cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) es ciclopropilo, 4-hidroxiciclohexilo; y dicho cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) es ciclopropil-metilo, (1-hidroxiciclopentil)-metilo, (2-etoxicarbonil)-ciclopropil-metilo];
  - heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) o heterocicliil( $C_{4-7}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en los que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) está independientemente no sustituido, o está mono-, di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
    - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o
    - dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo - $C(CH_3)_2-N$ -); y/o
- 25
- dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo (formando así un grupo - $SO_2$ -); y/o
  - alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo) o -CO-alcoxi ( $C_{1-4}$ ) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o
  - dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo; y/o
- 30
- en el caso de un grupo heterocicliil( $C_{4-7}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), metilo unido a un átomo de carbono en el anillo el cual está unido al grupo alquilo ( $C_{1-3}$ ) de engarce;
- 35
- [en particular dicho heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahydro-piran-4-ilo, 1,1-dioxo-tetrahydrofeno-3-ilo, 1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperidin-4-ilo; y dicho heterocicliil( $C_{4-7}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) es 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, (3-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il)-metilo, 3-metil-oxetan-3-il-metilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluorazetidil-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluorpirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluor-piperidin-1-il)-etilo, 2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-etilo, (1-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-il)-metilo, 2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)-piperazin-4-il)-etilo];
- 40
- 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-il-alquilo ( $C_{1-2}$ );
  - fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $C_{1-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo, etilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente
- 45
- 50

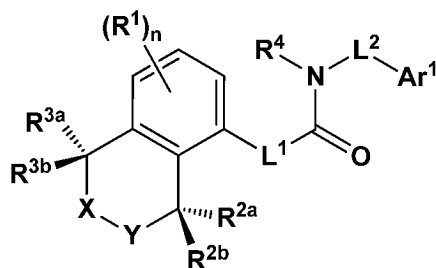
metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

en la que las características desveladas en las realizaciones 2) a 21) se pretende que sean aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la realización 24); en la que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y son pretendidas y en la presente se desvelan específicamente en forma individualizada:

24, 24+7, 24+10, 24+10+7, 24+13, 24+13+7, 24+13+10, 24+13+10+7, 24+17, 24+17+7, 24+17, 24+17+13, 24+17+13+7, 24+17+13+10, 24+17+13+10+7, 24+19, 24+19+7, 24+19, 24+19+13, 24+19+13+7, 24+19+13+10, 24+19+13+10+7, 24+19+17, 24+19+17+7, 24+19+17, 24+19+17+13, 24+19+17+13+7, 24+19+17+13+10, 24+19+17+13+10+7, 24+21, 24+21+7, 24+21, 24+21+13, 24+21+13+7, 24+21+13+10, 24+21+13+10+7, 24+21+17, 24+21+17+7, 24+21+17, 24+21+17+13, 24+21+17+13+7, 24+21+17+13+10, 24+21+17+13+10+7.

En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente mientras que "+" indica las limitaciones como se ha esbozado anteriormente.

25) Un aspecto adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) que son también compuestos de fórmula (I<sub>P</sub>),



Fórmula (I<sub>P</sub>)

en la que

• X representa NR<sup>5</sup>, e Y representa CHR<sup>Y</sup> en la que R<sup>Y</sup> representa hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y

- R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo);

y el resto de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o

• X representa CHR<sup>X</sup> en la que R<sup>X</sup> representa hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo), y Y representa NR<sup>5</sup>; y

- R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo);

y el resto de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno; o

• X representa NR<sup>5</sup> e Y representa un enlace directo; R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> ambos representan hidrógeno; y R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> ambos representan hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa

- alquilo (C<sub>1-6</sub>);
- -CO-R<sup>10</sup> en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>), alcoxi (C<sub>1-5</sub>), fenilo, fenil-oxi-, fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)-, fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)-oxi-, o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>),
- -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> en la que R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>);
- fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>);
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)-, o heteroaril-alquil (C<sub>1-3</sub>)- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente está especialmente no sustituido, o mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

$(R^1)_n$  representa uno o dos sustituyentes opcionales (es decir, n representa el número entero 0, 1, o 2) independientemente seleccionado entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

5  $L^1$  representa un grupo ligante de uno o dos miembros seleccionado entre  $-NH-CH_2-^*$ ,  $-NR^6-CH_2-^*$  en las que  $R^6$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ ),  $-O-CH_2-^*$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , y  $-CH=C(CH_3)-^*$ ; en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^1$  está unido al grupo carbonilo;

10  $L^2$  representa  $-alquilen (C_{1-4})-$  o  $-alquilenil (C_{3-4})-$  (especialmente un grupo ligante seleccionado entre  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $^*-CH_2-CH=CH-$ , y  $^*-CH_2-C(CH_3)=CH-$ , en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo  $L^2$  está unido al átomo de nitrógeno de la amida);

$Ar^1$  representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, di- o sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ); alcoxi ( $C_{1-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); halógeno; y ciano; y  $R^4$  representa

15 • alquilo ( $C_{2-6}$ );  
• alquilo ( $C_{2-4}$ ) el cual está sustituido una vez con alcoxi ( $C_{1-4}$ ), benciloxi, ciano, o hidroxil;  
•  $-alquilen (C_{2-4})-NR^6R^7$ , en el que  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), o  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ );

20 •  $-alquilen (C_{1-3})-CO-R^8$ , en el que  $R^8$  representa alcoxi ( $C_{1-4}$ ) o amino;  
• cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ); o cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ );

25 • heterociclilo ( $C_{4-6}$ ) o heterocicilil ( $C_{4-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en los que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo ( $C_{4-6}$ ) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en los que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo ( $C_{4-6}$ ) está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:

30 ➤ un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o  
➤ dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo  $-C(CH_3)_2-N-$ ); y/o  
➤ dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo (formando así un grupo  $-SO_2-$ ); y/o  
➤ alquilo ( $C_{1-4}$ ) o  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ ) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;

35 • 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-il-alquilo ( $C_{1-2}$ );  
• fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $C_{1-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo, etilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

40 en la que las características desveladas en las realizaciones 2) a 21) se pretende que sean aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (I<sub>p</sub>) de acuerdo con la realización 25).

45 Se describen además compuestos de fórmula (I<sub>p</sub>) en la que  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $L^1$ , X, Y y  $Ar^1$  son según lo definido en la realización 25), y en la que  $R^4$  y  $L^2$ , junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo piperazin-1-il o el cual está sustituido en posición 2 con  $Ar^1$ , y sustituido en posición 4 con alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo).

26) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con la realización 25), y, *mutatis mutandis*, con cualquiera de las realizaciones 1) a 4) y 8) a 21), en la que  $R^5$  representa

50 • alquilo ( $C_{1-6}$ ) (en particular metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, 2,2-dimetil-propilo o 3,3-dimetil-butilo; especialmente etilo o isobutilo);  
• cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) (especialmente ciclopentilo); o  
• cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente ciclopropil-metilo).

27) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con las realizaciones 25) y 26), y, *mutatis mutandis*, con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que  $R^4$  representa

55 • alquilo ( $C_{2-6}$ );  
• alquilo ( $C_{2-4}$ ) el cual está mono-sustituido con alcoxi ( $C_{1-4}$ ), benciloxi, ciano, o hidroxil;  
•  $-alquilen (C_{2-4})-NR^6R^7$ , en el que  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ), o  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (en particular  $R^6$  y  $R^7$  representan independientemente alquilo ( $C_{1-3}$ ), especialmente ambos representan metilo);

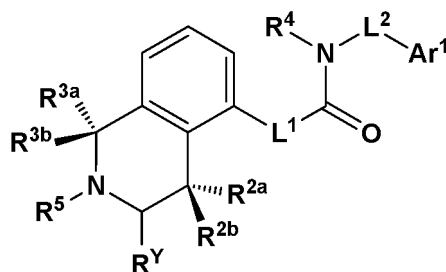


- -alquilen (C<sub>1-3</sub>)-CO-R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o amino;
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) (especialmente ciclopropilo);
  - cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-CH<sub>2</sub>- (especialmente ciclopropil-metilo);
- 5 heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) en el que el heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) contiene independientemente un heteroátomo en el anillo independientemente seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que dicho heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) está no sustituido, o mono-, o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo (formando así un grupo -SO<sub>2</sub>-); o
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;
- (especialmente dicho heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) es pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, tetrahidro-piran-4-ilo, o 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo)
- 10
- heterocicliil(C<sub>4-6</sub>)-alquilo (C<sub>2-3</sub>), en el que el heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) contiene un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente un átomo de nitrógeno u oxígeno adicional; en el que dicho heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) está preferentemente unido al grupo alquilo (C<sub>2-3</sub>) en un átomo de nitrógeno en el anillo; en el que dicho heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) está sin sustituir, o mono-, o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- 15
- un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo; y/o
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;
- (especialmente el heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) en un grupo heterocicliil(C<sub>4-6</sub>)-alquilo (C<sub>2-3</sub>) es pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, o morfolin-4-ilo; en el que el grupo alquilo (C<sub>1-3</sub>) para los grupos anteriores es especialmente etileno);
- 20
- fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)- en el que el fenilo está sin sustituir, o mono-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano; o
- 25
- heteroaril-alquil (C<sub>1-3</sub>)- de 5 o 6 miembros, en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, o mono-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo, etilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano.
- 30 28) Otra realización se relaciona con compuestos de acuerdo con las realizaciones 25) y 26), y, *mutatis mutandis*, con cualquiera de las realizaciones 1) a 17), en la que R<sup>4</sup> representa
- -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente dimetilamino-etilo); o
  - heterocicliil(C<sub>4-6</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, en el que el heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) es un grupo seleccionado entre pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-2-ilo, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo, y morfolin-4-ilo (especialmente 2-(pirrolidin-1-il)-etilo).
- 35
- 29) La invención, por tanto, se relaciona adicionalmente con los compuestos de fórmula (I<sub>P</sub>) según lo definido en la realización 25), o con dichos compuestos limitados adicionalmente por las características de cualquiera de las realizaciones 26), 27) y/o 28), y/o, *mutatis mutandis*, limitados por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 21), bajo consideración de sus respectivas dependencias; con sus sales farmacéuticamente aceptables; y con el uso de dichos compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR7 o sus ligandos según lo descrito en la presente invención a continuación. Para evitar cualquier tipo de duda, especialmente las siguientes realizaciones que se relacionan con los compuestos de fórmula (I<sub>P</sub>) son por tanto posibles y son pretendidas y en la presente se desvelan específicamente en forma individualizada:
- 40
- 45
- 50
- 55
- 25+3, 25+4, 25+8+3, 25+8+4, 25+8, 25+8+26+3, 25+8+26+4, 25+8+26, 25+10+3, 25+10+4, 25+10+8+3, 25+10+8+4, 25+10+8, 25+10+8+26+3, 25+10+8+26+4, 25+10+8+26, 25+10, 25+10+26+3, 25+10+26+4, 25+10+26, 25+13+3, 25+13+4, 25+13+8+3, 25+13+8+4, 25+13+8, 25+13+8+26+3, 25+13+8+26+4, 25+13+8+26, 25+13+10+3, 25+13+10+4, 25+13+10+8+3, 25+13+10+8+4, 25+13+10+8, 25+13+10+8+26+3, 25+13+10+8+26+4, 25+13+10+8+26, 25+13+10, 25+13+10+26+3, 25+13+10+26+4, 25+13+10+26, 25+13, 25+13+26+3, 25+13+26+4, 25+13+26, 25+17+3, 25+17+4, 25+17+8+3, 25+17+8+4, 25+17+8, 25+17+8+26+3, 25+17+8+26+4, 25+17+8+26, 25+17+10+3, 25+17+10+4, 25+17+10+8+3, 25+17+10+8+4, 25+17+10+8, 25+17+10+8+26+3, 25+17+10+8+26+4, 25+17+10+8+26, 25+17+10, 25+17+10+26+3, 25+17+10+26+4, 25+17+10+26, 25+17+13+3, 25+17+13+4, 25+17+13+8+3, 25+17+13+8+4, 25+17+13+8, 25+17+13+8+26+3, 25+17+13+8+26+4, 25+17+13+8+26, 25+17+13+10+3, 25+17+13+10+4, 25+17+13+10+8+3, 25+17+13+10+8+4, 25+17+13+10+8, 25+17+13+10+8+26+3, 25+17+13+10+8+26+4, 25+17+13+10+8+26, 25+17+13+10+26, 25+17+13, 25+17+13+26+3, 25+17+13+26+4, 25+17+13+26, 25+17, 25+17+26+3, 25+17+26+4, 25+17+26, 1+25, 25+26+3, 25+26+4, 25+26, 25+27+3, 25+27+4, 25+27+8+3, 25+27+8+4, 25+27+8, 25+27+8+26+3, 25+27+8+26+4, 25+27+8+26,

- 5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40
- 25+27+10+3, 25+27+10+4, 25+27+10+8+3, 25+27+10+8+4, 25+27+10+8, 25+27+10+8+26+3, 25+27+10+8+26+4, 25+27+10+8+26, 25+27+10, 25+27+10+26+3, 25+27+10+26+4, 25+27+10+26, 25+27+13+3, 25+27+13+4, 25+27+13+8+3, 25+27+13+8+4, 25+27+13+8, 25+27+13+8+26+3, 25+27+13+8+26+4, 25+27+13+8+26, 25+27+13+10+3, 25+27+13+10+4, 25+27+13+10+8+3, 25+27+13+10+8+4, 25+27+13+10+8, 25+27+13+10+8+26+3, 25+27+13+10+8+26+4, 25+27+13+10+8+26, 25+27+13+10, 25+27+13+10+26+3, 25+27+13+10+26+4, 25+27+13+10+26, 25+27+13, 25+27+13+26+3, 25+27+13+26+4, 25+27+17+8+26+3, 25+27+17+8+26+4, 25+27+17+8+26, 25+27+17+10+3, 25+27+17+10+4, 25+27+17+10+8+3, 25+27+17+10+8+4, 25+27+17+10+8, 25+27+17+10+8+26+3, 25+27+17+10+8+26+4, 25+27+17+10+8+26, 25+27+17+10, 25+27+17+10+26+3, 25+27+17+10+26+4, 25+27+17+10+26, 25+27+17+13+3, 25+27+17+13+4, 25+27+17+13+8+3, 25+27+17+13+8+4, 25+27+17+13+8, 25+27+17+13+8+26+3, 25+27+17+13+8+26+4, 25+27+17+13+8+26, 25+27+17+13+10+3, 25+27+17+13+10+4, 25+27+17+13+10+8+3, 25+27+17+13+10+8+4, 25+27+17+13+10+8, 25+27+17+13+10+8+26+3, 25+27+17+13+10+8+26+4, 25+27+17+13+10+8+26, 25+27+17+13+10, 25+27+17+13+10+26+3, 25+27+17+13+10+26+4, 25+27+17+13+26+3, 25+27+17+13+26+4, 25+27+17+26+3, 25+27+17+26+4, 25+27+17+26, 25+27, 25+27+26+3, 25+27+26+4, 25+27+26, 25+28+3, 25+28+4, 25+28+8+3, 25+28+8+4, 25+28+8, 25+28+8+26+3, 25+28+8+26+4, 25+28+8+26, 25+28+10+3, 25+28+10+4, 25+28+10+8+3, 25+28+10+8+4, 25+28+10+8, 25+28+10+8+26+3, 25+28+10+8+26+4, 25+28+10+8+26, 25+28+10, 25+28+10+26+3, 25+28+10+26+4, 25+28+10+26, 25+28+13+3, 25+28+13+4, 25+28+13+8+3, 25+28+13+8+4, 25+28+13+8, 25+28+13+8+26+3, 25+28+13+8+26+4, 25+28+13+8+26, 25+28+13+10+3, 25+28+13+10+4, 25+28+13+10+8+3, 25+28+13+10+8+4, 25+28+13+10+8, 25+28+13+10+8+26+3, 25+28+13+10+8+26+4, 25+28+13+10+8+26, 25+28+13+10, 25+28+13+10+26+3, 25+28+13+10+26+4, 25+28+13+10+26, 25+28+13, 25+28+13+26+3, 25+28+13+26+4, 25+28+13+26, 25+28+17+3, 25+28+17+4, 25+28+17+8+3, 25+28+17+8+4, 25+28+17+8, 25+28+17+8+26+3, 25+28+17+8+26+4, 25+28+17+8+26, 25+28+17+10+3, 25+28+17+10+4, 25+28+17+10+8+3, 25+28+17+10+8+4, 25+28+17+10+8, 25+28+17+10+8+26+3, 25+28+17+10+8+26+4, 25+28+17+10+8+26, 25+28+17+10, 25+28+17+10+26+3, 25+28+17+10+26+4, 25+28+17+10+26, 25+28+17+13+3, 25+28+17+13+4, 25+28+17+13+8+3, 25+28+17+13+8+4, 25+28+17+13+8, 25+28+17+13+8+26+3, 25+28+17+13+8+26+4, 25+28+17+13+8+26, 25+28+17+13+10+3, 25+28+17+13+10+4, 25+28+17+13+10+8+3, 25+28+17+13+10+8+4, 25+28+17+13+10+8, 25+28+17+13+10+8+26+3, 25+28+17+13+10+8+26+4, 25+28+17+13+10+8+26, 25+28+17+13+10, 25+28+17+13+10+26+3, 25+28+17+13+10+26+4, 25+28+17+13+10+26, 25+28+17+13, 25+28+17+13+26+3, 25+28+17+13+26+4, 25+28+17+13+26, 25+28+17, 25+28+17+26+3, 25+28+17+26+4, 25+28+17+26, 25+28, 25+28+26+3, 25+28+26+4, 25+28+26.

En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "25+17" por ejemplo se refiere a la realización 17) que depende de la realización 25) (en la que se entiende que los compuestos de la realización 25) son también compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1)), es decir la realización "25+17" corresponde a los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) limitados adicionalmente por todas las características que definen los compuestos de fórmula (I<sub>P</sub>) de acuerdo con la realización 25), y limitados adicionalmente por todas las características de la realización 17).

30) Un aspecto adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) los cuales son también compuestos de fórmula (II<sub>P</sub>)



Fórmula (II<sub>P</sub>)

en la que

R<sup>Y</sup> representa hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y

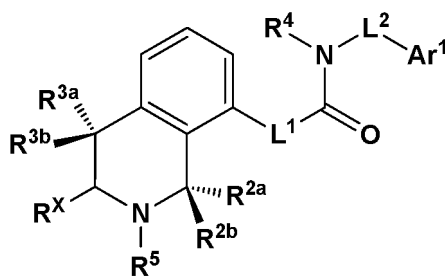
➤ dos de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan independientemente hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y el resto de R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> representan hidrógeno;

R<sup>5</sup> representa

- alquilo (C<sub>1-6</sub>);
  - –CO–R<sup>10</sup> en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>), alcoxi (C<sub>1-5</sub>), fenilo, fenil–oxi–, fenil–alquil (C<sub>1-3</sub>)–, fenil–alquil (C<sub>1-3</sub>)–oxi–, o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>),
  - –SO<sub>2</sub>–R<sup>11</sup> en la que R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>);
- 5
- fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>);
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
  - cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
  - fenil–alquil (C<sub>1-3</sub>)–, en el que el fenil–alquil (C<sub>1-3</sub>)– está sin sustituir;
- 10
- L<sup>1</sup> representa un grupo ligante de dos miembros seleccionado entre –NH–CH<sub>2</sub>–\*, –NR<sup>6</sup>–CH<sub>2</sub>–\* en las que R<sup>6</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>), –O–CH<sub>2</sub>–\*, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, –CH=CH–, y –CH=C(CH<sub>3</sub>)–\*; en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo L<sup>1</sup> está unido al grupo carbonilo;
- L<sup>2</sup> representa –alquilen (C<sub>1-4</sub>)– o –alquilenil (C<sub>3-4</sub>)– (especialmente un grupo ligante seleccionado entre –CH<sub>2</sub>–, –CH(CH<sub>3</sub>)–, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–, \*–CH<sub>2</sub>–CH=CH–, y \*–CH<sub>2</sub>–C(CH<sub>3</sub>)=CH–, en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo L<sup>2</sup> está unido al átomo de nitrógeno de la amida);
- 15
- Ar<sup>1</sup> representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, di-, o tri-sustituido en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano; y
- R<sup>4</sup> representa
- 20
- alquilo (C<sub>2-6</sub>);
  - alquilo (C<sub>2-4</sub>) el cual está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1-4</sub>), benciloxi, ciano, o hidroxilo;
  - –alquilen (C<sub>2-4</sub>)–NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), o –CO–alcoxi (C<sub>1-4</sub>);
  - –alquilen (C<sub>1-3</sub>)–CO–R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o amino;
- 25
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con –CO–alcoxi (C<sub>1-4</sub>);
  - heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) o heterocicliil(C<sub>4-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en el que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- 30
- un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o
  - dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo –C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>–N–); y/o
  - dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo (formando así un grupo –SO<sub>2</sub>–); y/o
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) o –CO–alcoxi (C<sub>1-4</sub>) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;
- 35
- 40
- fenil–alquil (C<sub>1-3</sub>)–, o heteroaril–alquil (C<sub>1-3</sub>)– de 5 o 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metilo, etilo), alcoxi (C<sub>1-4</sub>) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;
- 45
- en la que las características descritas en cualquiera de las realizaciones 2) a 29) se pretende que sean aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (II<sub>p</sub>) de acuerdo con la realización 30); en la que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y son pretendidas y en la presente se desvelan específicamente en forma individualizada:
- 50
- 30+10+26, 30+1+10, 30+13+10+26, 30+13+10, 30+13+26, 30+13, 30+17+10+26, 30+17+10, 30+17+13+10+26, 30+17+13+10, 30+17+13+26, 30+17+13, 30+17+26, 30+17, 30+26, 30+27+10+26, 30+27+10, 30+27+13+10+26, 30+27+13+10, 30+27+13+26, 30+27+13, 30+27+17+10+26, 30+27+17+10, 30+27+17+13+10+26, 30+27+17+13+10, 30+27+17+13+26, 30+27+17+13, 30+27+17+26, 30+27+17, 30+27+26, 30+27, 30+28+10+26, 30+28+10, 30+28+13+10+26, 30+28+13+10, 30+28+13+26, 30+28+13, 30+28+17+10+26, 30+28+17+10, 30+28+17+13+10+26, 30+28+17+13+10, 30+28+17+13+26, 30+28+17+13, 30+28+17+26, 30+28+17, 30+28+26, 30+28, 30.
- 55

En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente mientras que "+" indica las limitaciones como se ha esbozado anteriormente.

31) Un aspecto adicional de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que son también compuestos de fórmula (III<sub>P</sub>)



Fórmula (III<sub>P</sub>)

5 en la que

**R<sup>x</sup>** representa hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y

- **R<sup>2a</sup>** y **R<sup>2b</sup>** junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de **R<sup>2a</sup>**, **R<sup>2b</sup>**, **R<sup>3a</sup>** y **R<sup>3b</sup>** representan independientemente hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-3</sub>) (especialmente metilo); y el resto de **R<sup>2a</sup>**, **R<sup>2b</sup>**, **R<sup>3a</sup>** y **R<sup>3b</sup>** representan hidrógeno; o

10 **R<sup>5</sup>** representa

- alquilo (C<sub>1-6</sub>);
- -CO-R<sup>10</sup> en la que **R<sup>10</sup>** representa alquilo (C<sub>1-5</sub>), alcoxi (C<sub>1-5</sub>), fenilo, fenil-oxi-, fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)-, fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)-oxi-, o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>),
- -SO<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> en la que **R<sup>11</sup>** representa alquilo (C<sub>1-5</sub>);
- fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>);
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)-, en el que el fenil-alquil (C<sub>1-3</sub>)- está sin sustituir;

20 **L<sup>1</sup>** representa un grupo ligante de dos miembros seleccionado entre -NH-CH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>-\* en las que **R<sup>6</sup>** representa alquilo (C<sub>1-3</sub>), -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, y -CH=C(CH<sub>3</sub>)-\*; en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo **L<sup>1</sup>** está unido al grupo carbonilo;

25 **L<sup>2</sup>** representa -alquilen (C<sub>1-4</sub>)- o -alquilenil (C<sub>3-4</sub>)- (especialmente un grupo ligante seleccionado entre -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, \*-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, y \*-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)=CH-, en las que los asteriscos indican el enlace con el cual el grupo **L<sup>2</sup>** está unido al átomo de nitrógeno de la amida);

**Ar<sup>1</sup>** representa fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en la que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, di-, o tri-sustituido, en la que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano; y

**R<sup>4</sup>** representa

- alquilo (C<sub>2-6</sub>);
- alquilo (C<sub>2-4</sub>) el cual está mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1-4</sub>), benciloxi, ciano, o hidroxilo;
- -alquilen (C<sub>2-4</sub>)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que **R<sup>6</sup>** y **R<sup>7</sup>** representan independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>), o -CO-alcoxi (C<sub>1-4</sub>);
- -alquilen (C<sub>1-3</sub>)-CO-R<sup>8</sup>, en el que **R<sup>8</sup>** representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o amino;
- cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con -CO-alcoxi (C<sub>1-4</sub>);
- heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) o heterocicliil(C<sub>4-6</sub>)-alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que en los grupos mencionados anteriormente el heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en los que en los grupos mencionados anteriormente dicho heterociclilo (C<sub>4-6</sub>) está independientemente no sustituido, o mono-, di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
  - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo (formando de ese modo junto con el nitrógeno un grupo amida, o, En el caso en que un oxígeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo carbamato, o, en el caso en que un segundo nitrógeno del anillo esté adicionalmente adyacente, un grupo urea); y/o
  - dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de

- nitrógeno en el anillo (formando así junto con el nitrógeno un grupo  $-C(CH_3)_2-N-$ ); y/o
- dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo (formando así un grupo  $-SO_2-$ ); y/o
- alquilo ( $C_{1-4}$ ) o  $-CO-$ alcoxi ( $C_{1-4}$ ) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre;

- 5 • fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $C_{1-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros independientemente no está sustituido, mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metilo, etilo), alcoxi ( $C_{1-4}$ ) (especialmente metoxi), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometilo), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) (especialmente trifluorometoxi), y ciano;

10 en la que las características descritas en cualquiera de las realizaciones 2) a 29) se pretende que sean aplicables *mutatis mutandis* también a los compuestos de fórmula (III<sub>P</sub>) de acuerdo con la realización 31); en la que especialmente las siguientes realizaciones son por tanto posibles y son pretendidas y en la presente se desvelan específicamente en forma individualizada:

15 31+10+26, 31+1+10, 31+13+10+26, 31+13+10, 31+13+26, 31+13, 31+17+10+26, 31+17+10, 31+17+13+10+26, 31+17+13+10, 31+17+13+26, 31+17+13, 31+17+26, 31+17, 31+26, 31+27+10+26, 31+27+10, 31+27+13+10+26, 31+27+13+10, 31+27+13+26, 31+27+13, 31+27+17+10+26, 31+27+17+10, 31+27+17+13+10+26, 31+27+17+13+10, 31+27+17+13+26, 31+27+17+13, 31+27+17+26, 31+27+17, 31+27+26, 31+27, 31+28+10+26, 31+28+10, 31+28+13+10+26, 31+28+13+10, 31+28+13+26, 31+28+13, 31+28+17+10+26, 31+28+17+10, 31+28+17+13+10+26, 31+28+17+13+10, 31+28+17+13+26, 31+28+17+13, 31+28+17+26, 31+28+17, 31+28+26, 31+28, 31.

20 En la lista anterior los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente en la presente mientras que "+" indica las limitaciones como se ha esbozado anteriormente.

32) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con la realización 1) los cuales se seleccionan entre los siguientes compuestos:

- 25 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 N-Bencil-N-(3-dimetilamino-propil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-metil-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;
- 35 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;
- 40 N-Bencil-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
N-Bencil-N-(2-dietilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
N-Bencil-N-[2-(butil-metil-amino)-etil]-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
N-Bencil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;
- 45 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenetil-acetamida;  
N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida;
- 50 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-fluor-bencil)-acetamida;  
N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 55 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-o-tolil-etil)-acetamida;  
N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;
- 60 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-fluor-bencil)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;

- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-((E)-2-metil-3-fenil-alil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 5 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-fenetil-acetamida;
- 10 N-(2-Cloro-4-fluor-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,4-difluor-bencil)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-(3-fenil-propil)-acetamida;
- 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-((E)-3-fenil-alil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-fluor-2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(2-trifluoroimetil-fenil)-etil]-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida;
- 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dietilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-((E)-2-metil-3-fenil-alil)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 N-(2-Ciano-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 45 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-[(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-metil-amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(6-Cloro-2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 50 2-(2-Ciclopropilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- Éster terc-butílico del ácido 5-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 55 2-(2-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;
- 60 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;
- N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;
- Éster metílico del ácido 5-(((Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 65 N-Bencil-2-(2-butiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;

- N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 5 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 10 (E)-N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida;  
 (E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida;  
 Éster etílico del ácido {Bencil-[(E)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acriloil]-amino}-acético;
- 15 (E)-N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida;  
 (E)-N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida;  
 (E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1,1-dioxo-tetrahidro-1H-tiofen-3-il)-acrilamida;
- 20 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 (E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;
- 25 (E)-3-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 (E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;
- 30 (E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-propionamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-propionamida;
- 35 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;
- 40 N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-propionamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-propionamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(3-metil-butil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 45 Éster metílico del ácido 5-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida;
- 50 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 55 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 60 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-acetamida;
- 65 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;
- Éster isopropílico del ácido 8-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 N-Bencil-2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;
- N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

Éster metílico del ácido 8-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;

N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;

5 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

2-((2-Ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida;

2-((2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida; y

10 2-((2-(Ciclopropilmetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida.

33) Otra realización se relaciona con los compuestos de acuerdo con la realización 1) los cuales se seleccionan entre los siguientes compuestos:

15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxílico;

20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

N-(2-Azepan-1-il-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-diisopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

N-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;

30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

35 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metoxi-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;

40 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metansulfonil-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(etil-metil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

45 N-(2-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

N-(3-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

50 N-(4-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

N-(3-Bromo-piridin-4-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

55 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

60 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-



trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(metil-prop-2-inil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-tiazol-5-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 5 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-etil]-acetamida;  
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-etil]-acetamida;  
 10 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-isoxazol-5-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida;  
 15 Éster terc-butílico del ácido 3-[[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-pirrolidin-1-carboxílico;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida;  
 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 25 N-(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-tiazol-2-ilmetil-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-acetamida;  
 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,6-difluoro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 35 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 40 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 45 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 50 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 55 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-fluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 60 2-(2-Ciclopropilmetil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-((1S\*,2S\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida;  
 N-{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-etil}-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 65 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-

- ilamino]-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-prop-2-inil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 5 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 2-(2-Etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 10 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-  
 piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acrilamida;  
 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-  
 piridin-2-ilmetil)-acrilamida;  
 20 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-  
 5-il]-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-  
 metil-propil)-acrilamida;  
 25 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-((1R\*,2R\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-  
 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-  
 etil)-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(4,4-difluoro-  
 piperidin-1-il)-etil]-acrilamida;  
 30 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 propionamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-  
 ilmetil)-propionamida;  
 35 N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 propionamida;  
 3-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-propionamida;  
 40 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-1-metil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 45 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(1,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-(2-sec-Butil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 2-[2-(1-Ciclopropil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 50 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 55 Éster metílico del ácido [5-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-  
 dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético;  
 2-(2-Ciclobutilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-[2-(2,2-Difluoro-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 60 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1R\*,2R\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-  
 ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Cianometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 65 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-  
 trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;

- 2-(2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclobutilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 5 Éster metílico del ácido [5-(((2-Dimetilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético;
- N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 10 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-pirimidin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-2-[2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida;
- 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 25 2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Butiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 2-(2-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-[2-(2-Metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(3-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 Éster metílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster prop-2-inilo del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 45 Éster alílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster 2-fluoro-etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 50 Etilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 55 2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Butiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 60 2-[2-(2-Metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 65 N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;

- Éster metílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 Éster prop-2-inílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster alílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 10 Éster 2-fluoro-etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Etilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- isopropilamina del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 15 terc-Butilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 N-(2-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida;
- N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-etilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-piperidin-4-il-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-(2-Amino-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida;
- N-[2-(Ciclobutil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[metil-(tetrahidro-furan-3-il)-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 45 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-[2-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 50 N-[2-(Ciclopentil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-1-metil-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[etil-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 55 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;
- N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 60 N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-2-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;
- 65 2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;
- 5 3-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
N-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 10 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 25 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 30 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
N-Bencil-N-(2-dietilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-fluoro-bencil)-acetamida;  
2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metil-bencil)-acetamida;  
N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;  
N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;
- 45 N-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
N-(2,6-Difluoro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;
- 50 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 55 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 60 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
Dimetilamida del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
Metilamida del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 65 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;

- N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 5 Éster isopropílico del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(2-Ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 10 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 15 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 30 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-((R)-2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-((S)-2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1R,2R)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1S,2S)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilmetil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-urea;  
 2-[2-(2,2-Difluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 45 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(furan-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 33) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o inhalación).

- 50 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse en una manera que será conocida por cualquier persona versada en la materia (véase por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) combinando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica con materiales de vehículo sólidos o líquidos terapéuticamente compatibles, adecuados, no tóxicos y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención se relaciona además con un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en la presente invención que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 33).

- 60 En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

Siempre que se utilice la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, se entiende que los puntos de

referencia del intervalo indicado son explícitamente incluidos en el intervalo. Por ejemplo: si un intervalo de temperatura se describe como entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos de referencia 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o 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.

- 5 A menos que se utilice con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende entre X menos 10% de X a X más 10% de X, y preferentemente a un intervalo que se extiende entre X menos 5% de X a X más 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende entre la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y  
10 preferentemente hasta un intervalo que se extiende entre Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

Para evitar cualquier tipo de duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades, dichos compuestos son igualmente adecuados para utilizar en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones 1) a 33) son útiles para la prevención o tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR7 o sus ligandos, es decir, con relación a una disfunción del receptor CXCR7, o disfunción de ligandos de señalización a través de CXCR7, o disfunción de ligandos de CXCR7 (CXCL12 y CXCL11) de señalización a través de sus otros receptores (CXCR4 y CXCR3).

Las enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos se seleccionan especialmente entre:

- 20 • cánceres (en particular carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebrales, mielomas múltiples, carcinoma de células claras renales, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, linfoma, linfoma de Burkitt, Linfoma de Hodgkin, leucemia de células T del adulto, enfermedad  
25 linfoproliferativa, y Sarcoma de Kaposi; como así también coriocarcinoma; especialmente glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebrales, adenocarcinoma pancreático, linfoma, Linfoma de Burkitt, y linfoma de Hodgkin);
- 30 • enfermedades inflamatorias (en particular asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico, aterosclerosis, miocarditis, y sarcoidosis; como así también rinosinusitis crónica; especialmente rinosinusitis crónica, asma, y aterosclerosis);
- 35 • trastornos autoinmunes (en particular esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus sistémico eritematoso, nefritis lúpica, cistitis intersticial, y enfermedad celíaca; como así también encefalomiелitis autoinmune, enfermedades desmielinizantes, osteoartritis, y diabetes tipo I; especialmente esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, y encefalomiелitis autoinmune);
- rechazo de trasplante (en particular rechazo de aloinjerto renal, rechazo de aloinjerto cardíaco, y enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante de células madre hematopoyéticas); y
- fibrosis (en particular fibrosis hepática, cirrosis hepática, y fibrosis pulmonar idiopática; especialmente cirrosis hepática).

- 40 En particular dichas enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos son cánceres y trastornos autoinmunes.

Adicionalmente, otras enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos son enfermedades que involucran metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11, quimiotaxis, adhesión celular, migración transendotelial, proliferación y/o supervivencia celular.

- 45 Adicionalmente, otras enfermedades o trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos son enfermedades vasculares pulmonares; insuficiencia renal aguda; isquemia incluyendo isquemia cerebral; lesión del sistema nervioso central; trasplante de HSC; hipertensión pulmonar; síndrome urémico hemolítico asociado a la toxina Shiga; preeclampsia; y VIH/SIDA. Son otras enfermedades y trastornos relacionados con el receptor CXCR7 o sus ligandos retinopatía diabética proliferativa; encefalitis del virus del Nilo Occidental; síndrome coronario agudo; hipertensión; lesión vascular; angiogénesis; y disfunciones cerebrales y neuronales (tales como componentes  
50 inflamatorios de la enfermedad de Alzheimer); trastornos relacionados con estrés (tales como ansiedad, depresión, y trastorno de estrés posttraumático); y enfermedades que involucran receptores opioides. En una sub-realización, dicha enfermedad o trastorno particular adicional relacionado con el receptor CXCR7 o sus ligandos es especialmente la hipertensión pulmonar.

- 55 Adicionalmente, se seleccionan enfermedades o trastornos particulares adicionales relacionados con una disfunción del receptor CXCR7 o sus ligandos entre el grupo que consiste en disfunción renal; poliposis nasal; rechazo de aloinjerto cardíaco; disfunción cardíaca; aterosclerosis; asma; glomerulonefritis; dermatitis por contacto; enfermedad intestinal inflamatoria; colitis; psoriasis; y lesión por reperfusión.

Adicionalmente, las enfermedades o trastornos particulares adicionales relacionados con una disfunción del receptor CXCR7 o sus ligandos son movilizaciones de células madre hematopoyéticas.

El término "cáncer" se refiere a todos los tipos de cánceres tales como carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebrales, mielomas múltiples, carcinoma de células claras renales, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, rhabdomyosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumores orales, cáncer colorrectal, cáncer de vesícula biliar, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, cáncer de vejiga, meningioma, linfoma, tumores inducidos por virus, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T del adulto, enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi, linfoma de MALT, carcinoma de tiroides papilar, cáncer de cuello uterino, y osteosarcoma; linfoma de células B intraocular primario; y enfermedades que involucran metástasis mediada por CXCR7 y/o CXCL12 y/o CXCL11. Adicionalmente, el cáncer comprende adicionalmente mesoteliomas, cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer hepatobiliar, cáncer del intestino delgado, cáncer rectal, cáncer de riñón, cáncer de pene, cáncer de uretra, cáncer testicular, cáncer vaginal, cáncer uterino, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer adrenal, cáncer endocrino pancreático, cáncer carcinoide, cáncer óseo, cáncer de piel, retinoblastomas, linfoma no de Hodgkin, enfermedad de Castleman multicéntrica o cáncer asociado al SIDA, linfoma de efusión primaria, y tumores neuroectodérmicos. El término comprende además coriocarcinoma. Preferentemente el término se refiere a carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebrales, mielomas múltiples, carcinoma de células claras renales, cáncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastásico, carcinoma hepatocelular, tumores de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal, tumores cerebrales, sarcoma de Ewing, linfoma, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de células T del adulto, enfermedad linfoproliferativa, y sarcoma de Kaposi; especialmente a glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástasis cerebral, adenocarcinoma pancreático, linfoma, linfoma de Burkitt, y linfoma de Hodgkin.

La expresión "trastornos autoinmunes" se refiere a enfermedades y trastornos que comprenden artritis reumatoide (AR); esclerosis múltiple (EM); encefalomiелitis autoinmune; y enfermedad intestinal inflamatoria (EII, especialmente que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa). Adicionalmente, las enfermedades autoinmunes comprenden además trastornos tales como lupus sistémico eritematoso (LES); psoriasis; artritis sorliásica; nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; síndrome antifosfolípido; tiroiditis tales como tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; miastenia grave; diabetes tipo I; uveítis; episcleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki; uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada a la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; y enfermedades autoinmunes posinfecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa. El término comprende además encefalomiелitis autoinmune; enfermedades desmielinizantes; osteoartritis. En una sub-realización, los trastornos autoinmunes incluyen especialmente artritis reumatoide (AR); esclerosis múltiple (EM); y enfermedad intestinal inflamatoria (que comprende la enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); como así también lupus sistémico eritematoso (LES); nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; y diabetes tipo I; como así también adicionalmente encefalomiелitis autoinmune; enfermedades desmielinizantes; y osteoartritis.

La expresión "enfermedades inflamatorias" se refiere a enfermedades y trastornos que comprenden especialmente sinusitis crónica como así también asma, trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), aterosclerosis, miocarditis, enfermedad de sequedad ocular, sarcoidosis, y miopatías inflamatorias, como así también lesión pulmonar aguda.

La expresión "rechazo de trasplante" se refiere a enfermedades y trastornos que comprenden el rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped causadas por trasplante de células madre (hematopoyéticas); rechazo de aloinjerto crónico y vasculopatía de aloinjerto crónico.

La fibrosis puede ser definida como comprendiendo especialmente cirrosis hepática, como así también fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis endomiocardiaca, y artrofibrosis. El término comprende además fibrosis hepática.

Los compuestos de fórmula (I) según lo definido en las realizaciones 1) a 33) son en particular útiles como agentes terapéuticos para la prevención o tratamiento de un cáncer. Se pueden utilizar como agentes terapéuticos únicos o en combinación con uno o más agentes quimioterápicos y/o radioterapia y/o terapia direccionada. En una sub-realización, cuando un compuesto de fórmula (I) se emplea para la prevención o tratamiento de un cáncer en combinación con uno o más agentes quimioterápicos y/o radioterapia, dicho cáncer es especialmente un glioma maligno, en particular un glioblastoma multiforme. Dicho tratamiento combinado puede ser efectuado en forma simultánea, separada o durante un período de tiempo.

Por tanto, la invención se relaciona también con composiciones farmacéuticas que comprende un material de vehículo farmacéuticamente aceptable, y:

- un compuesto de fórmula (I) según lo definido en las realizaciones 1) a 33);
- y uno o más agentes quimioterápicos citotóxicos.



La invención, por tanto, se relaciona además con un kit que comprende

- una composición farmacéutica, dicha composición comprende un material de vehículo farmacéuticamente aceptable, y:

- un compuesto de fórmula (I) según lo definido en las realizaciones 1) a 33);

- 5 • e instrucciones de cómo utilizar dicha composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de un cáncer (especialmente de un glioma maligno, en particular de un glioblastoma multiforme), en combinación con quimioterapia y/o radioterapia y/o terapia dirigida.

10 Las expresiones "radioterapia" o "terapia de radiación" u "oncología de radiación", se refieren al uso médico de radiación ionizante en la prevención (terapia adyuvante) y/o tratamiento de cáncer; incluyendo radioterapia externa e interna.

15 La expresión "terapia dirigida" se refiere a la prevención (terapia adyuvante) y/o tratamiento de cáncer con uno o más agentes antineoplásicos tales como pequeñas moléculas o anticuerpos los cuales atacan tipos específicos de células cancerosas con menos daño a las células normales. Algunas terapias dirigidas bloquean la acción de ciertas enzimas, proteínas, u otras moléculas involucradas en el crecimiento y propagación de células cancerosas. Otros tipos de terapias dirigidas ayudan a que el sistema inmune mate a las células cancerosas (inmunoterapias); o entregan sustancias tóxicas directamente a las células cancerosas y las mata.

20 El término "quimioterapia" se refiere al tratamiento del cáncer con uno o más agentes antineoplásicos citotóxicos ("agentes quimioterápicos citotóxicos"). La quimioterapia es a menudo empleada en conjunto con otros tratamientos contra el cáncer, tales como terapia de radiación o cirugía. El término especialmente se refiere a agentes quimioterápicos convencionales los cuales actúan matando las células que se dividen rápidamente, una de las propiedades principales de la mayoría de las células cancerosas. La quimioterapia puede emplear un fármaco a la vez (quimioterapia de un solo agente) o diversos fármacos a la vez (quimioterapia combinada o poli-quimioterapia). La quimioterapia que emplea fármacos que se convierten en actividad citotóxica solamente frente a la exposición a la luz se denomina fotoquimioterapia o terapia fotodinámica.

25 La expresión "agente quimioterapéutico citotóxico" o "agente quimioterapéutico" en el presente contexto se refiere a un agente antineoplásico activo que induce apoptosis o muerte celular necrótica. Cuando se emplea en combinación con los compuestos de fórmula (I), la expresión especialmente se refiere a agentes quimioterápicos citotóxicos convencionales tales como:

- 30 a) agentes alquilantes (por ejemplo mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalán, busulfán, dacarbazina, temozolomida, tiotepa o altretamina);
- b) fármacos de platino (por ejemplo cisplatino, carboplatino o oxaliplatino);
- c) fármacos antimetabolitos (por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, citarabina, fludarabina o pemetrexed);
- 35 d) antibióticos antitumorales (por ejemplo daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C o mitoxantrona);
- e) inhibidores mitóticos (por ejemplo paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina o estramustina); o
- f) inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo etopósido, tenipósido, topotecán, irinotecán, diflomotecán o elomotecán).

40 Cuando se utilizan en combinación con los compuestos de fórmula (I), los agentes quimioterápicos citotóxicos preferidos son los agentes alquilantes mencionados anteriormente (en particular mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocina, carmustina, lomustina, melfalán, busulfán, dacarbazina, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y sus profármacos tales como especialmente temozolomida, tiotepa, altretamina; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; en particular temozolomida); e

45 inhibidores mitóticos (en particular paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, estramustina; o las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos; en particular paclitaxel). Los agentes quimioterápicos citotóxicos más preferidos para ser utilizados en combinación con los compuestos de fórmula (I) o (II) son aquellos rutinariamente empleados en el tratamiento de glioblastoma multiforme, en particular temozolomida. Igualmente preferida es la radioterapia.

50 La quimioterapia puede ser administrada con una intención curativa o puede apuntar a prolongar la vida o a paliar los síntomas.

- a) La quimioterapia de modalidad combinada es el uso de fármacos con otros tratamientos contra el cáncer, tales como terapia de radiación o cirugía.
- 55 b) Quimioterapia de inducción es el tratamiento de primera línea de cáncer con un fármaco quimioterapéutico. Este tipo de quimioterapia se emplea con intención curativa.
- c) La quimioterapia de consolidación es la administrada después de la remisión a fin de prolongar el tiempo libre de enfermedad total y mejorar la supervivencia total. El fármaco que se administra el mismo que el fármaco que

logró la remisión.

d) Quimioterapia de Intensificación es idéntica a la quimioterapia de consolidación pero se emplea un fármaco diferente al de la quimioterapia de inducción.

5 e) La quimioterapia combinada involucra tratar a un paciente con una cantidad de fármacos diferentes en forma simultánea. Los fármacos difieren en su mecanismo y efectos secundarios. La ventaja más grande es la minimización de las posibilidades de desarrollo de resistencia a cualquiera de los agentes. Asimismo, los fármacos a menudo pueden utilizarse en dosis más bajas, reduciendo la toxicidad.

10 f) La quimioterapia neoadyuvante se administra con anterioridad a un tratamiento local tal como cirugía, y está diseñada para encoger el tumor primario. También se administra a cánceres con un alto riesgo de enfermedad micrometastásica.

15 g) La quimioterapia adyuvante se administra después de un tratamiento local (radioterapia o cirugía). Se puede emplear cuando hay poca evidencia de cáncer presente, pero existe el riesgo de recurrencia. También es útil para matar cualquier célula cancerígena que se ha esparcido a otras partes del cuerpo. Estas micrometástasis pueden ser tratadas con quimioterapia adyuvante y puede reducir las tasas de recaída causadas por estas células diseminadas.

h) La quimioterapia de mantenimiento es un tratamiento repetido de dosis bajas para prolongar la remisión.

i) Quimioterapia de rescate o quimioterapia paliativa se proporciona sin intención de curar, pero simplemente para disminuir la carga tumoral y aumentar la expectativa de vida. Para estos regímenes, se espera en general un mejor perfil de toxicidad.

20 Cuando se combinan con los compuestos de fórmula (I), las formas preventivas o curativas de quimioterapia (o *mutatis mutandis*: radioterapia) tales como aquellas enumeradas en a), b) c), d), e), y especialmente g) y/o h) anteriormente son preferidas.

25 "Simultáneamente" o "simultáneo", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración en cuestión consiste en la administración de dos o más ingredientes activos por la misma vía y al mismo tiempo.

"Por separado" o "separado", cuando se hace referencia a un tipo de administración, significa en la presente solicitud que el tipo de administración en cuestión consiste en la administración de dos o más ingredientes activos aproximadamente al mismo tiempo por al menos dos vías diferentes. Por ejemplo cuando se usa en combinación con radioterapia, los presentes moduladores de CXCR7 serían empleados "por separado".

30 Mediante la administración "durante un período de tiempo" queremos decir en la presente solicitud la administración de dos o más ingredientes activos o de uno o más ingredientes activos en combinación con tratamiento de radioterapia, en diferentes tiempos. En una sub-realización, el término se refiere a un procedimiento de administración de acuerdo con el cual la administración entera de uno de los ingredientes activos y/o del tratamiento de radioterapia, se completa antes de que comience la administración del otro/los otros. De este modo, es posible administrar uno de los ingredientes activos/utilizar radioterapia, durante varios meses antes de administrar el otro ingrediente o ingredientes activos. La administración "durante un período de tiempo" abarca situaciones en las que los ingredientes activos no se administran con la misma periodicidad (por ejemplo en la que un ingrediente activo se proporciona una vez al día y el otro se proporciona una vez a la semana).

40 La administración "durante un período de tiempo" también abarca situaciones en las cuales los moduladores de CXCR7 de fórmula (I) serían empleados en un tratamiento que comienza después de un tratamiento inicial quimioterapéutico o radioterapéutico (por ejemplo una quimioterapia de inducción), opcionalmente en combinación con otro tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico en marcha (por ejemplo en combinación con una quimioterapia de consolidación, una quimioterapia de intensificación, una quimioterapia adyuvante, o una quimioterapia de mantenimiento; o sus equivalentes radioterapéuticos); en la que dicho tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico adicional/en marcha sería simultáneo, separado, o durante un período de tiempo en el sentido de que "no se administra con la misma periodicidad".

50 Los compuestos de fórmula (I) según lo definido en las realizaciones 1) a 33) son también útiles en un procedimiento de tratamiento de tumores que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en el que dicha administración conduce a un cambio de propiedades del tumor, y en el que dicha modificación se logra modulando la vía del receptor CXCL12; en el que dicho tratamiento puede ser efectuado opcionalmente en combinación con un tratamiento quimioterapéutico o radioterapéutico convencional (en cuyo caso el tumor es en particular un glioma maligno, en particular un glioblastoma multiforme). Dicho tratamiento combinado puede efectuarse en forma simultánea, por separado o durante un período de tiempo.

55 Los compuestos de fórmula (I) según lo definido en las realizaciones 1) a 33) son también útiles en un procedimiento de modulación de una respuesta inmune que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en el que dicha cantidad eficaz modula una enfermedad inflamatoria y en el que dicha respuesta es mediada por la vía del receptor CXCL12.

Por otra parte, cualesquier preferencias y realizaciones o subrealizaciones indicadas para los compuestos de fórmula (I) (ya sea para los compuestos mismos, sus sales, composiciones que contienen los compuestos o sus

sales, o usos de los compuestos o sus sales, etc.) es aplicable *mutatis mutandis* a los compuestos de fórmula (II), (III), (I<sub>P</sub>), (II<sub>P</sub>), y (III<sub>P</sub>).

### Preparación de los compuestos de fórmula (I)

5 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 a partir de materiales de partida bien conocidos o disponibles en el mercado de acuerdo con los procedimientos descritos en la parte experimental, mediante procedimientos análogos; o de acuerdo con la secuencia general de reacciones expuesta más adelante, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, Y y Ar<sup>1</sup> son según lo definido para la Fórmula (I). Otras abreviaturas empleadas en la presente invención son definidas en forma explícita, o son según lo definido en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, Y y Ar<sup>1</sup> podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas que aparecen más adelante y por tanto requerirán el uso de grupos protectores (GP). 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). Para los propósitos de esta descripción, se presumirá que dichos grupos protectores según son necesarios están en su lugar. Los compuestos obtenidos también pueden ser convertidos en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una forma conocida en sí.

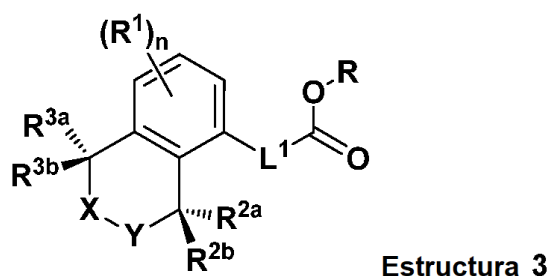
### Acoplamiento de amida como última etapa

En general los ejemplos de fórmula (I) se obtienen a partir de un precursor de ácido carboxílico de la Estructura 1 y una amina de Estructura 2 usando HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a temperatura ambiente o 0 °C en presencia de una base tal como TEA o DIPEA.

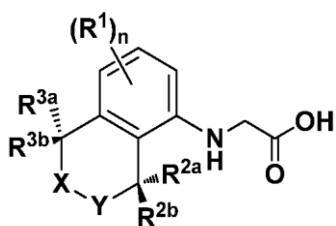


### Preparación de compuestos de Estructura 1

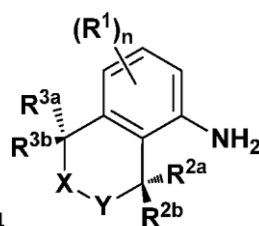
Los compuestos de Estructura 1 se preparan mediante escisión de éster de un compuesto de Estructura 3 en la que R representa un grupo *tert*-butilo, etilo, metilo o similar. En una reacción típica un compuesto de Estructura 3 se agita con una base tal como solución acuosa de NaOH o solución acuosa de LiOH en un disolvente tal como EtOH, MeOH o THF a temperatura ambiente de reflujo. En un procedimiento alternativo, en particular si R es un grupo *tert*-butilo un compuesto de Estructura 3 se agita en DCM a temperatura ambiente en presencia de TFA para proporcionar un compuesto de Estructura 1.



30 Los compuestos de Estructura 4 los cuales representan un caso particular de compuestos de Estructura 1 se pueden preparar mediante reacción de un compuesto de Estructura 5 con ácido glicólico monohidratado en presencia de NaBH<sub>3</sub>CN en un disolvente tal como MeOH o similar.

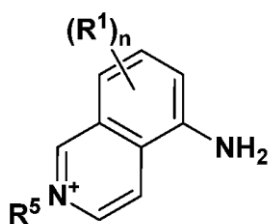


Estructura 4

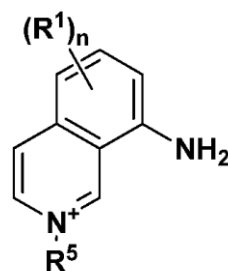


Estructura 5

5 En un caso particular en el que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan H, los compuestos de Estructura 5 pueden ser sintetizados a partir de los derivados de 5- u 8-aminoisoquinolina correspondientes por medio de una secuencia de dos etapas. Por tanto una 5- u 8-aminoisoquinolina se hace después reaccionar con un reactivo de tipo  $R^5GS$  en el que GS representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs o grupo similar en una reacción de alquilación bien conocida por un experto en la técnica. En ese tipo de reacción se disuelve una 5- u 8-aminoisoquinolina en un disolvente tal como MeCN, dioxano, DMF o similar en presencia de un reactivo de tipo  $R^5GS$  y una base tal como TEA, DIPEA,  $K_2CO_3$  o similar a temperatura ambiente, o a temperatura elevada hasta reflujo para proporcionar un compuesto de Estructura 6a o un compuesto de Estructura 6b respectivamente. En la siguiente etapa se reduce un compuesto de Estructura 6a o un compuesto de Estructura 6b mediante  $NaBH_4$  o Pd/C o similares en un disolvente tal como MeOH, EtOH que contiene o no agua y AcOH para proporcionar un compuesto de Estructura 5. En algunos casos la transformación a partir de un compuesto de Estructura 6a o 6b en un compuesto de Estructura 4 puede realizarse en una secuencia de reacción de un recipiente – dos etapas usando paladio sobre carbón como un catalizador bajo una presión de gas hidrógeno de 1 a 10 bar (0,1 MPa).

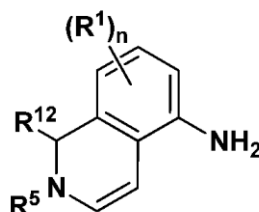


Estructura 6a

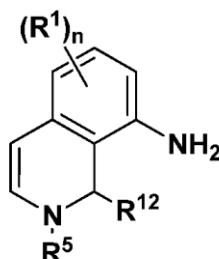


Estructura 6b

15 En un caso en particular, los compuestos de Estructura 5 en la que  $X=NR^5$  y ya sea uno de  $R^{3a}$  o  $R^{3b}$  pero no ambos representan un grupo alquilo y respectivamente en la que  $Y=NR^5$  y ya sea uno de  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$  pero no ambos representan un grupo alquilo, un compuesto de Estructura 6a o 6b respectivamente puede hacerse reaccionar con un reactivo Grignard del tipo  $R^{12}MgCl$  o  $R^{12}MgBr$  en un disolvente tal como éter o THF para proporcionar un compuesto de Estructura 7a y 7b respectivamente. Estos compuestos pueden después reducirse en un disolvente tal como MeOH o EtOH con un agente reductor tal como  $NaBH_4$  a temperatura ambiente para proporcionar casos especiales de compuestos de Estructura 5. En este caso en particular  $R^{12}$  representa uno de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{2a}$  o  $R^{2b}$ .

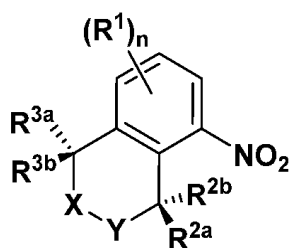


Estructura 7a

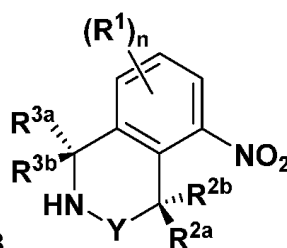


Estructura 7b

25 En un caso en particular un compuesto de Estructura 5 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 8. En un experimento típico un compuesto de Estructura 8 se reduce con Pd/C en un disolvente tal como EtOH, THF, EtOAc o similar a TA (temperatura ambiente) en presencia de  $H_2$  o con la ayuda de un generador de hidrógeno H-Cube®. Alternativamente un compuesto de Estructura 5 puede obtenerse a partir de un compuesto de Estructura 8 mediante reacción con  $SnCl_2$  en un disolvente tal como DMF o EtOH bien conocido por un experto en la técnica.



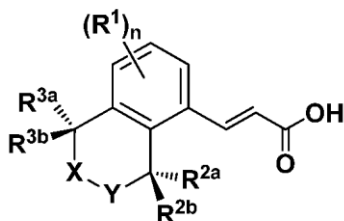
Estructura 8



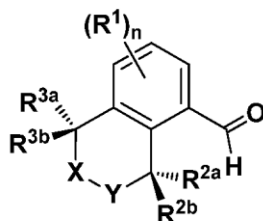
Estructura 9

Un compuesto de Estructura 8 está disponible en el mercado o se puede obtener a partir de un compuesto de Estructura 9 mediante aminación reductiva usando un aldehído o una cetona del tipo  $R^{13}R^{14}CO$  y un agente reductor tal como  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_4$  o  $NaBH_3CN$  o similar en un disolvente tal como MeOH, EtOH, DCM, o similar. En este caso  $R^5$  corresponde a  $R^{13}R^{14}CH$ . En el caso en que X represente NBoc, un compuesto de Estructura 8 puede obtenerse a partir de un compuesto de Estructura 9 mediante reacción con anhídrido Boc en THF, DCM o agua en presencia o ausencia de una base.

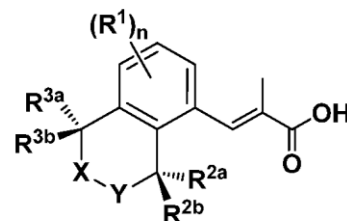
Los compuestos de Estructura 10 los cuales representan un caso en particular de compuestos de Estructura 1 se pueden preparar por secuencia de condensación/descarboxilación Knoevenagel de un material de partida de Estructura 11 con ácido malónico en una mezcla de piridina y piperidina empleada como disolventes en una reacción bien conocida por un experto en la técnica. Similarmente los compuestos de Estructura 12 los cuales representan un caso en particular de compuestos de Estructura 1 se puede preparar mediante condensación Perkin de un material de partida de Estructura 11 usando anhídrido propiónico y NaOAc sin ningún disolvente a temperatura entre 150 y 200 °C. Los compuestos de Estructura 13 los cuales representan un caso en particular de compuestos de Estructura 1 se pueden preparar mediante hidrogenación catalítica de los compuestos de Estructura 10. En un experimento típico bien conocido por un experto en la técnica un compuesto de Estructura 10 se disuelve en MeOH, EtOH o similar en presencia o ausencia de AcOH, después se añade Pd/C y la suspensión resultante se agita vigorosamente en una atmósfera de  $H_2$ .



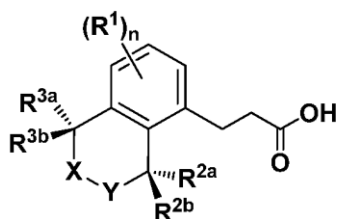
Estructura 10



Estructura 11



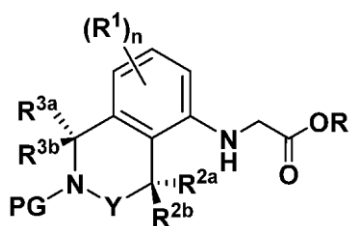
Estructura 12



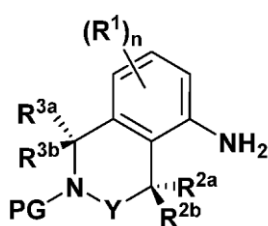
Estructura 13

### Preparación de compuestos de Estructura 3

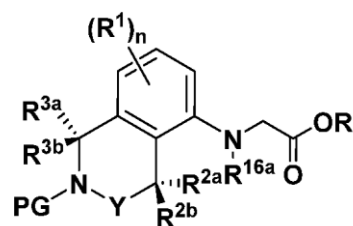
En el caso de que  $R^5$  represente un grupo (GP) tal como un grupo Boc o un grupo Cbz entonces los compuestos de Estructura 14 los cuales son un caso en particular de compuestos de Estructura 3 se pueden preparar a partir de los compuestos de Estructura 15 los cuales son un caso en particular de compuestos de Estructura 5 y se describen en la bibliografía técnica o están disponibles en el mercado. Por tanto un compuesto de Estructura 15 se hace reaccionar con un alquilbromoacetato tal como etilbromoacetato en un disolvente tal como acetonitrilo, en presencia de una base tal como TEA o DIPEA a temperatura ambiente.



Estructura 14



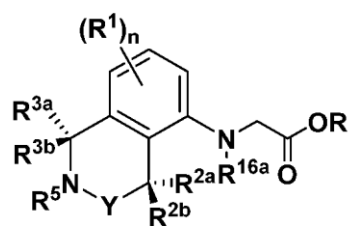
Estructura 15



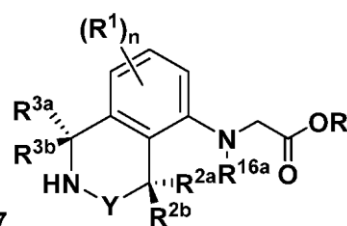
Estructura 16

El compuesto de Estructura 14 puede sustituirse para formar el compuesto correspondiente de Estructura 16 es cual es también un particular de compuestos de Estructura 3 mediante reacción con un aldehído del tipo  $R^{15}CHO$  en un disolvente tal como DCM en presencia de AcOH y un agente reductor tal como  $NaBH(OAc)_3$ . En este caso  $R^{16a}$  corresponde al grupo  $R^{15}CH_2$ .

En caso que  $R^5$  represente un grupo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo entonces un compuesto de Estructura 17 el cual es un caso en particular de compuestos de Estructura 3 se puede preparar en un procedimiento de dos etapas a partir de un compuesto de Estructura 16. Por tanto un compuesto de Estructura 16 disuelto en un disolvente tal como DCM o similar se hace reaccionar con TFA o con una solución de HCl en dioxano a temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de Estructura 18 o su correspondiente sal HCl o TFA. El compuesto de Estructura 18 después se hace reaccionar con un reactivo del tipo  $R^5GS$  en el que GS representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs, OTf o similar en una reacción de alquilación bien conocida por un experto en la técnica. En ese tipo de reacción, se disuelve un compuesto de Estructura 18 en un disolvente tal como MeCN, dioxano, DMF o disolvente similar en presencia de un reactivo del tipo  $R^5GS$  y una base tal como TEA, DIPEA,  $K_2CO_3$  o similar a temperatura ambiente, o a temperatura elevada hasta reflujo. Un compuesto de Estructura 18 también puede hacerse reaccionar con un aldehído o una cetona de tipo  $R^{13}R^{14}C=O$  en un disolvente tal como MeOH, EtOH y un agente reductor tal como  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$  o similar a temperatura ambiente. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 17 en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{13}R^{14}CH$ .

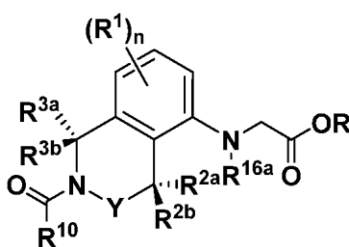


Estructura 17

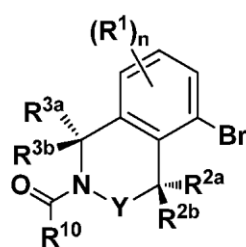


Estructura 18

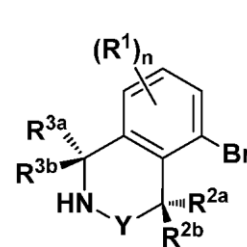
Un compuesto de Estructura 19 el cual es un caso en particular de compuestos de Estructura 3 puede prepararse a partir de un compuesto de Estructura 18. En un procedimiento de reacción típico, un compuesto de Estructura 18 se disuelve en un disolvente tal como DCM, THF o agua y se hace reaccionar con cloruro ácido o cloroformiato  $R^{10}COCl$  y una base tal como NaOH,  $K_2CO_3$ , TEA o DIPEA a  $0^\circ C$  hasta temperatura ambiente, de acuerdo con un procedimiento conocido por un experto en la técnica. Los compuestos de Estructura 17 en la que  $R^{16a}$  representa H también pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 20 siguiendo una reacción del tipo Buchwald-Hartwig en la que se hace reaccionar un compuesto de Estructura 20 con una sal de clorhidrato del éster de alquilo de glicina en presencia de una base tal como  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $tBuOK$  y ligando tal como BINAP o similar y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  o similar en un disolvente tal como tolueno, dioxano o DMF a una temperatura entre  $60$  y  $120^\circ C$ .



Estructura 19



Estructura 20



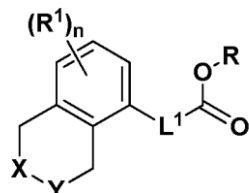
Estructura 21

Los compuestos de Estructura 20 pueden obtenerse mediante reacción de un material de partida de Estructura 21 disuelto en un disolvente tal como DCM, THF o agua con un cloruro ácido o cloroformiato  $R^{10}COCl$  y una base tal como NaOH,  $K_2CO_3$ , TEA o DIPEA a  $0^\circ C$  hasta temperatura ambiente, de acuerdo con un procedimiento conocido por un experto en la técnica.

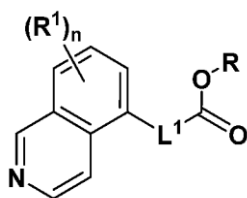
5 Siguiendo otro procedimiento, los compuestos de Estructura 22, los cuales son un caso en particular de compuestos de Estructura 3, pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 23a o 23b. En ese tipo de procedimiento un compuesto de Estructura 23a o 23b se deja reaccionar con un reactivo del tipo  $R^5GS$  en la que GS representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs o grupo similar en una reacción de alquilación bien conocida por un experto en la técnica. En ese tipo de reacción un compuesto de Estructura 23a o 23b se disuelve en un disolvente tal como MeCN, dioxano, DMF o similar en presencia de un reactivo del tipo  $R^5GS$  y una base tal como TEA, DIPEA,  $K_2CO_3$  o similar a temperatura ambiente, o a temperatura elevada hasta reflujo para proporcionar un compuesto de Estructura 24a o 24b. Después un compuesto de Estructura 24a o 24b se reduce mediante  $NaBH_4$  en un disolvente tal como MeOH o EtOH en presencia o ausencia de agua. Alternativamente esta última etapa puede realizarse en presencia de  $H_2$  con un catalizador metálico, especialmente con Pd/C.

10 Siguiendo otro procedimiento más, las dos etapas descritas para la síntesis de un compuesto de Estructura 22 a partir de un compuesto de Estructura 23a o 23b pueden ser invertidos. En una primera etapa un compuesto de Estructura 23a o 23b puede reducirse mediante el uso de  $PtO_2$  en un disolvente tal como AcOH o EtOH en presencia de un ácido en condiciones de hidrogenación catalítica para proporcionar un compuesto de Estructura 25a o 25b respectivamente. Después un compuesto de Estructura 25a o 25b puede hacerse reaccionar con:

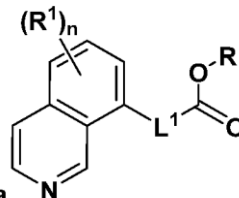
- un aldehído o una cetona de tipo  $R^{13}R^{14}CO$  y un agente reductor tal como  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_4$  o  $NaBH_3CN$  o similar en un disolvente tal como MeOH, EtOH, DCM, o similar. En este caso  $R^5$  corresponde a  $R^{13}R^{14}CH$
- un ácido carboxílico del tipo  $R^{10}C(O)OH$  en un disolvente tal como DMF o DCM o una mezcla de ambos con un reactivo de acoplamiento tal como HATU o similar con o sin una base tal como DIPEA o TEA a una temperatura entre  $0^\circ C$  y TA. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 22 en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{10}CO$ .



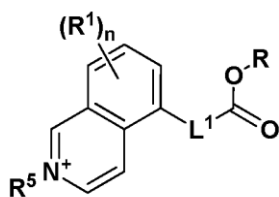
Estructura 22



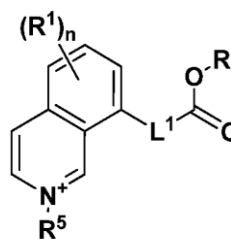
Estructura 23a



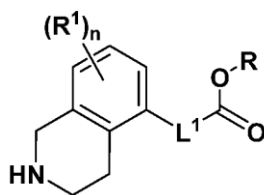
Estructura 23b



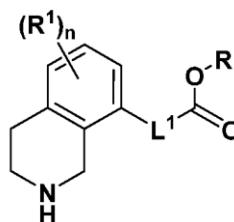
Estructura 24a



Estructura 24b



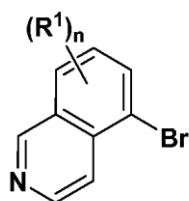
Estructura 25a



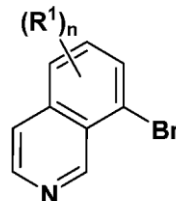
Estructura 25b

25 Los compuestos de Estructura 23a o 23b son fácilmente accesibles a partir de procedimientos conocidos o están disponibles en el mercado. En un caso en particular en el que  $L^1$  representa  $-NHCH_2-$ ,  $-NHCHR^{16a}-$  o  $-NHCR^{16b}R^{16c}-$ , los compuestos de Estructura 23a o 23b pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto de Estructura 26a o 26b respectivamente siguiendo una reacción del tipo Buchwald-Hartwig en la que se hace reaccionar un material de partida de Estructura 27 con una sal de clorhidrato de éster de glicina alquilo en presencia

de una base tal como  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $tBuOK$  y ligando tal como BINAP o similar y un reactivo de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$  o similar en un disolvente tal como tolueno, dioxano o DMF a una temperatura entre 60 y 120 °C.

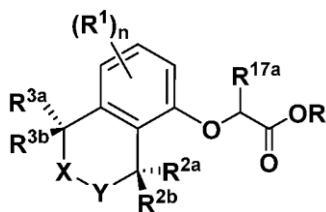


Estructura 26a

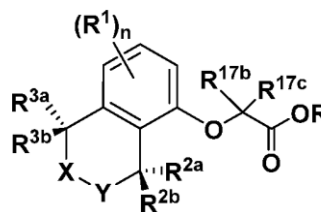


Estructura 26b

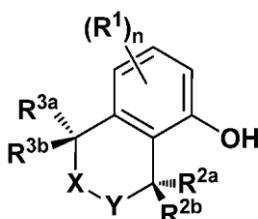
- 5 Los compuestos de Estructura 27a y 27b los cuales son un caso en particular de compuestos de Estructura 3 pueden obtenerse a partir de los compuestos disponibles en el mercado de Estructura 28. En una reacción de alquilación bien conocida por un experto en la técnica, un material de partida de Estructura 28 se disuelve en acetona, MeCN, THF o similar y se hace reaccionar a una temperatura entre 40 y 80 °C con un reactivo del tipo  $R^{17a}CH(Br)CO_2R$  o  $R^{17b}R^{17c}C(Br)CO_2R$  respectivamente en presencia de una base tal como TEA, DIPEA, o  $K_2CO_3$  o similar para proporcionar un compuesto de Estructura 27.
- 10



Estructura 27a



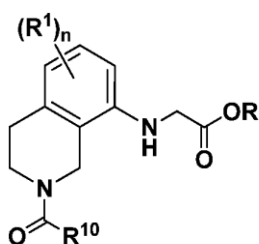
Estructura 27b



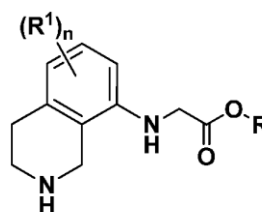
Estructura 28

- 15 Los compuestos de Estructura 29 los cuales son un caso particular de compuestos de Estructura 22 y como tales un caso particular de compuestos de Estructura 3 pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 30. En general, un compuesto de Estructura 30 se disuelve en DCM o THF y se hace reaccionar con:

- un equivalente de un aldehído o una cetona del tipo  $R^{13}R^{14}C=O$  en un disolvente tal como MeOH, EtOH con adición de agua y un agente reductor tal como  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$  o agente similar a temperatura ambiente con o sin adición de un agente deshidratante tal como  $ZnCl_2$ . En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 29 en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{13}R^{14}CH$ .
  - un cloruro de acetilo o un cloroformiato del tipo  $R^{10}C(O)Cl$ , alternativamente un anhídrido del tipo  $R^{10}C(O)OC(O)R^{10}$  en un disolvente tal como DCM o THF o similar con una base tal como TEA o DIPEA a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. O alternativamente un ácido carboxílico del tipo  $R^{10}C(O)OH$  en un disolvente tal como DMF, DCM o una mezcla de ambos con un reactivo de acoplamiento tal como HATU y similar y una base tal como TEA o DIPEA. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 29 en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{10}CO$ .
  - un reactivo del tipo  $R^5GS$  en la que GS representa un grupo saliente tal como un átomo de Br o Cl, un grupo metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato en un disolvente tal como DMF, MeCN o THF con una base tal como TEA o DIPEA o similar.
- 20
- 25



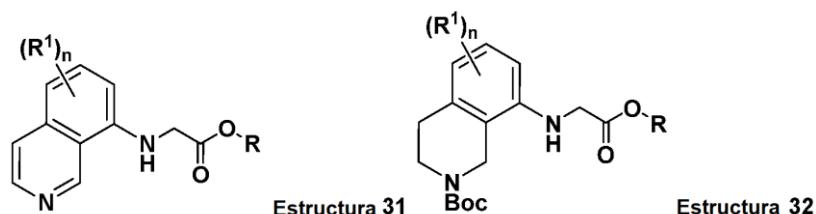
Estructura 29



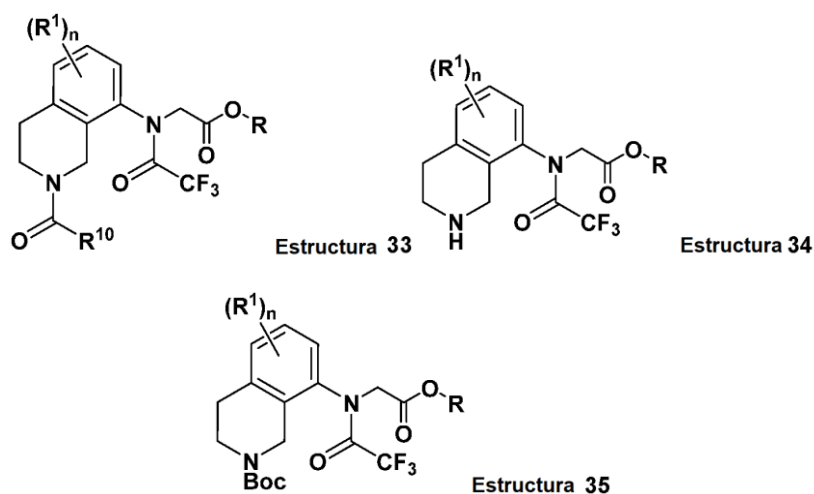
Estructura 30



- Los compuestos de Estructura 30 pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 31 mediante una reacción de reducción siguiendo un procedimiento ya descrito para la síntesis de los compuestos de Estructura 25a y 25b a partir de los compuestos de Estructura 23a o 23b respectivamente. Los compuestos de Estructura 31 son un caso particular de compuestos de Estructura 23a y 23b y se preparan siguiendo el procedimiento descrito para sus síntesis. Alternativamente los compuestos de Estructura 30 o sus sales pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de Estructura 32 de acuerdo con una reacción de escisión de Boc en la que un compuesto de Estructura 32 se disuelve en DCM y se hace reaccionar con solución de TFA o HCl en dioxano. Los compuestos de Estructura 32 son un caso particular de compuestos de Estructura 29.



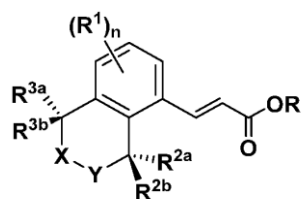
- Los Compuestos de Estructura 29 pueden prepararse alternativamente a partir de los compuestos de Estructura 32 en 4 etapas. En primer lugar, un compuesto de Estructura 32 es protegido en el átomo de N anilínico mediante una formación de amida de TFA después de una reacción en la que un compuesto de Estructura 32 se disuelve en DCM junto con una base tal como TEA o DIPEA seguido de anhídrido trifluoroacético a 0 °C hasta temperatura ambiente para proporcionar un compuesto de Estructura 35. El grupo protector Boc de un compuesto de Estructura 35 después se retira en DCM o dioxano o una mezcla de ambos mediante reacción con TFA o solución de HCl en dioxano para proporcionar un compuesto de Estructura 34 o su sal. Un compuesto de Estructura 33 después se obtiene a partir de un compuesto de Estructura 34 mediante una reacción análoga a la formación de un compuesto de Estructura 29 a partir de un compuesto de Estructura 30. En la última etapa, el compuesto de Estructura 33 obtenido se hace reaccionar en una mezcla de MeOH o EtOH y agua con una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o similar a temperatura elevada entre 50 y 100 °C para proporcionar un compuesto de Estructura 29 siguiendo un procedimiento de desprotección de trifluoroacetamida bien conocido por un experto en la técnica.



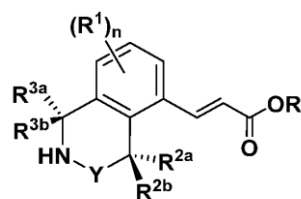
- Los compuestos de Estructura 36 los cuales son casos particulares de compuestos de Estructura 3 pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 39 (los cuales son un caso particular de compuestos de Estructura 10) en tres etapas. Por tanto un compuesto de Estructura 39 puede esterificarse para proporcionar un compuesto de Estructura 38 mediante reacción con yoduro de etilo en un disolvente tal como MeCN con una base tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o similar a una temperatura por encima de TA por ejemplo 55 °C. Un compuesto de Estructura 37 puede obtenerse a partir de un compuesto de Estructura 38 mediante una reacción de escisión de Boc clásica bien conocida por un experto en la técnica. Finalmente se obtiene un compuesto de Estructura 36 después de reacción con:

- un reactivo del tipo R<sup>5</sup>GS en el que GS representa un grupo saliente tal como un átomo de Br o Cl, un grupo metanosulfonato o a trifluorometanosulfonato en un disolvente tal como DMF, MeCN o THF con una base tal como TEA o DIPEA o similar.
- un equivalente de un aldehído o una cetona del tipo R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>C=O en un disolvente tal como MeOH, EtOH con adición de agua y un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN o similar a temperatura ambiente con o sin la adición de un agente deshidratante tal como ZnCl<sub>2</sub>. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 36 respectivamente en la que R<sup>5</sup> corresponde a R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>CH.
- un ácido carboxílico del tipo R<sup>10</sup>C(O)OH en un disolvente tal como DMF, DCM o una mezcla de ambos con un

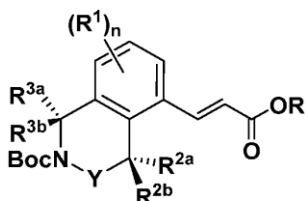
reactivo de acoplamiento tal como HATU y similares y una base tal como TEA o DIPEA. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 36 respectivamente en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{10}CO$ .



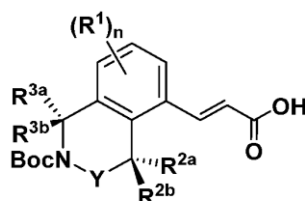
Estructura 36



Estructura 37

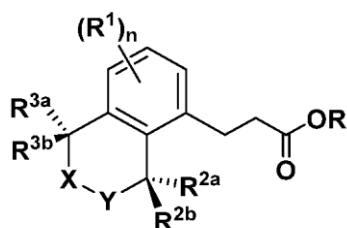


Estructura 38

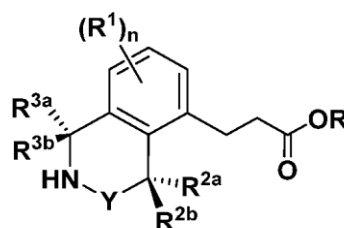


Estructura 39

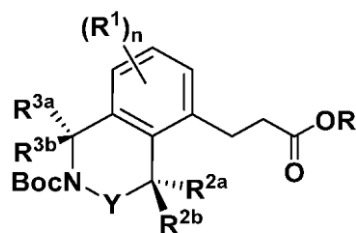
- 5 En analogía, los compuestos de Estructura 40 los cuales son casos particulares de compuestos de Estructura 3 pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 38. Por tanto un compuesto de Estructura 38 puede reducirse con paladio sobre carbón en un procedimiento de reacción de hidrogenación catalítica bien conocido por un experto en la técnica para proporcionar un compuesto de Estructura 42. Un compuesto de Estructura 41 puede obtenerse a partir de un compuesto de Estructura 42 mediante una reacción clásica de escisión de Boc con solución de TFA o HCl en dioxano en un disolvente tal como DCM o dioxano. Finalmente se obtiene un compuesto de Estructura 40 después de reacción con un reactivo del tipo  $R^5GS$  en el que GS representa un grupo saliente tal como un átomo de Br o Cl, un grupo metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato en un disolvente tal como DMF, MeCN o THF con una base tal como TEA o DIPEA o similar.
- 10



Estructura 40



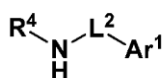
Estructura 41



Estructura 42

15

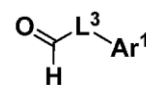
#### Síntesis de los compuestos de Estructura 2



Estructura 2



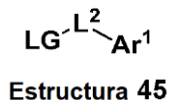
Estructura 43



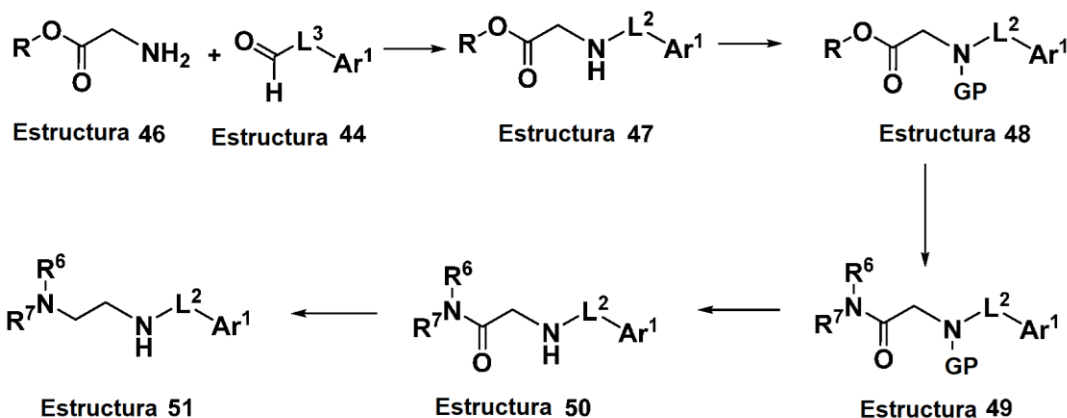
Estructura 44

20

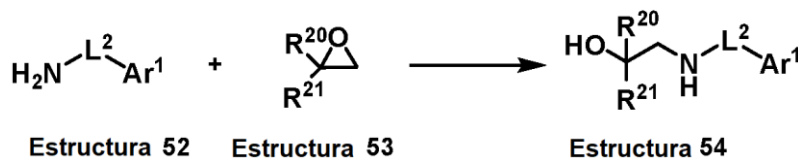
Los compuestos de Estructura 2 están disponibles en el mercado o se preparan mediante condensación de una amina primaria de Estructura 43 con un aldehído de Estructura 44 en una reacción de aminación reductiva típica con un agente reductor tal como  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$  o  $NaBH_4$  en un disolvente tal como THF, DCM, MeOH, agua o similar a temperaturas entre  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y reflujo, preferentemente a temperatura ambiente. En este caso  $L^2$  corresponde a

-CH<sub>2</sub>-L<sup>3</sup>.**Estructura 45**

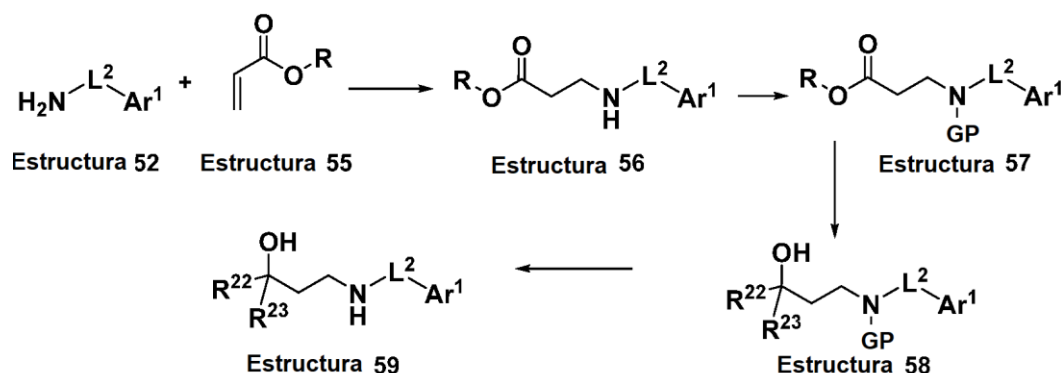
- 5 Los compuestos de Estructura 2 también pueden obtenerse mediante condensación de una amina de Estructura 43 y un compuesto de Estructura 45 con GS = halógeno tal como Cl, Br o I en un disolvente tal como EtOH, MeOH, THF, o dioxano a temperaturas entre 0 °C y reflujo, preferentemente a temperatura de reflujo en presencia de NaI en el caso de GS = halógeno tal como Cl o Br.

**Esquema de reacción A**

- 10 Los compuestos de Estructura 51 que representa un caso en particular de compuestos de Estructura 2 pueden prepararse alternativamente según lo ilustrado en el Esquema de Reacción A. Un aminoéster de Estructura 46 es alquilado mediante tratamiento con un aldehído de Estructura 44 en una reacción típica de aminación reductiva con un agente reductor tal como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN o NaBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como THF, DCM, MeOH, agua o similar a temperaturas entre 0 °C y reflujo, preferentemente a temperatura ambiente. El aminoéster de Estructura 47 puede ser protegido mediante tratamiento con di-*tert*-butil dicarbonato en presencia de una base tal como DIPEA o TEA en un disolvente tal como DCM, AcOEt, dioxano o THF para proporcionar la amina N protegida de Estructura 48. La transformación del éster de Estructura 48 en la amida de Estructura 49 involucra el tratamiento de la amina N-protegida de Estructura 48 con la amida de dimetilaluminio preparada *in situ* como resultado de la reacción de un compuesto de trialquil aluminio tal como trimetil aluminio con una amina HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> en un disolvente tal como tolueno, DCM o DCE a temperaturas entre TA y reflujo. Durante esta reacción el grupo N-protector puede escindirse espontáneamente o debe ser removido por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como MeOH o dioxano. Una amina de Estructura 50 puede utilizarse directamente para la preparación de los compuestos de Estructura 1 ya que representa un caso particular de compuestos de Estructura 2. De otro modo, la reducción del grupo amida de un compuesto de Estructura 50 mediante tratamiento con un agente reductor tal como diborano en THF a temperaturas entre TA y reflujo proporciona los compuestos de Estructura 51.

**Esquema de reacción B**

- 30 Los compuestos de Estructura 54 los cuales son compuestos particulares de Estructura 2 también pueden obtenerse según lo ilustrado en el Esquema de Reacción B. Por tanto, por condensación de una amina de Estructura 52 y un epóxido sustituido una o dos veces de Estructura 53 en un disolvente aprótico polar tal como MeCN en presencia de trifluorometanosulfonato de calcio a temperatura ambiente.



Esquema de reacción C

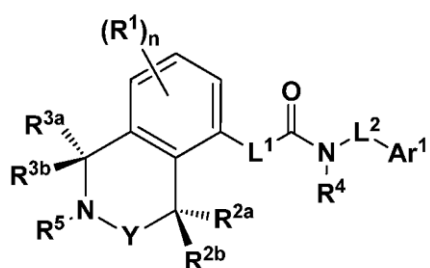
Los compuestos de Estructura 59 los cuales son ejemplos particulares de compuestos de Estructura 2 pueden prepararse alternativamente según lo ilustrado en el Esquema de Reacción C. Una amina de Estructura 52 es alquilada mediante tratamiento con un éster acrílico de Estructura 55 en una reacción típica de adición de Michael en un disolvente tal como MeOH o EtOH o similar a temperaturas entre 0 °C y reflujo, preferentemente a temperatura ambiente. El aminoéster de Estructura 56 puede ser protegido mediante tratamiento con di-*tert*-butil dicarbonato en presencia de una base tal como DIPEA o TEA en un disolvente tal como DCM, AcOEt, dioxano o THF para proporcionar el amino éster N-protegido de Estructura 57. La transformación del amino éster protegido de Estructura 57 en el amino alcohol de Estructura 58 involucra el tratamiento de la amina N-protegida de Estructura 57 con una especie organometálica tal como un halogenuro de alquil magnesio o alquil litio tal como metil litio en un disolvente tal como éter dietílico, THF o dioxano a temperaturas entre -78 °C y temperatura ambiente. La amida protegida de Estructura 58 después se desprotege del Boc mediante tratamiento con un ácido, preferentemente HCl 4M en dioxano o con TFA en DCM para proporcionar la correspondiente amina de Estructura 59.

#### Alquilación, acilación, formación de urea, carbamoiación (evento- escisión de TFA amida) como última etapa

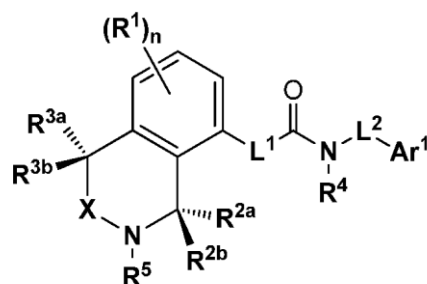
Los Compuestos de Estructura 60a o 60b los cuales representan casos particulares de compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse directamente a partir de los compuestos de Estructura 61a o 61b respectivamente.

Por tanto un compuesto de Estructura 61a o 61b se hace reaccionar en la primera etapa con ya sea:

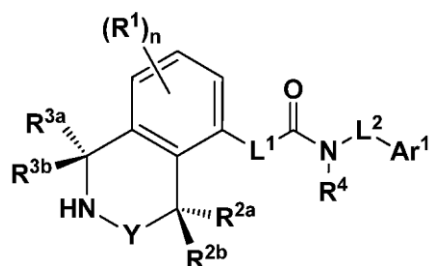
- un equivalente de un aldehído o una cetona del tipo R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>C=O en un disolvente tal como MeOH, EtOH con adición de agua y un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN o similar a temperatura ambiente con o sin la adición de un agente deshidratante tal como ZnCl<sub>2</sub>. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 60a o 60b respectivamente en la que R<sup>5</sup> corresponde a R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>CH.
- un cloruro de acetilo o un cloroformiato del tipo R<sup>10</sup>C(O)Cl en un disolvente tal como DCM o THF o similar con una base tal como TEA o DIPEA a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. O alternativamente un ácido carboxílico del tipo R<sup>10</sup>C(O)OH en un disolvente tal como DMF, DCM o una mezcla de ambos con un reactivo de acoplamiento tal como HATU y similares y una base tal como TEA o DIPEA. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 60a o 60b respectivamente en la que R<sup>5</sup> corresponde a R<sup>10</sup>CO.
- un isocianato del tipo R<sup>24</sup>NCO en la que R<sup>24</sup> representa un grupo alquilo tal como etilo, en un disolvente tal como DCM con una base tal como TEA o DIPEA a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 60a o 60b respectivamente en la que R<sup>5</sup> corresponde a R<sup>10</sup>CO, en la que R<sup>10</sup> representa R<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup>N en la que R<sup>10a</sup> representa R<sup>24</sup> y R<sup>10b</sup> representa H.
- un cloruro de sulfonilo del tipo R<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>Cl en un disolvente tal como DCM con una base tal como TEA o DIPEA se obtiene un compuesto de Estructura 60a o 60b respectivamente con R<sup>5</sup> correspondiente a R<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>.
- un reactivo del tipo R<sup>5</sup>GS en la que GS representa un grupo saliente tal como un átomo de Br o Cl, un metanosulfonato o un grupo trifluorometanosulfonato en un disolvente tal como DMF, MeCN o THF con una base tal como TEA o DIPEA o similar.



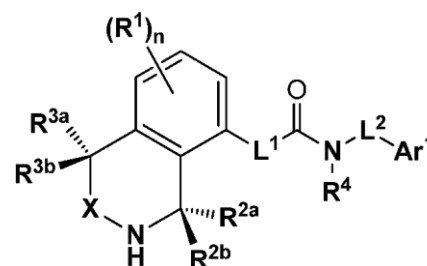
Estructura 60a



Estructura 60b

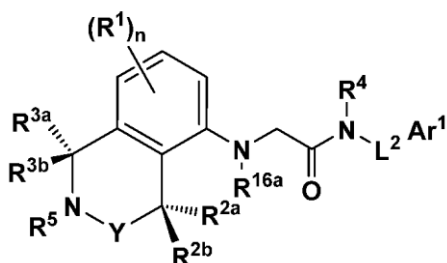


Estructura 61a

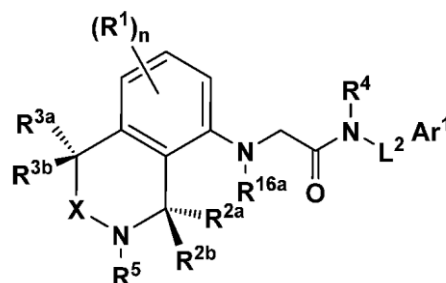


Estructura 61b

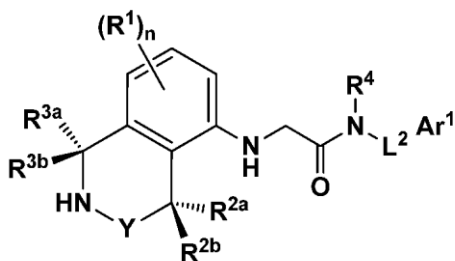
En el caso en que  $R^{16a}$  no es H, los compuestos de Estructura 62a o 62b los cuales son un caso particular de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 63a y 63b respectivamente los cuales son casos particulares de compuestos de Estructura 61a y 61b respectivamente. Siguiendo un procedimiento típico, un compuesto de Estructura 62a o 62b puede obtenerse mediante reacción de un compuesto de Estructura 63a o 63b respectivamente con diversos equivalentes de un aldehído o una cetona del tipo  $R^{13}R^{14}C=O$  en un disolvente tal como MeOH, EtOH con adición de agua y un agente reductor tal como  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$  o similar a temperatura ambiente. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 62a o 62b en la que R es igual a  $R^{16a}$  correspondiendo a  $R^{13}R^{14}CH$ .



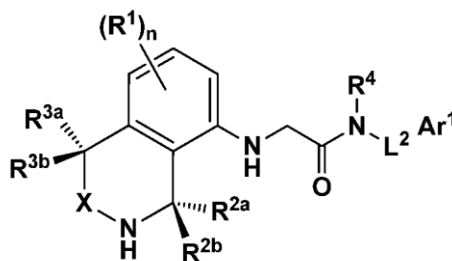
Estructura 62a



Estructura 62b

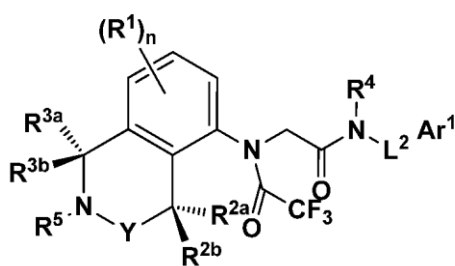


Estructura 63a

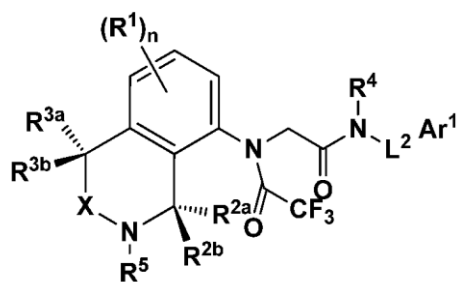


Estructura 63b

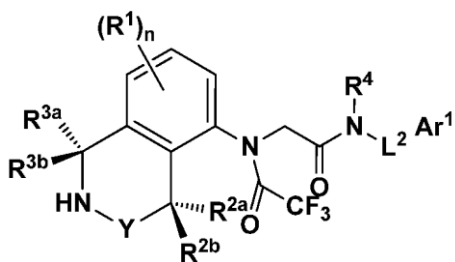
En el caso en que  $R^{16a}$  es igual a H, se puede obtener un compuesto de Estructura 62a o 62b en un procedimiento de dos etapas a partir de un compuesto de Estructura 65a o 65b respectivamente.



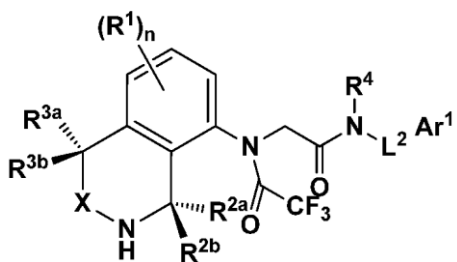
Estructura 64a



Estructura 64b



Estructura 65a



Estructura 65b

Por tanto un compuesto de Estructura 65a o 65b se hace reaccionar en la primera etapa con ya sea:

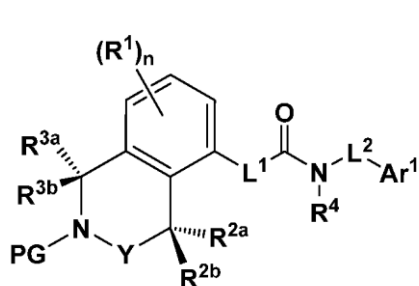
- 5 • un aldehído o una cetona del tipo  $R^{13}R^{14}C=O$  en un disolvente tal como MeOH, EtOH con adición de agua y un agente reductor tal como  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$  o similar a temperatura ambiente, añadiendo o no  $ZnCl_2$  como un agente deshidratante. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 64a o 64b respectivamente en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{13}R^{14}CH$ .
- 10 • un cloruro de acetilo o un cloroformiato del tipo  $R^{10}C(O)Cl$  en un disolvente tal como DCM o THF o similar con una base tal como TEA o DIPEA a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. O alternativamente un ácido carboxílico del tipo  $R^{10}C(O)OH$  en un disolvente tal como DMF, DCM o una mezcla de ambos con un reactivo de acoplamiento tal como HATU y similares y una base tal como TEA o DIPEA. En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 64a o 64b respectivamente en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{10}CO$ .
- 15 • un cloruro de sulfonilo del tipo  $R^{11}SO_2Cl$  en un disolvente tal como DCM con una base tal como TEA o DIPEA se obtiene un compuesto de Estructura 64a o 64b respectivamente con  $R^5$  que corresponde a  $R^{11}SO_2$ .
- un reactivo del tipo  $R^{10a}R^{10b}NC(O)Cl$  en un disolvente tal como DCM con una base tal como TEA o DIPEA o alternativamente un reactivo del tipo  $R^{17}R^{18}NC(O)O(pNO_2Ph)$  preparado in situ a partir de la reacción de un clorhidrato de amina del tipo  $R^{10a}R^{10b}NH HCl$  y 4-nitrofenilcloroformiato en DCM en presencia de una base tal como  $Na_2CO_3$  o  $NaHCO_3$ , un compuesto de Estructura 64a o 64b respectivamente se obtiene con  $R^5$  que corresponde a  $R^{10}CO$  en la que  $R^{10}$  corresponde a  $R^{10a}R^{10b}N$ .
- 20 • un reactivo del tipo  $R^5GS$  en la que GS representa un grupo saliente tal como un átomo de I, Br o Cl, un grupo metanosulfonato o trifluorometanosulfonato y  $R^5$  un residuo de alquilo en un disolvente tal como DMF, tolueno, MeCN o THF con una base tal como TEA o DIPEA o similar.
- 25 • un reactivo del tipo  $R^5GS$  en la que GS representa un grupo saliente tal como un átomo de I, Br o Cl, un grupo metanosulfonato o trifluorometanosulfonato y  $R^5$  un residuo aromático o heteroaromático en un disolvente tal como tolueno, dioxano o DMF, un catalizador de paladio tal como  $Pd_2(dba)_3$  y un ligando tal como DavePhos o similar con una base tal como terc-butóxido de sodio o similar.

En la segunda etapa, el compuesto de Estructura 64a o 64b obtenido de la primera etapa se hace reaccionar en una mezcla de MeOH o EtOH y agua con una base tal como  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$  o similar a temperatura elevada entre 50 y 100 °C para proporcionar un compuesto de Estructura 62a o 62b respectivamente en las que  $R^{16a}$  representa H, siguiendo un procedimiento de desprotección de trifluoroacetamida bien conocido por un experto en la técnica.

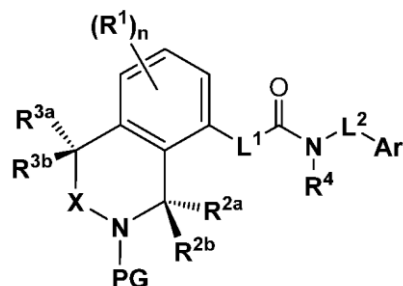
#### Preparación de los compuestos de Estructura 61a y 61b (y compuestos de Estructura 63a y 63b)

Los Compuestos de Estructura 61a y 61b y las sales de los mismos y los compuestos de Estructura 63a y 63b y la sal de los mismos los cuales son casos particulares de compuestos de Estructura 61a y 61b se preparan a partir de los compuestos de Estructura 66a y 66b respectivamente en la que GP representa un grupo Boc o un grupo benciloxicarbonilo. En el caso de que GP represente un grupo Boc, en un experimento típico, un compuesto de Estructura 66a o 66b se diluye en un disolvente tal como DCM y se añade TFA. La mezcla resultante se deja en agitación a una temperatura entre 0 °C y 40 °C. Alternativamente un compuesto de Estructura 66a o 66b se diluye en dioxano, THF o similar y solución de HCl en dioxano, se añade THF o éter para formar un compuesto de Estructura

61a o 61b respectivamente. En el caso de que GP represente un grupo benciloxycarbonilo y  $L^1$  no represente  $-C=C-$ , un compuesto de Estructura 66a o 66b respectivamente se disuelve en EtOAc y se reduce catalíticamente por hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón para proporcionar un compuesto de Estructura 61a o 61b respectivamente siguiendo la condición de reacción de desprotección bien conocida por un experto en la técnica.



Estructura 66a

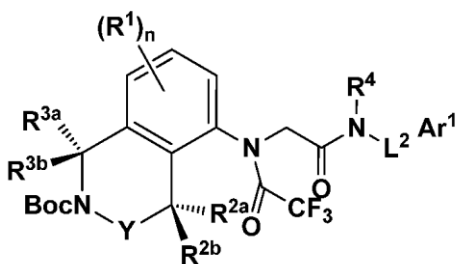


Estructura 66b

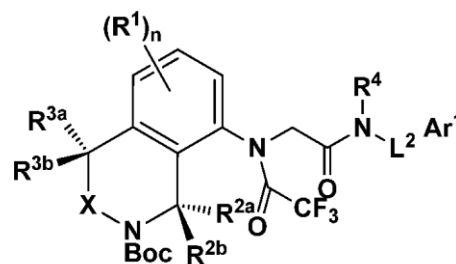
5 Los compuestos de Estructura 66a o 66b pueden ser, aunque no necesariamente, casos especiales de compuestos de fórmula (I) y pueden obtenerse a partir de los compuestos de Estructura 1 en la que  $X = \text{NBoc}$  o  $Y = \text{NBoc}$  respectivamente o  $X = \text{NCbz}$  o  $Y = \text{NCbz}$  respectivamente siguiendo un experimento de acoplamiento de amida descrito para la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de Estructura 1.

#### 10 Preparación de los compuestos de Estructura 65a y 65b

Los compuestos de Estructura 65a y 65b se preparan a partir de los compuestos de Estructura 67a y 67b respectivamente los cuales son un caso particular de compuestos de Estructura 42a y 42b respectivamente siguiendo una reacción típica de desprotección de Boc ya descrita para la preparación de los compuestos de Estructura 61a y 61b respectivamente a partir de los compuestos de Estructura 66a o 66b respectivamente.

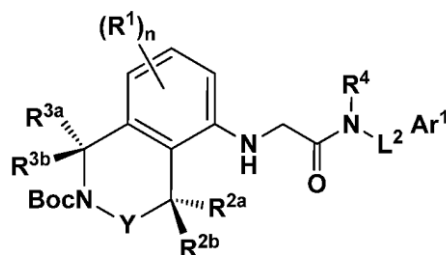


Estructura 67a

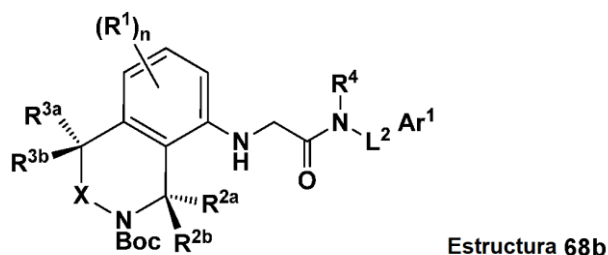


Estructura 67b

15 Los compuestos de Estructura 67a y 67b pueden obtenerse a partir de los compuestos de Estructura 68a o 68b respectivamente. En un experimento típico, muy conocido por un experto en la técnica, un compuesto de Estructura 68a o 68b se disuelve en DCM junto con una base tal como TEA o DIPEA seguido de anhídrido trifluoroacético a 0 °C hasta temperatura ambiente. Los compuestos de Estructura 68a o 68b son casos especiales de compuestos de Estructura 66a y 66b respectivamente y como tales pueden ser, aunque no necesariamente, casos especiales de compuestos de fórmula (I), y pueden obtenerse a partir de los compuestos de Estructura 1 en la que  $X = \text{NBoc}$  o  $Y = \text{NBoc}$  respectivamente siguiendo un experimento de acoplamiento de amida descrito para la preparación de los compuestos de fórmula (I) a partir de los compuestos de Estructura 1.

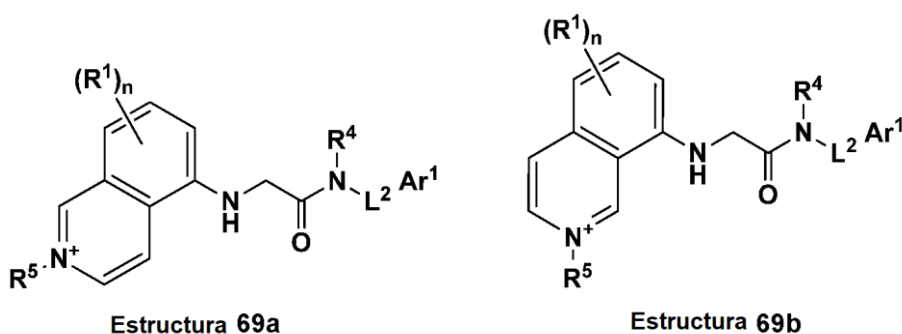


Estructura 68a

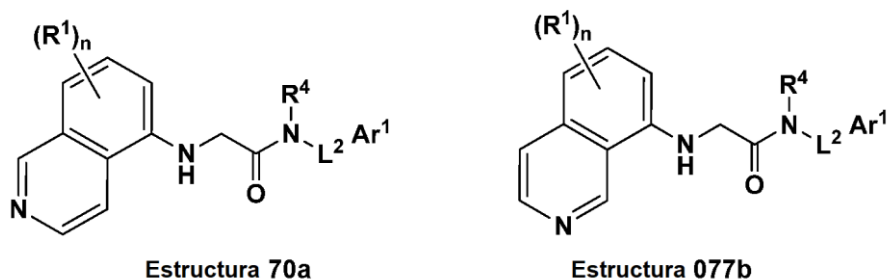


#### Últimas dos etapas: alquilación de quinolina seguido de una reducción

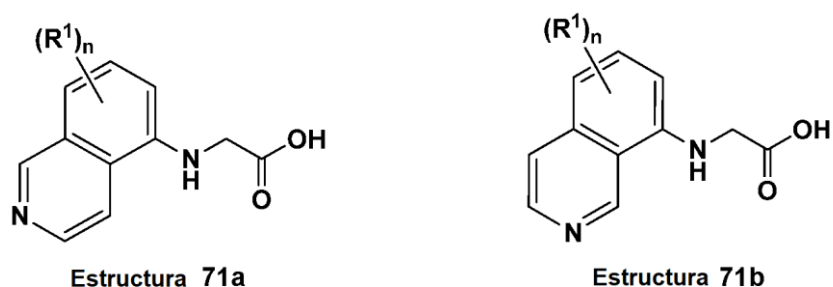
5 Los compuestos de fórmula (I) también pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula 69a y 69b. En un procedimiento típico, se agita un compuesto de Estructura 69a o 69b en MeOH o EtOH con NaBH<sub>4</sub> a temperatura ambiente para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula (I).



10 Los compuestos de Estructura 69a y 69b pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 70a y 70b respectivamente. En dicho procedimiento, los compuestos de Estructura 70a y 70b respectivamente se hacen reaccionar con un reactivo del tipo R<sup>5</sup>GS en la que GS representa un grupo saliente tal como Cl, Br, I, OMs en un disolvente tal como MeCN, dioxano, DMF o similar en presencia de un reactivo del tipo R<sup>5</sup>GS y una base tal como TEA, DIPEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o similar a temperatura ambiente, o una temperatura elevada hasta reflujo.



15 Los compuestos de Estructura 70a y 70b pueden obtenerse a partir de los compuestos de Estructura 71a y 71b mediante reacción con una amina de Estructura 2 usando HATU u otro reactivo de acoplamiento de amida en un disolvente tal como DCM o DMF a temperatura ambiente o 0 °C en presencia de una base tal como TEA o DIPEA.

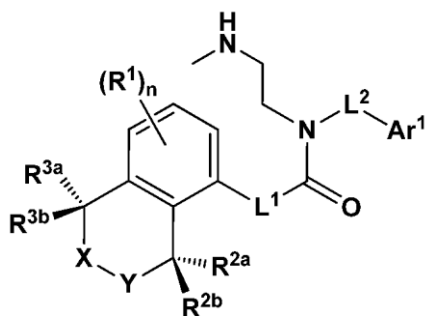


Los compuestos de Estructura 71a y 71b se preparan por reacción de una 5-amino u 8-aminoisquinolina disponible en el mercado respectivamente con ácido glioxílico hidratado en un disolvente tal como MeCN o similar con un agente reductor tal como NaBH<sub>3</sub>CN o similar a temperatura ambiente.

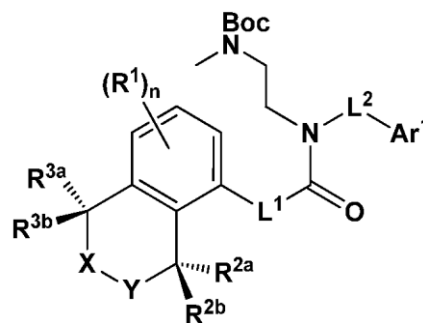


## Casos especiales modificación de cadena lateral

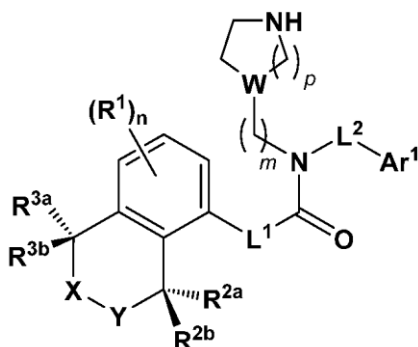
En ciertos casos en particular se puede obtener un compuesto de Estructura 72 el cual es un caso particular de los compuestos de fórmula (I) a partir de un compuesto de Estructura 73 el cual puede ser aunque no necesariamente un caso en particular de compuesto de fórmula (I). En un experimento típico un compuesto de Estructura 73 se disuelve en DCM o dioxano y solución de HCl en dioxano o EtOAc o TFA o similar se añade a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente. Los compuestos de Estructura 73 se preparan de acuerdo con procedimientos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Similarmente se puede obtener un compuesto de Estructura 74 en la que W representa N o CH, m es 0 o 1 y p es 1 o 2 a partir de un compuesto de Estructura 75 en la que W representa N o CH, m es 0 o 1 y p es 1 o 2 el cual puede ser aunque no necesariamente un caso en particular de compuestos de fórmula (I) mediante el mismo procedimiento de reacción.



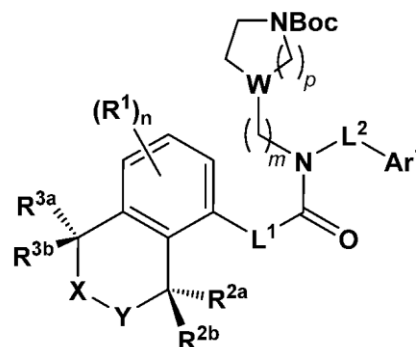
Estructura 72



Estructura 73

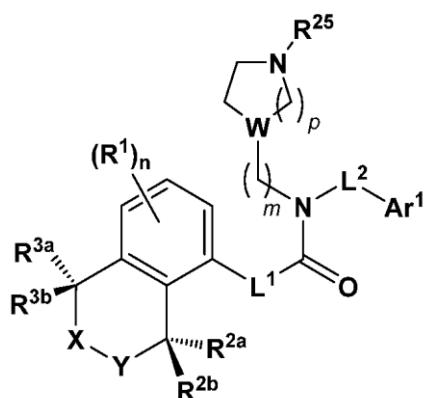


Estructura 74

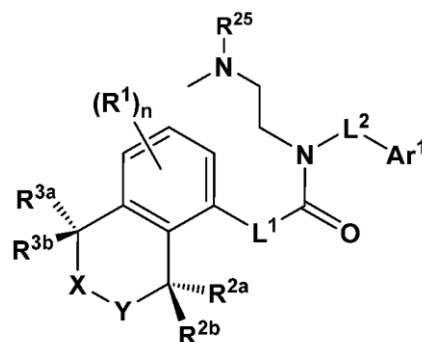


Estructura 75

Los compuestos de Estructura 75 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos para la síntesis de los compuestos de fórmula (I). Finalmente un compuesto de Estructura 76 o un compuesto de Estructura 77 los cuales son casos particulares de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar comenzando a partir de un compuesto de Estructura 74 o un compuesto de Estructura 72 respectivamente mediante un procedimiento de reacción de aminación reductiva típico en la que un compuesto de Estructura 74 se disuelve en MeOH, EtOH o similar y se hace reaccionar con formaldehído (en este caso R<sup>25</sup> representa un grupo metilo), un aldehído o una cetona del tipo R<sup>26</sup>R<sup>27</sup>CO (en este caso R<sup>25</sup> representa R<sup>26</sup>R<sup>27</sup>CH-) y un agente reductor tal como NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN o NaBH(OAc)<sub>3</sub> o similar con o sin la adición de un ácido tal como ácido acético y con o sin la adición de un agente deshidratante tal como ZnCl<sub>2</sub> o tamiz molecular.

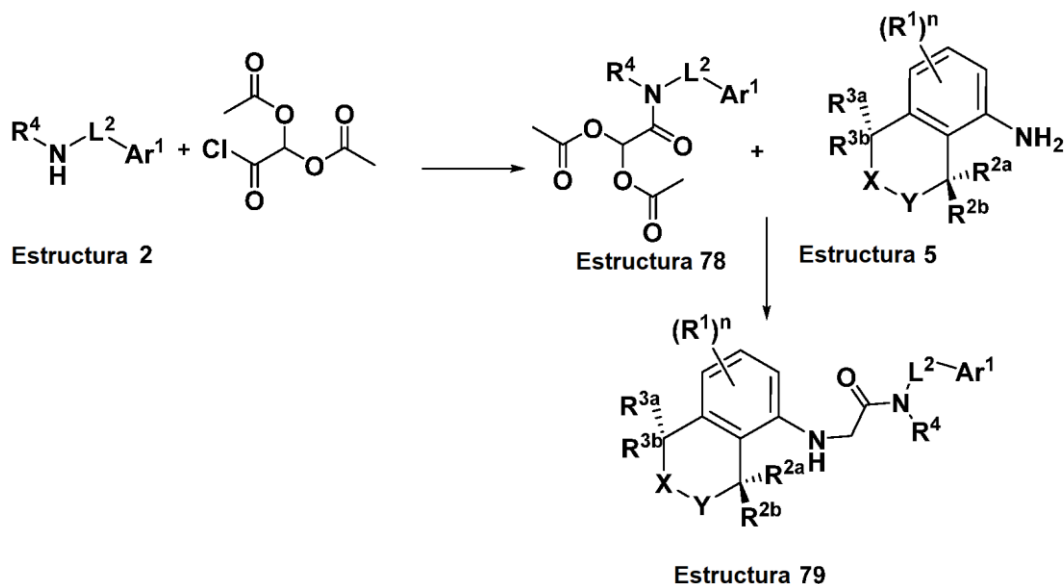


Estructura 76



Estructura 77

## Preparación alternativa de los compuestos de fórmula (I)

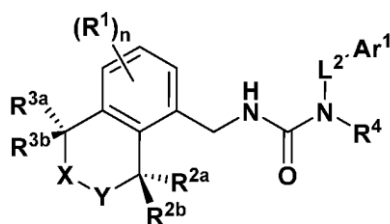


## Esquema de reacción D

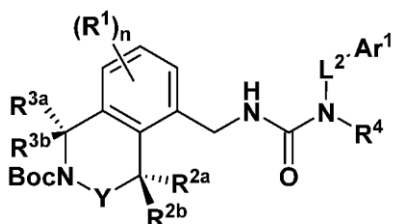
- 5 En un caso en particular en el que  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan H, los compuestos de Estructura 79 que es un caso particular de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse alternativamente según lo ilustrado en el Esquema de Reacción D a partir de los derivados 5- u 8-aminoisquinolina correspondientes por medio de una
- 10 secuencia de dos etapas. Por tanto una amina de Estructura 2 se hace reaccionar con cloruro de diacetoxiacetilo (McCaully, R., J. Patentes de los Estados Unidos de América 3.896.170, 1975) en DCM en presencia de una base tal como  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NEt}_3$  o DIPEA a temperaturas entre  $-10^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente para proporcionar la diacetoxi amida de Estructura 78 como un derivado enmascarado de glioxamida. Este intermediario en bruto de Estructura 78 se condensa con una anilina de Estructura 5 en un disolvente tal como DCM, THF, MeOH o EtOH a temperaturas entre TA y temperatura de reflujo en presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como TFA o AcOH para proporcionar la imina intermedia que es tratada directamente con un agente reductor tal como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  o  $\text{NaBH}_4$  a temperaturas entre  $0^\circ\text{C}$  y reflujo, preferentemente a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de Estructura 70 los cuales son un caso particular de compuestos de fórmula (I).

Caso especial siendo  $\text{L}_1\text{C}(\text{O})\text{N}$  una función de urea

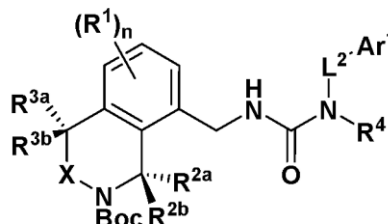
- 20 En un caso en particular los compuestos de Estructura 80 los cuales son casos particulares de compuestos de fórmula (I) se preparan a partir de los compuestos de Estructura 81a u Estructura 81b respectivamente. En un procedimiento típico un compuesto de Estructura 81a u 81b respectivamente se disuelve en DCM o dioxano o una mezcla de ambos y se hace reaccionar con solución de HCl en dioxano o TFA en un procedimiento de reacción de escisión de Boc bien conocido por un experto en la técnica. Esto proporciona un compuesto de Estructura 82a u 82b respectivamente o una sal del mismo.



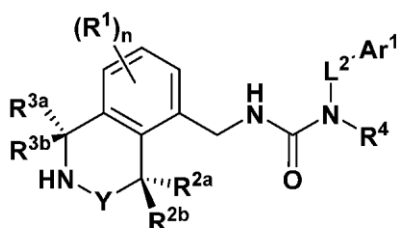
Estructura 80



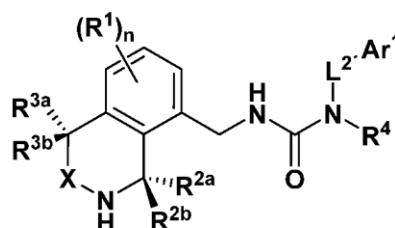
Estructura 81a



Estructura 81b



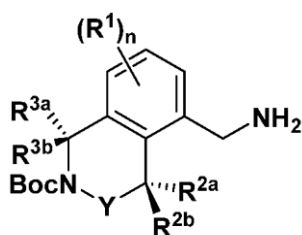
Estructura 82a



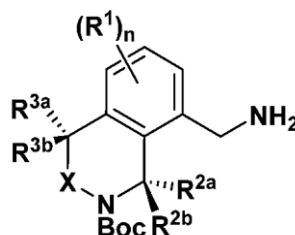
Estructura 82b

5 Después un compuesto de Estructura 82a u 82b respectivamente se hace reaccionar con un equivalente de un aldehído o una cetona del tipo  $R^{13}R^{14}C=O$  en un disolvente tal como MeOH, EtOH y un agente reductor tal como  $NaBH_4$ ,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$  o similar a temperatura ambiente con o sin la adición de un agente deshidratante tal como  $ZnCl_2$ . En este caso se obtiene un compuesto de Estructura 80 respectivamente en la que  $R^5$  corresponde a  $R^{13}R^{14}CH$ .

10 Los Compuestos de Estructura 81a u 81b respectivamente se preparan mediante reacción de un compuesto de Estructura 82a u 82b respectivamente en agua en presencia de carbonildiimidazol a  $0^\circ C$  hasta temperatura ambiente con una amina de Estructura 2.



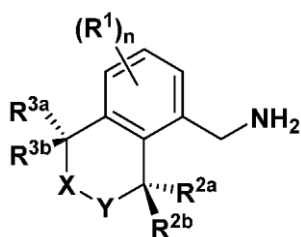
Estructura 83a



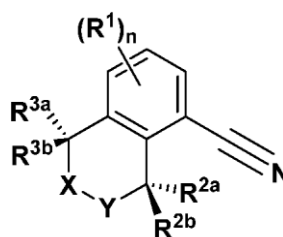
Estructura 83b

Los compuestos de Estructura 83a y 83b están disponibles en el mercado o se preparan de acuerdo con procedimientos bien conocidos por un experto en la técnica.

15 Los compuestos de Estructura 80 también pueden prepararse directamente a partir de los compuestos de Estructura 84 por medio del procedimiento descrito para la síntesis de los compuestos de Estructura 81a y 81b a partir de los compuestos de Estructura 83a y 83b. Los compuestos de Estructura 84 pueden prepararse a partir de los compuestos de Estructura 85 mediante una reducción en la que el procedimiento utiliza  $CoCl_2$  en presencia de  $NaBH_4$  u otro agente reductor en un disolvente tal como metanol a una temperatura entre TA y reflujo.

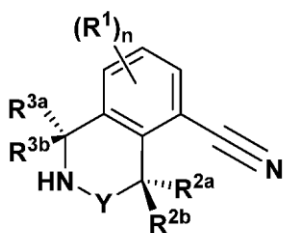


Estructura 84

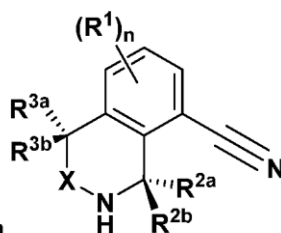


Estructura 85

Los compuestos de Estructura 85 pueden prepararse a partir de un compuesto de Estructura 86a u 86b los cuales están disponibles en el mercado o son fácilmente accesibles por medio de un procedimiento de alquilación bien conocido por un experto en la técnica.



Estructura 86a



Estructura 86b

5

## Parte Experimental

### I. Química

Todas las temperaturas están indicadas en °C. Los materiales de partida disponibles en el mercado se utilizaron como se recibieron sin purificación adicional. A menos que se especifique lo contrario, todas las reacciones se realizaron en un utensilio de vidrio secado en horno en una atmósfera de nitrógeno. Todos los compuestos se purificaron mediante un procedimiento que se describe a continuación: cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice o HPLC preparativa. Los compuestos descritos en la invención se caracterizan por datos de CL-EM (el tiempo de retención  $t_R$  se proporciona en min; se proporciona el peso molecular obtenido a partir del espectro de masas en g/mol) usando las condiciones que se enumeran a continuación. En los casos en los cuales los compuestos de la presente invención aparecen como una mezcla de isómeros conformacionales, particularmente visibles en sus espectros de CL-EM, se proporciona el tiempo de retención del conformero más abundante.

En el caso de que un compuesto de Ejemplo o nombre del Precursor esté precedido con la mención rac- esto significa que este compuesto de Ejemplo o Precursor se obtiene como una mezcla racémica de dos enantiómeros.

#### Condiciones de CL-EM

**Procedimiento CL-A:** serie Agilent 1100 con detección de espectrometría de masas (EM: cuadrúpolo único Finnigan). Columna: Zorbax SB-aq (3,5  $\mu$ m, 4,6 x 50 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,04 % TFA [eluyente B]. Gradiente: 95 % B  $\rightarrow$  5 % B durante 1,5 min (flujo: 4,5 ml/min). Detección: UV/Vis + EM.

**Procedimiento CL-B:** Serie Agilent 1100 con detección de espectrometría de masas (EM: cuadrúpolo único Finnigan). Columna: Waters Atlantis T3 (5  $\mu$ m, 4,6 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,04 % TFA [eluyente B]. Gradiente: 95 % B  $\rightarrow$  5 % B durante 1,5 min (flujo: 4,5 ml/min). Detección: UV/Vis + EM.

**Procedimiento CL-C:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ, DDS: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m 2,1x50 mm de Waters, con termostato en el Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Condiciones: MeCN+0,045 % TFA [eluyente A]; agua + 0,05 % TFA [eluyente B]. Procedimiento: Gradiente: 98 % B  $\rightarrow$  2 % B durante 2,0 min. Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV 214 nm y ELSD, y EM,  $t_R$  se proporciona en min.

**Procedimiento CL-F:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ, DDS: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu$ m 2,1x50 mm de Waters, con termostato en el Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Condiciones: MeCN+0,045 % de ácido fórmico [eluyente A]; agua + 0,05 % de ácido fórmico [eluyente B]. Procedimiento: Gradiente: 98 % B  $\rightarrow$  2 % B durante 2,0 min. Flujo: 1,0 ml/min. Detección: UV 214 nm y ELSD, y EM,  $t_R$  se proporciona en min.

**Procedimiento CL-F1:** Waters Acquity Binary, Solvent Manager, EM: Detector Waters SQ, DDS: Detector Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Columna: ACQUITY UPLC HSS T3 C18 1,8 $\mu$ m 2,1x50 mm de Waters, con termostato en el Acquity UPLC Column Manager a 60 °C. Condiciones: MeCN+0,045 % de ácido fórmico [eluyente A]; agua + 0,05 % de ácido fórmico [eluyente B]. Procedimiento: Gradiente: 98 % B  $\rightarrow$  2 % B durante 2,0 min. Flujo:

40

1,0 ml/min.

Detección: UV 214nm y ELSD, y EM,  $t_R$  se proporciona en min.

- 5 **Procedimientos CL–G y CL–H:** sistema Dionex ultimate 3000, EM: Thermo EMQ EM, DDS: Dionex 3000 Ultimate, ELSD: PolymerLab ELS 2100, Columna: Accucore C18 2,6  $\mu\text{m}$  2,1x50 mm, con termostato en compartimiento de columna TCC–3000 a 40 °C. Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,05 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  + 2 % MeCN [eluyente B]. Procedimiento: Gradiente: 95 % B  $\rightarrow$  5 % B durante 1,2 min (**CL–G**) o 2 min (**CL–H**). Flujo: 1,2 ml/min. Detección: UV 214 nm y ELSD, y EM,  $t_R$  se proporciona en min.

HPCL preparativa con condiciones básicas

- 10 **Procedimiento CL–D:** Columna: Waters XBridge (10  $\mu\text{m}$ , 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (25 % ac.) [eluyente B]; Gradiente véase la **Tabla 1** (flujo: 75 ml/min), el porcentaje de partida del Eluyente A (x) se determina dependiendo de la polaridad del compuesto para purificar. Detección: UV/Vis + EM

**Tabla 1**

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluyente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluyente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

HPCL Preparativa con condiciones ácidas

- 15 **Procedimiento CL–E:** Columna: Waters Atlantis T3 (10  $\mu\text{m}$ , 75 x 30 mm). Condiciones: MeCN [eluyente A]; agua + 0,5 % de ácido fórmico [eluyente B]; Gradiente véase **Tabla 2** (flujo: 75 ml/min), el porcentaje de partida del Eluyente A (x) se determina dependiendo de la polaridad del compuesto para purificar. Detección: UV/Vis + EM

**Tabla 2**

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluyente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluyente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Condiciones de HPCL preparativa y analítica quiral

- 20 **Procedimiento CL–K:** Bomba Binaria, Dionex HPG–3200SD, Automuestreador: Dionex WPS–3000, Compartimiento de columna: Dionex TCC–3200, Detector de diodos en serie: Dionex DDS–3000, Desgasificador: Dionex SRD–3400, Columna: ChiralPak AD–H 250 x 4,6 mm ID, 5  $\mu\text{m}$ . Condiciones: Isocráticas, Eluyente (heptano / EtOH / DIPEA 80:20:0,5); flujo: 0,8 ml/min. Detección: UV/Vis

- 25 **Procedimiento CL–L:** Bomba Binaria, Dionex HPG–3200SD, Automuestreador: Dionex WPS–3000, Compartimiento de columna: Dionex TCC–3200, Detector de diodos en serie: Dionex DDS–3000, Desgasificador: Dionex SRD–3400, Columna: Columna: ChiralPak IA–H 250 x 20 mm ID, 5  $\mu\text{m}$ . Condiciones: Isocráticas, Eluyente (EtOH / MeCN / DIPEA 90:10:0,1); flujo: 1 ml/min. Detección: UV/Vis

Abreviaturas (como se han utilizado anteriormente y en los sucesivo en el presente documento):

- |          |   |
|----------|---|
| AcOH     | ácido acético   |
| ac.      | acuoso  |
| 30 Ar    | argón   |
| BINAP    | 2,2'–bis(difenilfosfino)–1,1'–binaftilo racémico            |
| BSA      | albúmina sérica bovina                                      |
| DABCO    | 1,4–diazabicyclo[2,2,2]octano                               |
| DCC      | N,N'–diciclohexilcarbodiimida                               |
| 35 DCE   | 1,2–dicloroetano  |
| DCM      | diclorometano   |
| desion.  | desionizada   |
| DIPEA    | diisopropil–etilamina, base de Hünig, etil–diisopropilamina |
| dioxano  | 1,4–dioxano   |
| 40 DMAP  | 4–dimetilaminopiridina                                      |
| DMF      | dimetilformamida  |
| DMSO     | sulfóxido de dimetilo                                       |
| eq.      | equivalente o equivalentes                                  |
| Éter     | éter dietílico  |
| 45 EtOAc | acetato de etilo  |

	EtOH	etanol
	g	gramo o gramos
	h	hora u horas
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
5	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HV	condiciones de alto vacío
	CL-EM	cromatografía líquida – espectrometría de masas
	MeCN	acetonitrilo
	Mel	yoduro de metilo
10	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
	mL	mililitro(s)
	mmol	milimole(s)
	min	minuto(s)
15	N	normalidad de una solución
	EM	espectroscopia de masas
	NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro de sodio
	NaOAc	acetato de sodio
	RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
20	OAc	acetato
	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)
	prep.	preparativa
	rac	racémico
	TA	temperatura ambiente
25	s	segundo(s)
	sat.	saturado
	sol.	solución
	T	temperatura
	TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
30	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido del ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
35	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

**Ejemplo 1:****N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida**

A una solución de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acético **Precursor A1** (44 mg, 0,143 mmol), *N*-bencil-*N,N*-dimetiletan-1,2-diamina **Amina 7** (30,7 mg, 0,172 mmol) y HATU (55 mg, 0,145 mmol) en 1 ml de DCM enfriado hasta 0 °C se le añade DIPEA (22,7 mg, 0,145 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade agua y la fase orgánica resultante se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-C: t<sub>R</sub> = 0,55 min; [M+H]<sup>+</sup> = 406,4; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), 60:40 mezcla de dos rotámeros, δ: 7,38 (m, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 4,69 (s, 0,8 H), 4,55 (s, 1,2 H), 3,75 (m, 2,8 H), 3,63 (s, 1,2 H), 3,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 1,2 H), 3,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 0,8 H), 2,88 (m, 0,8 H), 2,83 (m, 2 H), 2,68 (m, 1,2 H), 2,53 (t, *J* = 6,9 Hz, 1,2 H), 2,44 (m, 2 H), 2,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 0,8 H), 2,27 (m, 3,6 H), 2,19 (s, 2,4 H), 0,99 (m, 1 H), 0,59 (m, 2 H), 0,20 (m, 2 H)

Los **Ejemplos 2-7** enumerados en la **Tabla 3** se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** usando el correspondiente **Precursor** y **Amina** respectivamente.

**Tabla 3: Ejemplos 2-7**

Ejemplo	Compuesto	t <sub>R</sub> [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
2	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenilacetamida	0,58	420,4
3	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,56	432,4

(continuación)

Ejemplo	Compuesto	t <sub>R</sub> [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
4	rac-N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida	0,58	446,4
5	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,56	475,4
6	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,63	474,4
7	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,65	500,4

**Ejemplo 8:****Éster terc-butílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

- 5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-(carboximetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor B1** (1,4 g, 4,57 mmol), *N*-bencil-*N,N*-dimetiletan-1,2-diamina **Amina 7** (0,81 g, 4,57 mmol) y HATU (2,09 g, 5,49 mmol) en 15 ml de DCM enfriado hasta 0 °C se le añade DIPEA (1,18 g, 9,14 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade agua y la fase orgánica resultante se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y evapora a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc 100 % después EtOAc/MeOH 80:20) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 467,1

Los **Ejemplos 9 – 65, 90, 211–251, 295–308 y 315** enumerados en la **Tabla 4** se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 8** usando el correspondiente **Precursor** y **Amina** respectivamente.

Tabla 4: Ejemplos 9 – 65, 90, 211–251, 295–308 / 315

Ejemplo	Compuesto	t <sub>R</sub> [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
9	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido 5-({(bencil-(3-metil-butil)-carbamoil)-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,44	466,4
10	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido 5-({(1-metil-piperidin-3-il)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,01	561,5
11	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido rac-5-({(1-metil-piperidin-3-il)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,03	561,5
12	N-Bencil-N-(3-metil-butil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	1,24	422,4
13	N-Bencil-N-(3-dimetilamino-propil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,74	437,4
14	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(3-metil-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,78	437,5
15	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-metil-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,77	437,4
16	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(4-metil-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,78	437,4
17	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-fenil-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,76	437,4
18	N-(3-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,78	457,4
19	N-(4-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,8	457,4
20	N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,77	457,4
21	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,74	441,4
22	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(4-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,75	441,4
23	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,73	441,4
24	N-Bencil-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,75	449,4
25	N-Bencil-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida	0,95	443,4
26	N-Bencil-N-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,71	446,4
27	N-Bencil-N-(2-dietilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,76	451,4
28	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-metoxi-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,76	453,4
29	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(3-metoxi-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,74	453,4



(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Compuesto</b>	<b>t<sub>R</sub> [min] (CL-C)</b>	<b>Datos de EIM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>30</b>	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(4-metoxi-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,73	453,4
<b>31</b>	N-Bencil-N-[2-(butil-metil-amino-etil)]-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,81	465,5
<b>32</b>	rac-N-Bencil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,76	463,4
<b>33</b>	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,82	491,4
<b>34</b>	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,83	491,4
<b>35</b>	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,81	491,4
<b>36</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenetil-acetamida	0,61	435,4
<b>37</b>	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida	0,59	435,5
<b>38</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-acetamida	0,58	439,4
<b>39</b>	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,54	456,4
<b>40</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-0-tolil-etil)-acetamida	0,65	449,5
<b>41</b>	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,59	447,4
<b>42</b>	rac-N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida	0,61	461,5
<b>43</b>	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,63	481,4
<b>44</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-fluoro-bencil)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,6	465,4
<b>45</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(E)-2-metil-3-fenil-alil)-acetamida	0,69	461,5

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Compuesto</b>	<b>t<sub>R</sub> [min] (CL-C)</b>	<b>Datos de EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>46</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,61	490,4
<b>47</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,59	490,4
<b>48</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-metil-butil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	1,09	488,4
<b>49</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-fenil-acetamida	0,65	475,5
<b>50</b>	N-(2-Cloro-4-fluoro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,65	499,4
<b>51</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,4-difluoro-bencil)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,62	483,4
<b>52</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-(3-fenilpropil)-acetamida	0,70	489,5
<b>53</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-((E)-3-fenil-alil)-acetamida	0,68	487,5
<b>54</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,68	507,4
<b>55</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida	0,71	503,4
<b>56</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(4-trifluorometilfenil)-etil]-acetamida	0,71	503,4
<b>57</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(2-trifluorometilfenil)-etil]-acetamida	0,70	503,5
<b>58</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[1-(2-trifluorometilfenil)-etil]-acetamida	0,68	503,4
<b>59</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,58	495,5
<b>60</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dietilamino-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,68	517,4

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Compuesto</b>	<b>t<sub>R</sub> [min] (CL-C)</b>	<b>Datos de EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>61</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-((E)-2-metil-3-fenil-ail)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)-etil]-acetamida	0,72	501,4
<b>62</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,67	515,4
<b>63</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,82	529,4
<b>64</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,66	531,5
<b>65</b>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido rac-3-(bencil-[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-amino)-pirrolidina-1-carboxílico	0,96	519,5
<b>90</b>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-(((2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometilbencil)-carbamoil)-metil)-amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,08	563,5
<b>211</b>	rac-2-((2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida	0,68	503,1
<b>212</b>	rac-2-((2-(Ciclopropilmetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida	0,67	503,4
<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Nombre del ejemplo</b>	<b>t<sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario</b>	<b>Datos de EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>213</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,53	529,4
<b>214</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,53	529,4
<b>215</b>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido {2-[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil]-amino]-etil}-metil-carbámico	0,86	576,4
<b>216</b>	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{2-[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-2-trifluorometilbencil]-amino]-etil}-piperazina-1-carboxílico	0,69	630,4
<b>217</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,52	529,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
218	N-(2-Azepan-1-il-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,54	543,4
219	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dilisopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,55	545,4
220	N-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,54	515,4
221	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometoxibencil)-acetamida	0,53	505,3
222	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,75	516,4
223	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,74	506,3
224	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-acetamida	0,89	514,3
225	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metoxi-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,81	476,4
226	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[1,4]dioxan-2-imetil-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,79	518,3
227	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxibencil)-acetamida	0,52	505,4
228	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-trifluorometoxibencil)-acetamida	0,54	505,3
229	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metanosulfonil-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,71	524,3
230	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metanosulfonilamino-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,71	539,3
231	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(etil-metil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,5	503,4

(continuación)

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Nombre del ejemplo</b>	<b><math>t_R</math> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario</b>	<b>Datos de EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>232</b>	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido {2-[(2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil)-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-etil-carbámico	0,97	589,4
<b>233</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-sulfamoi-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,68	525,3
<b>234</b>	N-(2-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,47	499,2
<b>235</b>	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido (2-[(2-bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-amino)-etil)-metil-carbámico	0,91	585,3
<b>236</b>	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,41	500,3
<b>237</b>	N-(3-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,48	499,2
<b>238</b>	N-(4-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,49	499,3
<b>239</b>	N-(3-Bromo-piridin-4-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,37	500,2
<b>240</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,74	476,4
<b>241</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,77	490,4
<b>242</b>	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,83	530,3
<b>243</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,85	516,4
<b>244</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	521,4
<b>245</b>	N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	515,4

(continuación)

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Nombre del ejemplo</b>	<b>t<sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario</b>	<b>Datos de EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>246</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(metil-prop-2-inil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,58	513,4
<b>247</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-tiazol-5-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,76	515,3
<b>248</b>	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-acetamida	0,59	531,3
<b>249</b>	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-acetamida	0,47	532,4
<b>250</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-isoxazol-5-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,77 (CL-A)	489,21
<b>251</b>	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida	0,64	457,3
<b>295</b>	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,56	523,3
<b>296</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,59	557,3
<b>297</b>	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido {2-[2-(2-Metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetil}-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil]-metil-carbámico	0,91	579,4
<b>298</b>	N-(3,3-Dimetil-butil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,73	453,4
<b>299</b>	N-(2-Hidroxi-3-metoxi-propil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,70	510,3
<b>300</b>	N-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-[2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,49	570,3
<b>301</b>	N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,73	494,3
<b>302</b>	N-[2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-etil]-2-[2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	525,3

(continuación)

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Nombre del ejemplo</b>	<b>t<sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario</b>	<b>Datos de EM m/z [M+H]<sup>+</sup></b>
<b>303</b>	2-[2-(2-Metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,75	506,3
<b>304</b>	N-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,76	508,4
<b>305</b>	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,44	536,3
<b>306</b>	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,37	460,3
<b>307</b>	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,6	461,3
<b>308</b>	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-prop-2-inil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,49	473,3
<b>315</b>	2-(2-Ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,74	503,3

## Ejemplos 211a

**(S)-o (R)-2-((2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamida**

5 CL-K:  $t_R = 6,95$  min,  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz, DMSO, 2:1 mezcla de rotámeros)  $\delta$ : 7,76 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,99 (m, 0,66 H), 6,90 (t,  $J = 7,8$  Hz, 0,33 H), 6,42 (m, 1,66 H), 6,20 (m, 0,33 H), 4,96 (m, 1 H), 4,89 (s, 0,66 H), 4,79 (s, 1,33 H), 4,19 (m, 1,33 H), 3,86 (m, 1,66 H), 3,50 (m, 1,33 H), 3,41 (t,  $J = 6,7$  Hz, 0,66 H), 3,03 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 2,23–2,49 (m, 5 H), 2,16 (m, 6 H), 1,21 (m, 3 H), 0,87 (m, 1 H), 0,47 (dd,  $J_1 = 1,7$  Hz,  $J_2 = 8,0$  Hz, 2 H), 0,10 (m, 2 H),

## y Ejemplo 211b

**(R)-o (S)-2-((2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamida**

10 CL-K:  $t_R = 9,01$  min; se obtienen usando condiciones de HPLC prep. quiral (CL-K) para el **Ejemplo 211** racémico.

**Precursor A1****Ácido 2-(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acético**

15 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acético **Precursor A2** (0,34 g, 1,13 mmol) en 8 ml DCM se le añade TFA (0,97 ml, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 24 h y se diluye con 1 ml de tolueno. Los disolventes se evaporan a presión reducida para proporcionar 0,276 g (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza sin purificación adicional.

20 CL-A:  $t_R = 0,48$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246,12$

**Precursor A2****Éster *terc*-butílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acético**

25 Una solución de bromuro de 5-*terc*-butoxicarbonilmetil-2-ciclopropilmetil-isoquinolinio **Precursor A3** (450 mg, 1,19 mmol) en 5 ml de MeOH y 0,5 ml de agua desion. enfriada hasta 0 °C se trata en porciones con  $\text{NaBH}_4$  (60 mg, 1,59 mmol) durante 15 min. La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 h y a TA durante 1 h. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre 20 ml de DCM y 20 ml de  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. La fase acuosa se extrae dos veces con 10 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporan a presión reducida. El residuo se seca en HV durante toda la noche para proporcionar 344 mg (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. CL-A:  $t_R = 0,69$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302,21$

**Precursor A3****Bromuro de 5-*terc*-Butoxicarbonilmetil-2-ciclopropilmetil-isoquinolinio**

35 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido isoquinolin-5-il-acético [Bioorg. and Med. Chem. Letters, 2011, 21, 1838–1843] (0,313 g, 1,29 mmol) en 2 ml de MeCN se le añade bromometil-ciclopropano (0,21 g, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 8 h. La mezcla se deja enfriar hasta TA y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo oleoso se tritura con 5 ml de éter. El sólido resultante se filtra sobre un embudo sinterizado y después se lava con éter y se seca en HV. Esto proporciona 0,457 g (94 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-A:  $t_R = 0,69$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297,98$

**Precursor B1****Éster *terc*-butílico del ácido 5-(carboximetil-amino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico**

40 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor D1** (6,9 g, 20,8 mmol) en 150 ml de THF se le añade sol. ac. de LiOH 1M (125 ml, 125 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 2 h y se acidifica con sol. ac. de HCl 2N hasta pH=4. La fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y evapora a presión reducida para proporcionar 5,6 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco el cual se utiliza sin purificación adicional.

45 CL-B:  $t_R = 0,78$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467,1$ ;  $\text{RMN-}^1\text{H}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 11,52–13,03 (sa, 1 H), 6,98 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,43 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,25 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 4,42 (sa, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,59 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 2,47 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H).

50 **Precursor B2 ácido (2-Propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético** CL-B:  $t_R = 0,55$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263,2$ , **Precursor B8 éster *terc*-butílico del ácido 5-(carboximetil-amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-**



**1H-isoquinolin-2-carboxílico** CL-A:  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+ = 335,2$  y **Precursor B18** ácido **rac-[2-((1S\*,2S\*)-2-Fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético** CL-A:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 293,2$  se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor B1** a partir del **Precursor C2**, **Precursor C8** y **Precursor C18** respectivamente.

### 5 Precursor B3

#### Ácido (2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

##### a) Bromuro de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolinio

5-Aminoisoquinolina (6 g, 41,6 mmol) se suspende en 30 ml de MeCN y se añade bromometilciclopropano (5,6 g, 41,6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 85 °C durante 2,5 h y después se agita a TA durante toda la noche. Después, se añade bromometilciclopropano (1 g, 7,4 mmol) y la mezcla se calienta a 85 °C durante 5 h. La mezcla se deja enfriar hasta TA y el sólido resultante se filtra sobre un embudo sinterizado y después se lava con éter y se seca en HV. Esto proporciona 10,58 g (91 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,49$  min;  $[M]^+ = 199,2$  (Masa de catión)

##### 15 b) 2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamina

A una solución de bromuro de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolinio (500 mg, 1,79 mmol) en una mezcla de 30 ml de MeOH y 2 ml de agua enfriada hasta 0 °C se le añade en porciones  $\text{NaBH}_4$  (339 mg, 8,95 mmol) durante 10 min. La mezcla resultante se deja en agitación a 0 °C durante 1 h y después a TA durante toda la noche. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre DCM y sol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  sat. La capa ac. resultante se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y evaporan a presión reducida. Esto proporciona 316 mg (100 %) del compuesto del subtítulo en forma de una goma de color rojo que se utiliza sin purificación adicional.

CL-A:  $t_R = 0,36$  min;  $[M+H]^+ = 203,2$

25 c) Una solución de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamina (300 mg, 1,48 mmol) en 15 ml de MeOH se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añaden ácido glioxílico monohidratado (320 mg, 3,48 mmol), TEA (299 mg, 2,97 mmol) seguido de  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (103 mg, 1,63 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 0 °C durante 30 min después a TA durante 4 h. Se añade lentamente agua y los volátiles se retiran a presión reducida. El sólido en bruto se suspende en acetona, se somete a ultrasonidos, se tritura y después se filtra sobre un embudo sinterizado. El filtrado de acetona se evapora a presión reducida y se seca en HV para proporcionar 405 mg (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza sin purificación adicional.

30 CL-A:  $t_R = 0,50$  min;  $[M+H]^+ = 261,3$

Alternativamente a las etapas b) y c):

35 d) A una solución de bromuro de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolinio (35 g, 0,125 mol) y ácido glioxílico monohidratado (13,8 g, 0,15 mol) en 500 ml de MeOH en una autoclave se le añade catalizador de Pearlman (3,34 g, 6,27 mmol). La mezcla resultante se pone bajo 10 bar (0,1 MPa) de  $\text{H}_2$  y se deja en agitación a TA durante toda la noche. La mezcla en bruto de disolvente se filtra y el líquido filtrado se aclara con MeOH. La fase orgánica se evapora a presión reducida. El residuo se recrystaliza a partir de TBME para proporcionar 32 g (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. **Precursor B20** ácido ((2-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético, CL-A:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 265,4$  se prepara aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor B3** usando bromuro de 2-metoxietilo siguiendo los Etapas a) para proporcionar bromuro de 5-amino-2-(2-metoxietil) isoquinolin-2-ilo CL-A:  $t_R = 0,44$  min;  $[M]^+ = 203,3$  (Masa de catión) y después la etapa d). **Precursor B21** ácido ((2-Propargil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético, CL-A:  $t_R = 0,45$  min;  $[M+H]^+ = 245,2$  se prepara aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor B3** usando bromuro de propargilo siguiendo los Etapas a) para proporcionar bromuro de 5-amino-2-(prop-2-in-1-il)isoquinolin-2-ilo CL-A:  $t_R = 0,41$  min;  $[M]^+ = 183,2$  (Masa de catión) después la etapa b) para proporcionar 2-(prop-2-in-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina CL-A:  $t_R = 0,28$  min;  $[M+H]^+ = 187,3$  y después la etapa c).

### Precursor B24

#### 50 Ácido (2-Ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

A una solución de clorhidrato de 5-amino-2-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona **Precursor C24** (92mg, 0,425 mmol) en 3 ml de MeOH se le añade ácido glioxílico (12,6 mg, 0,17 mmol),  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (32,1 mg, 0,51 mmol), AcOH (102 mg, 1,7 mmol) y NaOAc (70 mg, 0,851 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después se añade ácido glioxílico (12,6 mg, 0,17 mmol) cada 2 horas, tres veces. Después se añade agua y los volátiles se retiran a presión reducida. El residuo en bruto (120 mg) se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 275,2$

### Precursor B10

**Ácido rac-2-((2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético**a) *rac-2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidroisoquinolin-5-amina*

A una solución del bromuro de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolinio mencionado anteriormente (500 mg, 2,38 mmol) en 5 ml de THF enfriado hasta 0 °C se le añade sol. de MeMgCl 3M en THF (1,5 ml, 4,5 mmol). La solución marrón resultante se deja calentar hasta TA y se agita a esta temperatura durante 2 h. Después, la solución se vierte sobre sol. ac. de NH<sub>4</sub>Cl sat. y la fase ac. resultante se extrae tres veces con éter. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retira a presión reducida. Esto proporciona 410 mg (80 %) de un aceite de color naranja en bruto el cual se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 215,1$

b) *rac-2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina*

Una solución de la *rac-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2-dihidroisoquinolin-5-amina* antes mencionada (410 mg, 1,53 mmol) en 6 ml de MeOH se enfría hasta 0 °C y se añade NaBH<sub>4</sub> (64 mg, 1,68 mmol). La suspensión resultante se deja en agitación a 0 °C durante 30 min. Los disolventes se retiran a presión reducida y el residuo se reparte entre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y DCM. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente es eliminado a presión reducida. Esto proporciona cuantitativamente 354 mg del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color marrón claro el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+ = 217,1$

c) Una solución de *rac-2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina* (354 mg, 1,46 mmol) en 10 ml de MeOH se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añaden ácido glioxílico monohidratado (268 mg, 2,91 mmol), TEA (295 mg, 2,91 mmol) seguido de NaBH<sub>3</sub>CN (229 mg, 3,64 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 0 °C durante 1 h después a TA durante 2 h. Se añade agua lentamente y los volátiles se retiran a presión reducida. El sólido en bruto se suspende en acetona, se somete a ultrasonidos y se tritura y después se filtra sobre un embudo sinterizado. La evaporación de la solución de acetona proporciona 554 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza sin purificación adicional.

CL-A:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 275,1$

**Precursor B11****Ácido rac-2-((2-(Ciclopropilmetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético**a) *rac-2-(ciclopropilmetil)-3-metil-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*

A una solución de *rac-3-metil-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina* (624 mg, 3,18 mmol) en 8 ml de DCM se añaden carboxaldehído de ciclopropano (245 mg, 3,5 mmol) y DIPEA (617 mg, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 1 h. Después se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1011 mg, 4,77 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se diluye con agua y DCM. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evapora a presión reducida para proporcionar 708 mg (90 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 247,1$

b) *rac-2-(Ciclopropilmetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina*

A una solución desgasificada de *rac-2-(ciclopropilmetil)-3-metil-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina* (705 mg, 2,66 mmol) en 50 ml de MeOH se le añade mezcla de Pd/C 10 % (70 mg, 0,066 mmol) y la suspensión bien agitada se coloca bajo una presión atmosférica de H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla se filtra sobre Celite y se lava tres veces con MeOH. El disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/MeOH 100:0 hasta 90:10) proporciona 483 mg (84 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,42$  min;  $[M+H]^+ = 217,3$

c) Una solución de *rac-2-(ciclopropilmetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina* (483 mg, 1,92 mmol) en 10 ml de MeOH se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añaden ácido glioxílico monohidratado (353 mg, 3,84 mmol), TEA (389 mg, 3,84 mmol) seguido de NaBH<sub>3</sub>CN (302 mg, 4,8 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 0 °C durante 30 min después a TA durante 2,5 h. Se añade agua lentamente y los volátiles se retiran a presión reducida. El sólido en bruto se suspende en acetona, se somete a ultrasonidos y se tritura y después se filtra sobre un embudo sinterizado. El líquido filtrado de acetona se evapora a presión reducida para proporcionar 410 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo el cual se utiliza sin purificación adicional.

CL-A:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 275,2$

**Precursor B19****Ácido ((2-(Ciclopropilmetil)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético**a) *2-(Ciclopropilmetil)-5-nitro-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina*

A una solución de clorhidrato de 7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5-nitroisoquinolina (300 mg, 1,06 mmol) en 3 ml de DCM a TA se añaden ciclopropancarboxaldehído (0,095 ml, 1,27 mmol) y DIPEA (0,273 ml, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1 h después se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (337 mg, 1,59 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación durante 2 h a TA y se diluye con agua y DCM. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evapora a presión reducida para proporcionar cuantitativamente 331 mg del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.  
CL-A:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 301,5$

b) 2-(Ciclopropilmetil)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina

A una solución desgasificada de 2-(ciclopropilmetil)-5-nitro-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (319 mg, 1,06 mmol) en 30 ml de MeOH se le añade mezcla de Pd/C al 10 % (32 mg) y la suspensión bien agitada se coloca a presión atmosférica de H<sub>2</sub> durante 5 h. La mezcla se filtra sobre Celite y se lava tres veces con MeOH. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar cuantitativamente 289 mg del compuesto del subtítulo en bruto en forma de un sólido de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.  
CL-A:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 217,2$

c) Una solución de 2-(ciclopropilmetil)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-amina (285 mg, 0,84 mmol) en 5 ml de MeOH se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añaden ácido glioxílico monohidratado (332 mg, 3,61 mmol), TEA (171 mg, 1,69 mmol) seguido de NaBH<sub>3</sub>CN (151 mg, 2,4 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 0 °C durante 30 min después a TA durante 2 h. Se añaden ácido glioxílico monohidratado (100 mg) y NaBH<sub>3</sub>CN (30 mg) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 4 h. Se añade ácido glioxílico monohidratado (50 mg) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. Se añade agua lentamente y los volátiles se retiran a presión reducida. El sólido en bruto se suspende en acetona, se somete a ultrasonidos y se tritura y después se filtra sobre un embudo sinterizado. El líquido filtrado de acetona se evapora a presión reducida para proporcionar 664 mg del compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color naranja el cual se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.  
CL-A:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 329,3$

### Precursor B25

#### Ácido (2-((Benciloxi)carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il) aminoacético

A una solución de éster bencilico del ácido 5-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico [*J. Med. Chem.* **1990**, 33(2), 596-600] (517 mg, 1,1 mmol) en 5 ml de MeOH enfriada hasta 0 °C se le añade ácido glioxílico 50 % en sol. de agua (0,151 ml, 1,1 mmol) después NaBH<sub>3</sub>CN (104 mg, 1,65 mmol) y la mezcla de reacción resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Después se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,81$  min;  $[M+H]^+ = 381,1$

### Precursor D1

#### Éster terc-butílico del ácido 5-(Etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (6 g, 0,0242 mol) en 60 ml de MeCN se le añade DIPEA (3,07 g, 24,2 mmol). La mezcla se agita durante 10 min a TA y después se le añade etilbromoacetato (4,04 g, 24,2 mmol). La reacción se agita durante 6 h a reflujo. Después del enfriamiento, la mezcla se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/heptano de 5:95 a 40:60) proporciona 6,9 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro.

CL-B:  $t_R = 0,96$  min;  $[M+H]^+ = 335,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,12 (d,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 6,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 6,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,28 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,74 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 2,62 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

### Precursor C8

Éster terc-butílico del ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico CL-A:  $t_R = 1,00$  min;  $[M+H]^+ = 363,2$  se prepara aplicando el procedimiento descrito para el Precursor D1 a partir del éster terc-butílico del ácido 5-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina -2(1H)-carboxílico disponible en el mercado.

### Precursor C2

#### Éster etílico del ácido (2-Propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

a) 1-(5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ona

A una solución de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina [*J. Med. Chem.*, **2012**, 55(17), 7746 – 7758] (8,4 g, 39,4 mmol) en 250 ml de DCM se le añade TEA (3,98 g, 39,4 mmol). La solución resultante se deja en agitación durante 10 min a TA. Se añade por goteo cloruro de propionilo (3,62 g, 39,4 mmol) y la solución resultante se

5 deja en agitación a TA durante 1,5 h. Después, la mezcla se vierte en agua. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc/heptano/DCM 1:5:5) proporciona 7,15 g (68 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color naranja claro.

10 CL-B:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 267,9$

b) Una mezcla de 1-(5-bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-propan-1-ona (4 g, 13,4 mmol), clorhidrato de éster de glicina (2,5 g 16,1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,5 g, 32,2 mmol), rac-BINAP (0,67 g, 1,08 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,49 g, 0,54 mmol) en 80 ml de tolueno se agita a 90 °C durante 24 h y después a 100 °C durante 29 h. Después de enfriamiento el disolvente se retira a presión reducida. El residuo es absorbido en EtOAc. Se añaden agua y

15 sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y las fases se separan. La fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera y después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc/DCM/heptano 4:5:5 a 5:5:5) proporciona 1,8 g (46 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja amarillento.

20 CL-B:  $t_R = 0,96$  min;  $[M+H]^+ = 335,1$ ; <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,12 (d,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 6,60 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 6,41 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,28 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,74 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 2,62 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

**Precursor C24****Clorhidrato de 5-amino-2-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona**a) 5-Bromo-2-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

25 A una solución de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona [CASn.<sup>º</sup> : 1109230-25-2] (500 mg, 2,21 mmol) en 20 ml de DMF enfriada hasta 0 °C se le añade dispersión al 60 % de NaH en aceite mineral (79,6 mg, 3,32 mmol). Después del cese de la evolución de gas se añade bromometilciclopropano (299 mg, 2,21 mmol) y la suspensión resultante se deja en agitación durante toda la noche a TA. Después, se añaden otra dispersión de NaH al 60 % en

30 aceite mineral (79,6 mg, 3,32 mmol) y bromometilciclopropano (299 mg, 2,21 mmol) y la mezcla se deja en agitación a TA durante 3 h. La mezcla se filtra y el sólido remanente se aclara con DMF. La DMF se retira a presión reducida y HV. La purificación del residuo en bruto por (Procedimiento D) proporciona 209 mg (34 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo. CL-A:  $t_R = 0,86$  min;  $[M+H]^+ = 282,0$

b) Éster terc-butílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-carbámico

35 A una solución de 5-bromo-2-ciclopropilmetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,107 mmol) en 4 ml de dioxano se le añaden *terc*-butil carbamato (12,5 mg, 0,107 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,4 mg, 0,00803 mmol), X-Phos (7,7 mg, 0,0161 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (15,4 mg, 0,161 mmol). La mezcla de reacción resultante se deja calentar a 100 °C durante 3 h. Después del enfriamiento, la mezcla se diluye en DCM y la fase orgánica resultante se lava dos veces con agua, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. La purificación del residuo por HPLC preparativa (Procedimiento D) proporciona 23 mg (68 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color

40 amarillo. CL-A:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 317,2$

c) A una solución de éster terc-butílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-carbámico (23 mg, 0,0727 mmol, 1 eq) en 3 ml de MeOH se le añade sol. de HCL 1,25M en MeOH (0,23 ml, 0,291 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a 50 °C. El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar cuantitativamente el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 CL-A:  $t_R = 0,53$  min;  $[M+H]^+ = 217,2$

**Ejemplo 70:****rac-N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1,1-dioxo-tetrahidro-116-tiofen-3-il)-acetamida**

50 A una solución de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético en bruto **Precursor B3** (preparado a partir del **Precursor C3** según lo descrito más adelante) (100 mg, 0,297 mmol), N-bencil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amina la **Amina 31** (78 g, 0,297 mmol) en 2 ml de DMF se le añaden HATU (136 mg, 0,357 mmol) y DIPEA (94,2 mg, 0,743 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade agua y la fase ac. se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica resultante se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color

55 amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 468,0$ ; RMN- $^1H$  ( $d_6$ -DMSO) T = 80 °C  $\delta$ : 9,63 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,30 (m, 3 H), 7,11 (m, 1 H), 6,52 (m, 2 H), 4,74 (m, 3 H), 4,48 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 3,84 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,00–3,16 (m, 5 H), 2,83 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,20 (m, 1 H), 0,72 (m, 2 H), 0,45 (m, 2 H).

5 **Clorhidrato de rac-N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1,1-dioxo-tetrahidro-1H-tiofen-3-il)-acetamida**

El ejemplo 70 puro se disuelve en EtOH. Después se añade sol. de HCl 1,25M en EtOH (2 eq.) y la sol. resultante se deja en agitación a TA durante 10 min. Los volátiles después se eliminan a presión reducida y el clorhidrato en bruto resultante se seca en HV para proporcionar el compuesto del título.

10 **Los Ejemplos 66–69 / 71–72 / 74–89 / 91 / 252–294 / 309–314 / 575–577** enumerados en la **Tabla 5** se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 70** usando los correspondientes **Precursor** y **Amina** respectivamente.

**Tabla 5: Ejemplos 66–69 / 71–72 / 74–89 / 91 / 252–294 / 309–314 / 575–577**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
66	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-etil-acetamida	0,89	412,4
67	N-Bencil-N-(2-ciano-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,75	403,4
68	3-{Bencil-[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-amino}-propionamida	0,65	421,4
69	N-Ciclopropil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,3-dimetilbencil)-acetamida	0,95	418,4
71	Éster etílico del ácido {Bencil-[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-amino}-acético	0,84	436,4
72	N-(2-Ciano-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,85	471,4
74	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,89	502,4
75	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-acetamida	0,99	472,4
76	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,65	489,4
77	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,95	529,3
78	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-oxo-2,3-dihidro-piridin-4-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,76	525,4
79	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2-oxo-imidazolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,78	530,4
80	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[1-(1-etil-1H-pyrazol-3-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,97	540,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
81	Éster etílico del ácido rac- <i>trans</i> -2-[[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-ciclopropanocarboxílico	0,98	544,4
82	N-(2-Benciloxi-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	1,06	552,4
83	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido {2-[[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil]-metil-carbámico	1,03	575,5
84	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (R)-4-[[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico	1,11	631,6
85	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,76	449,4
86	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,85	517,4
87	2-[[2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-metil-amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,66	503,4
88	2-(6-Cloro-2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,68	523,4
89	2-(2-Ciclopropilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,65	519,5
91	2-(2-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,7	517,5
Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
252	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-piperidina-1-carboxílico	0,96	601,4
253	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-[[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico	0,95	601,4
254	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-[[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-pirrolidina-1-carboxílico	0,93	587,4
255	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-pirimidin-4-ilmetil-acetamida	0,61 (CL-F1)	423,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
256	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,38	436,4
257	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida	0,35	422,4
258	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,39	436,4
259	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,38	436,4
260	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-pirimidin-2-ilmetil-acetamida	0,39 (CL-F1)	423,4
261	N-(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,42	456,3
262	N-(5-Cloro-piridin-3-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,38	456,3
263	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-piridin-3-ilmetil-acetamida	0,61 (CL-F1)	423,3
264	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-metil-2H-pyrazol-3-ilmetil)-acetamida	0,40 (CL-F1)	425,4
265	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-tiazol-2-ilmetil-acetamida	0,34	428,3
266	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-acetamida	0,38	442,3
267	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,37	440,4
268	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-piridin-4-ilmetil-acetamida	0,46 (CL-F1)	422,3
269	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-acetamida	0,36	426,3
270	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,6-difluoro-bencil)-N-(2-dimetilaminoetil)-acetamida	0,43	457,3
271	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,36	440,4
272	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-dimetilamino-pirimidin-5-ilmetil)-acetamida	0,66 (CL-F1)	466,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
273	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido {2-[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-carbámico	0,89	561,3
274	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	1,00	502,4
275	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,93	503,4
276	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,77	449,4
277	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,64	565,3
278	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-{2-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,92	557,3
279	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,52	566,4
280	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-{2-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,85	558,3
281	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,79	565,4
282	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,76	551,3
283	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,61	566,4
284	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,60	552,3
285	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[5-(4-fluoro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-acetamida	0,51	531,4
286	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-fluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,45	481,3
287	2-(8-Cloro-2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,56	523,3



(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
288	2-(2-Ciclopropilmetil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	507,3
289	2-(2-Ciclopropilmetil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,45	508,3
290	2-(2-Ciclopropilmetil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	503,4
291	(S)-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,51	503,4
292	(2-Dimetilaminoetil)-(2-trifluorometil-bencil)-amida del ácido 1-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-ciclopropanocarboxílico	0,42	515,3
293	rac-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilaminoetil)-2-[2-((1S*,2S*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,60	488,3
294	rac-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-2-[2-((1S*,2S*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,68	564,3
309	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,72	477,3
310	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,65	478,3
311	2-(2-Etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,74	503,3
312	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,83	505,4
313	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,76	506,3
314	2-(2-Isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,85	531,4
Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
575	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,58	530,1
576	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida	0,72	531,2

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
577	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,62	483,2

**Ejemplo 73**

Se prepara **N-(2-Amino-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida** aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 70 usando el correspondiente **Precursor B3** y la **Amina 71** respectivamente. El sólido obtenido se disuelve en EtOH. Después se añade sol. de HCl 1,25M en EtOH (2 eq.) y la sol. resultante se deja en agitación a TA durante 10 min. Los volátiles después se eliminan a presión reducida y el clorhidrato en bruto resultante se seca en HV para proporcionar el compuesto del título. CL-A: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 461,1

**10 Precursor B3'****Ácido (2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético**

A una solución del éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético **Precursor C3** (2,65 g, 8,27 mmol) en 10 ml de THF se le añade sol. ac. de LiOH 1M (14,3 ml, 14,3 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante toda la noche. La sol. amarilla resultante se acidifica añadiendo 7 ml de sol. ac. de HCl 2N. Los volátiles se evaporan a presión reducida después en HV para proporcionar el compuesto del título en forma del clorhidrato en forma de un sólido de color amarillo el cual contiene 1,6 equivalente de LiCl. Esta mezcla se utiliza sin purificación adicional en la siguiente etapa.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,50 min; [M+H]<sup>+</sup> = 261,1. RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,04 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 1,22 (m, 1 H), 0,65 (m, 2 H), 0,42 (d, J = 4,6 Hz, 2 H)

**Los Precursores B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'** enumerados en la Tabla 6 se preparan aplicando el procedimiento mencionado anteriormente descrito para el **Precursor B3'** usando el correspondiente **Precursor** como material de partida. Como para el caso del **Precursor B3'**, los **Precursores B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'** se obtienen en forma de una mezcla con LiCl y se obtienen en forma de su sal de clorhidrato si los mismos llevan un átomo de nitrógeno básico

**Tabla 6: Precursor B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'**

Precursor	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
<b>B4'</b>	Ácido [2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético	0,57	289,1
<b>B5'</b>	Ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il(metil)amino)-acético	0,47	275,1
<b>B6'</b>	Ácido (2-ciclopropilmetil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético	0,54	295,11
<b>B7'</b>	Ácido (2-ciclopropilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético	0,47	291,1
<b>B9'</b>	Ácido (2-ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético	0,56	289,3
<b>B12'</b>	Ácido (2-(2-fluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-acético	0,42	253,2
<b>B13'</b>	Ácido (8-cloro-2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)acético	0,57	295,2
<b>B14'</b>	Ácido 8-fluoro-2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)acético	0,51	279,3

(continuación)

Precursor	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
B15'	Ácido (2-(Ciclopropilmetil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-acético	0,51	275,1
B16'	Ácido (S)-2-(2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-propiónico	0,53	275,2
B17'	Ácido 1-((2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)ciclopropano-1-carboxílico	0,56	287,3
B22'	Ácido (2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)aminoacético	0,59	249,2
B23'	Ácido (2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)aminoacético	nd	nd

**Precursor C3****Éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético**

a) Clorhidrato del éster etílico del ácido (1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

5 A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor D1** (20 g, 51,4 mmol) en 150 ml de dioxano se le añade por goteo 77 ml de sol. de HCl 4N en dioxano. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. El disolvente se evapora dos veces junto con DCM a presión reducida. El residuo sólido se tritura en éter, se filtra y se seca en HV. Esto proporciona cuantitativamente el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color beige.

10 CL-A: t<sub>R</sub> = 0,52 min; [M+H]<sup>+</sup> = 235,1

b) A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (12,7 g, 42,2 mmol) en 100 ml de DCM se le añade a TA ciclopropancarboxaldehído (3,66 g, 3,9 ml) y DIPEA (10,9 g, 84,4 mmol). La solución de color amarillo resultante se deja en agitación durante 1 h a TA. Después se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (13,4 g, 63,3 mmol) en porciones pequeñas y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade lentamente sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: gradiente de EtOAc/heptano/MeOH 50:50:0 a 100:0:0 a 90:0:10) proporciona 7,1 g (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 CL-A: t<sub>R</sub> = 0,62 min; [M+H]<sup>+</sup> = 289,2. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,07 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,28 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,19 (t, J = 5,0 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,91 (t, J = 6,1 Hz, 2 H), 2,67 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,45 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 0,59 (m, 2 H), 0,21 (m, 2 H)

**Precursor C4****Éster etílico del ácido [2-(2,2,2-Trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético**

A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (**Precursor C3** etapa a) (200 mg, 0,739 mmol) en 3 ml de tolueno se le añade TEA (149,5 mg, 2,95 mmol). La solución resultante se deja en agitación durante 10 min a TA. Después se añade 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanosulfonato (171 mg, 0,739 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 2 h después a reflujo durante 2 h. Se añaden TEA (149,5 mg, 2,95 mmol) y 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanosulfonato (171 mg, 0,739 mmol) nuevamente y la suspensión resultante se deja en agitación a reflujo durante 2 h después a TA durante toda la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte en agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc / heptano 5:95 a 100:0) proporciona 114 mg (49 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

35 CL-A: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 317,1

**Precursor C12****Éster etílico del ácido (2-(2-Fluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-acético**

40 A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (**Precursor C3** etapa a) (100 mg, 0,32 mmol) en 1 ml de DMF se le añade DIPEA (62 mg, 0,48 mmol). La solución resultante se deja en agitación durante 10 min a TA. Después se añade 1-bromo-2-fluoretano (41 mg, 0,32 mmol) y

la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 64 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 281,3$

#### Precursor C18

#### Éster etílico del ácido rac-[2-((1S\*,2S\*)-2-Fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético

A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (**Precursor C3** etapa a) (1 g, 3,69 mmol) y ácido cis-2-fluoro-ciclopropanocarboxílico (384 mg, 3,69 mmol) en 20 ml de DMF se le añade HATU (1,69 g, 4,43 mmol) después DIPEA (1,19g, 9,23 mmol). La solución marrón se agita durante toda la noche a TA. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc / heptano 50:50 a 100:0) proporciona 747 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 321,2$

#### Precursor C5

#### Éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il(metil)amino)-acético

a) 5-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo  
Una solución de éster terc-butílico del ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor D1** (100 g, 0,3 mmol), formaldehído (49,9 mg, 0,59 mmol) y AcOH (36 mg, 0,59 mmol) en 2 ml de DCM se agita a TA durante 1 h. Después se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (190 mg, 0,897 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Después, se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. Esto proporciona 100 mg (96 %) del compuesto del subtítulo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 249,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,17 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,20 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,60 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2 H), 2,81-2,92 (m, 5 H), 1,52 (s, 9 H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

b) Éster etílico del ácido 2-(metil(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético  
A una solución de 5-((2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,248 mmol) en 2 ml de DCM se le añade 0,5 ml de TFA. La solución amarillenta resultante se agita a TA durante 1,5 h y después se vierte en agua. La fase ac. resultante se basifica con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y después se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 61 mg (99 %) del compuesto del subtítulo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 349,2$

c) A una solución del éster etílico del ácido 2-(metil(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acético (61 mg, 0,214 mmol) en 2 ml de DMF se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29,5 mg, 0,214 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación durante 20 min a TA. Después se añade bromometilciclopropano (28,9 mg, 0,214 mmol) y la mezcla amarilla resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. La mezcla se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat., con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. El secado en HV proporciona 59 mg (91 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 303,2$

#### Precursor C6

#### Éster etílico del ácido (6-Cloro-2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

a) Ester etílico del ácido (6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético  
A una solución del éster terc-butílico del ácido 6-cloro-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor D6** (215 mg, 0,583 mmol) en 4 ml de DCM se le añade 1 ml de TFA. La solución amarillenta resultante se agita a TA durante 1 h y después se vierte en agua. La fase ac. resultante se basifica con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y después se extrae dos veces DCM. La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 149 mg (95 %) del compuesto del subtítulo utilizado tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 269,1$

b) A una solución del éster etílico del ácido (6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (145 mg,

0,54 mmol) en 4 ml de DMF se le añade  $K_2CO_3$  (74,6 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación durante 20 min a TA. Después se añade bromometilciclopropano (72,8 mg, 0,54 mmol) y la mezcla amarilla resultante se deja en agitación a TA durante 4,5 h. La mezcla se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de  $NaHCO_3$  sat. y con salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: gradiente de EtOAc / heptano 5:95 a 100:0) proporciona 145 mg (83 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.  
CL-A:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 323,1$

Los Precursores C7 / C9 y C13-C15 enumerados en la Tabla 7 se preparan aplicando el procedimiento mencionado anteriormente descrito para el Precursor C6 usando los correspondientes Precursores D7 / C8 y D13-D15 respectivamente como material de partida.

Tabla 7: Precursor C7 / C9 y C13-C15

Precursor	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-A)	MS 0ata m/z[M+H] <sup>+</sup>
C7	Éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)-acético	0,61	319,2
C9	Éster etílico del ácido (2-ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)-acético etílico	0,68	317,2
C13	Éster etílico del ácido (8-cloro-2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)acético	0,67	323,2
C14	Éster etílico del ácido (8-fluoro-2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)acético	0,62	307,3
C15	Éster etílico del ácido (6-metil-2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-ilamino)acético	0,64	303,2

Se preparan Precursor D6 Éster terc-butílico del ácido 6-cloro-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, CL-A:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+ = 369,0$ , Precursor D7 Éster terc-butílico del ácido 6-Metoxi-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, CL-A:  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+ = 365,1$  y Precursor D15 Éster terc-butílico del ácido 6-Metil-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, CL-A:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 349,2$  de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Precursor D1 usando los materiales de partida apropiados.

#### Precursor D13

#### Éster terc-butílico del ácido 8-cloro-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

##### a) 8-cloro-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

A una solución de 8-cloro-5-nitroisoquinolina (630 mg, 3,02 mmol) en 7 ml de AcOH enfriada hasta 0 °C en un baño de hielo se le añade  $NaBH_4$  (685 mg, 18,1 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 30 min y después se vierte en agua enfriada con hielo. Se añade sol. ac. de  $NH_3$  sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y el disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 520 mg (81 %) del compuesto del subtítulo utilizado tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,45$  min;  $[M+H]^+ = 213,1$

##### b) 8-Cloro-5-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 8-cloro-5-nitro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (520 mg, 2,23 mmol) en una mezcla de 5 ml de THF y 10 ml se le añade  $NaOH$  (356 mg, 8,9 mmol) y  $Boc_2O$  (729 mg, 3,34 mmol). La mezcla resultante se agita a TA 2 h y después se vierte en agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lava con salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept./EtOAc 95:5 a 60:40) proporciona 503 mg (72 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+ = n.d.$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7,84 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 4,68 (sa, 2 H), 3,66 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 3,13 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,54 (m, 9 H)

##### c) 5-Amino-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 8-cloro-5-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,873 mmol) en 15 ml de EtOH se le añade  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  (591 mg, 2,62 mmol). La mezcla resultante se calienta a 70 °C durante 2 h y después se agita a TA durante toda la noche. La mezcla se vierte en agua y después se coloca hasta pH=8-9 con sol. ac. de  $NaHCO_3$  sat. y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra al vacío. La cromatografía

Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. /EtOAc 95:5 hasta 60:40) proporciona 198 mg (80 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color naranja.

CL-A:  $t_R = 0,92$  min;  $[M-tBu+MeCN]^+ = 268,0$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,06 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 6,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,71 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 3,63 (sa, 2 H), 2,56 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,52 (s, 9 H).

- 5 d) A una solución de 5-amino-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (198 mg, 0,7 mmol) en 3 ml de MeCN se le añade DIPEA (109 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agita a TA durante 10 min y se añade bromoacetato de etilo (170 mg, 1,02 mmol). La solución se agita a reflujo durante 1 h y después se deja enfriar hasta TA. La mezcla se vierte en agua y se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra al vacío.

- 10 La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. / EtOAc 95:5 a 60:40) proporciona 90 mg (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,98$  min;  $[M-tBu+MeCN]^+ = 354,0$

#### Precursor D14

- 15 Se prepara **Éster *terc*-butílico del ácido 8-fluoro-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor D13** comenzando a partir de 8-fluoro-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y siguiendo las etapas b), c) y d) citadas anteriormente.

CL-A:  $t_R = 0,95$  min;  $[M+H]^+ = 353,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 6,86 (dd,  $J_1 = J_2 = 9,0$  Hz, 1 H), 6,25 (dd,  $J_1 = 4,6$  Hz,  $J_2 = 9,0$  Hz, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,11 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,91 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2 H), 3,60 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 1,43 (m, 11 H), 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4 H)

- 20 **Precursor C16**

#### Éster etílico del ácido 2-(S)-(2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-propiónico

##### a) Éster etílico del ácido 2-(S)-isoquinolin-5-ilaminopropiónico

- 25 A una solución de 5-bromoisoquinolina (300 mg, 1,41 mmol), clorhidrato de L-etil 2-aminopropanoato (217 mg, 1,41 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1105 mg, 3,39 mmol), Brettphos (75,9 mg, 0,141 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (65 mg, 0,0707 mmol) en un tubo de microondas se añade en atmósfera inerte 3 ml de tolueno desgasificado. La mezcla se irradia con microondas a 140 °C durante 30 min y después a 150 °C durante 30 min. Posteriormente se añaden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (460 mg), Brettphos (30 mg) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (30 mg) nuevamente y la mezcla resultante se irradia a 150 °C durante 30 min. La suspensión amarronada es diluida en EtOAc y se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase orgánica se separa y la capa ac. se extrae dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. / EtOAc 95:5 hasta 20:80 hasta 0:100) proporciona 137 mg (40 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 246,3$

##### b) Éster etílico del ácido 2-(S)-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-propiónico

- 35 Una solución de éster etílico del ácido 2-(S)-isoquinolin-5-ilaminopropiónico (136 mg, 0,418 mmol) en 8 ml de AcOH se purga tres veces con Argón y después se añade cuidadosamente PtO<sub>2</sub> (28,4 mg, 0,125 mmol) y la mezcla oscura resultante se agita en atmósfera de H<sub>2</sub> a TA durante 5 h. Después, se filtra sobre Celite, y la torta del filtro se aclara con AcOH. La evaporación del disolvente al vacío proporciona 198 mg del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

- 40 c) A una solución de 198 mg de ácido 2-(S)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-ilamino)-propiónico de la etapa b) disuelto en 4 ml de DMF se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 mg, 0,96 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 10 min. Después se añade (bromometil)ciclopropano (64 mg, 0,474 mmol) y la mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat., después con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. /EtOAc 95:5 a 20:80 a 0:100) proporciona 118 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

- 45 CL-A:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 303,3$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,04 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,52 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,41 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 4,20 (m, 3 H), 4,06 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 2,91 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,45 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2 H), 1,51 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4 H), 1,01 (m, 2 H), 0,59 (m, 2 H), 0,21 (m, 2 H).

#### Precursor C17

- 55 Se prepara **Éster etílico del ácido 1-((2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)ciclopropan-1-carboxílico** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor C16** usando clorhidrato del éster etílico del ácido 1-amino-ciclopropil-1-carboxílico en lugar del clorhidrato de L-etil 2-aminopropanoato de la etapa a)

CL-A:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 315,3$

### Precursor C22

#### Éster etílico del ácido (2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

##### a) 5-bromo-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

5 [Org. Process R&D 2010, 14, 1, 227] A una solución de 2-bromofenilacetamida de etilo [1150114-52-1] (10,85 g, 44,8 mmol) en 46,1 ml de reactivo de Eaton se le añade paraformaldehído (1,7 g, 53,8 mmol) y la mezcla resultante se calienta hasta 80 °C durante 2,5 h. Después del enfriamiento la mezcla de reacción se diluye con agua y se basifica con sol. ac. de NaOH al 50 % hasta pH=8. La fase ac. resultante se extrae tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept./EtOAc 90:10 a 50:50) proporciona 3,475 g (31 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

CL-A:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 254,0$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,53 (dd,  $J_1 = 2,5$  Hz,  $J_2 = 6,5$  Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,71 (t,  $J = 1,6$  Hz, 2 H), 3,62 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 1,24 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H)

##### b) 5-(Benzhidriliden-amino)-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

15 A una solución de 5-bromo-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona (3475 mg, 13,7 mmol) en 50 ml de tolueno desgasificado se le añaden Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (977 mg, 1,07 mmol), BINAP (1873 mg, 3,01 mmol) y sol. de KHMDS 0,5M en tolueno (54,6 ml, 27,3 mmol) seguido de imina de benzofenona (7665 mg, 41 mmol) y la mezcla de reacción resultante se deja en agitación a 120 °C durante 1,25 h. Después del enfriamiento, se añaden sol. ac. de NH<sub>4</sub>Cl sat. y agua (1:1) y la fase ac. resultante se extrae con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept./EtOAc 95:5 hasta 70:30 después se cambian los eluyentes: Hept./EtOAc/TEA 9:1:0,1 hasta 70:30:0,1) proporciona 762 mg (16 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color naranja.

25 CL-A:  $t_R = 0,92$  min;  $[M+H]^+ = 355,2$

##### c) 5-Amino-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

30 A una solución de 5-(benzhidriliden-amino)-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona (762 mg, 2,15 mmol) en 20 ml de MeOH se le añade acetato de sodio (423 mg, 5,16 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (270 mg, 3,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 45 min. Se añade sol. ac. de NaOH 1N y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. El compuesto del subtítulo en bruto resultante (500 mg) se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 191,34$

35 d) A una solución de 5-amino-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona (409 mg, 2,15 mmol) y DIPEA (556 mg, 4,3 mmol) en 8 ml dioxano anhidro se calienta a 60 °C. Se añade lentamente bromoacetato de etilo (395 mg, 2,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a 60 °C durante 3,5 h. Después se añade nuevamente bromoacetato de etilo (72,6 mg, 0,436 mmol) y se agita adicionalmente a 60 °C. Después de 5 h se añade nuevamente bromoacetato de etilo (36 mg, 0,218 mmol) y la mezcla resultante se agita a 60 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se concentra hasta sequedad y después se reparte entre EtOAc y agua. La fase orgánica resultante se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar 285 mg (48 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

45 CL-A:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 277,16$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,17 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 6,63 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,44 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,29 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,61 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

### Precursor C23

Se prepara Éster etílico del ácido (2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Precursor C22 usando el correspondiente material de partida. CL-B:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 305,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,16 (t,  $J_1 = 7,6$  Hz,  $J_2 = 8,1$  Hz 1 H), 6,61 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,44 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,29 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,39 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 0,96 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6 H)

### Ejemplo 92:

#### Éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-[(2-cloro-bencil)-etil-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

55 A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-carboxi-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico Precursor E1 (50 mg, 0,165 mmol), (2-cloro-bencil)-etil-amina Amina 1 (27,8 mg, 0,165 mmol) y HATU (75,2 mg, 0,412 mmol) en 1 ml de DCM se le añade DIPEA (53,3 mg, 0,412 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade agua y la fase orgánica resultante se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC

prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+ = 455,3$ ;  $RMN-^1H$  ( $d_6$ -DMSO): 60:40 mezcla de rotámeros  $\delta$  7,82–7,68 (m, 1,6 H), 7,45 (m, 1,4H), 7,31–7,08 (m, 5,6 H), 6,83 (d,  $J=14,0$  Hz), 4,84 (s, 0,8 H), 4,68 (s, 1,2 H), 4,50 (m, 2H), 2,84 (sa, 1,2H), 2,74 (sa, 0,8 H), 1,41 (s, 9H), 1,14 (sa, 1,8H), 1,06 (sa, 1,2). Faltan algunos picos debido a la irradiación del pico de agua residual.

5

Los Ejemplos 93–101 / 316–350 enumerados en la Tabla 8 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 92 usando el correspondiente Precursor y Amina respectivamente.

Tabla 8: Ejemplos 93–101 / 316–350

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
93	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	0,96	464,4
94	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-[(E)-2-(bencil-ethoxycarbonilmetil-carbamoil)-vinil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	1,28	479,4
95	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[bencil-(1,1-dioxo-tetrahydro-1H-tiofen-3-il)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	1,18	511,3
96	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[(1-metil-piperidin-4-il)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	1,02	558,5
97	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-propenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	1,03	546,5
98	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-[2-[(2-cloro-bencil)-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	0,99	500,4
99	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-[2-[(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	1,02	534,4
100	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-[2-[(1-metil-piperidin-4-il)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-etil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	1,01	560,4
101	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	0,93	468,4
Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
316	(E)-N-bencil-N-(1,1-dioxo-tetrahydro-1H-tiofen-3-il)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-acrilamida	0,61	469,3
317	(E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,47	490,3
318	(E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acrilamida	0,4	491,3
319	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido {2-[[{(E)-3-[2-(2-Metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-acriloil}-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil]-metil-carbámico	0,9	576,3
320	(E)-N-(3,3-Dimetil-butil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acrilamida	0,71	450,4
321	(E)-N-(2-Hidroxi-3-metoxi-propil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,71	507,3
322	(E)-N-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acrilamida	0,49	567,3



(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
323	(E)-N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,74	491,3
324	(E)-3-[2-(2-Metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,75	503,3
325	(E)-N-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,76	505,3
326	(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida	0,44	533,3
327	(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida	0,37	457,3
328	(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida	0,6	458,3
329	(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acrilamida	0,63	454,3
330	rac-(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-((1R*,2R*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida	0,62	485,3
331	rac-(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-[2-((1R*,2R*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acrilamida	0,97	486,3
332	rac-(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-3-[2-((1R*,2R*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida	0,69	561,3
333	(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida	0,39	453,3
334	(E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-acrilamida	0,47	529,3
335	N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,46	492,3
336	N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-propionamida	0,4	493,4
337	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido {2-[[3-[2-(2-Metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-propionil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-metil-carbámico	0,9	578,4
338	N-(3,3-Dimetil-butil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-propionamida	0,69	452,4
339	N-(2-Hidroxi-3-metoxi-propil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,7	509,4
340	N-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-propionamida	0,48	569,4
341	N-(2-Hidroxi-2-metil-propil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,73	493,4
342	N-{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-etil}-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,48	524,3
343	3-[2-(2-Metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,75	505,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
344	N-(3-Hidroxi-3-metil-butil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,75	507,4
345	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-propionamida	0,44	535,3
346	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-propionamida	0,37	459,3
347	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-propionamida	0,6	460,3
348	N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,5	500,3
349	3-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,47	474,4
350	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,49	504,4

**Precursor E1****Éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-carboxi-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

- 5 A una solución de ácido malónico (104 mg, 0,995 mmol) en una mezcla de 0,02 ml de piperidina y 2 ml de piridina se le añade éster terc-butílico del ácido 5-formil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (100 mg, 0,383 mmol) la solución de color amarillo resultante se deja en agitación a reflujo durante 2,5 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre DCM y la fase orgánica resultante se lava con agua, sol. ac. de HCl 1M y después con salmuera. A continuación, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida para proporcionar 115 mg (99 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.
- 10 CL-B:  $t_R$  = 0,84 min; [M + H]<sup>+</sup> = 304,2; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,07 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 7,51 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,41 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,71 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H), 2,98 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 2 H), 1,52 (s, 9 H)

**Precursor E2****Éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-carboxi-propenil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

- 15 Una solución del éster terc-butílico del ácido 5-formil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (400 mg, 1,53 mmol), anhídrido propiónico (4040 mg, 31 mmol) y NaOAc (126 mg, 1,53 mmol) se calienta bajo irradiación de microondas a 180 °C durante 5 h. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte sobre DCM y la fase orgánica resultante se lava con agua, sol. ac. de HCl 1M y después con salmuera. A continuación, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E)
- 20 para proporcionar 14 mg (3 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R$  = 1,00 min; [M+H]<sup>+</sup> = n.d.**Precursor E3****Ácido (E)-3-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico**

- 25 a) *Ester terc-butílico del ácido (E)-5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico*  
A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-carboxi-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor E1** (5,32 g, 17,5 mmol) disuelto en 100 ml de MeCN se añaden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,71 g, 17,5 mmol) y yoduro de etilo (2,74 g, 17,5 mmol). La suspensión resultante se deja en agitación a 55 °C durante 5 h. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se vierte en agua. La fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida para proporcionar 5,39 g (93 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo. CL-A:  $t_R$  = 0,82 min; [M+H]<sup>+</sup> = n.d. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,86 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1 H), 7,62 (t,  $J$  = 4,8 Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 6,51 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,20 (c,  $J$  = 7,1 Hz, 2 H), 3,58 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 2 H), 2,87 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,27 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3 H)
- 30

**b) Clorhidrato del éster etílico del ácido (E)-3-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico**

A una solución del éster terc-butílico del ácido (E)-5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico (2,9 g, 8,75 mmol) en 20 ml de DCM se le añade por goteo sol. de HCl 4N en dioxano (6,6 ml, 26,3 mmol). La solución resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo es absorbido en DCM y se evapora nuevamente a presión reducida, después en HV para proporcionar cuantitativamente 2,38 g del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,57$  min;  $[M+H]^+ = 232,3$

**c) Éster etílico del ácido (E)-3-(2-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico**

A una solución del clorhidrato del éster etílico del ácido (E)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico (2,38 g, 8,89 mmol) en 30 ml de DMF se le añade  $K_2CO_3$  (2,46 g, 17,6 mmol) y 2-bromoetilmetiléter (1,24 g, 8,89 mmol) y la suspensión resultante se deja en agitación a 65 °C durante 5 h. Después del enfriamiento, se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de  $NaHCO_3$  sat. y salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$ , se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. /EtOAc 70:30 hasta 40:60) proporciona 1,6 g (62 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 290,0$ ;  $RMN-^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,83 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 6,50 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 4,20 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,52 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,87 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,74 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 2,64 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

d) A una solución de éster etílico del ácido (E)-3-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico (1,6 g, 5,5 mmol) en 20 ml de THF se le añade una sol. ac. de LiOH 1M a TA (11,1 ml, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a TA. y después se acidifica hasta pH = 4 con sol. ac. de HCl 1M para proporcionar 1,77 g del compuesto del título (93 %) después de la evaporación de los volátiles seguido de una segunda evaporación después de la adición de DCM y secado en HV.

CL-A:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 262,4$ ;  $RMN-^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 7,75 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1 H), 7,63 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,47 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,71 (d,  $J = 4,3$  Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H).

**Precursor E4****Ácido rac-(E)-3-[2-((1S\*,2S\*)-2-Fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrílico****a) Éster etílico del ácido rac-(E)-3-[2-((1S\*,2S\*)-2-Fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrílico**

A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (E)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico (800 mg, 2,99 mmol) y ácido *cis*-2-fluoro-ciclopropanocarboxílico (311 mg, 2,99 mmol) en 8 ml de DMF se le añaden HATU (1363 mg, 3,59 mmol) después DIPEA (965 mg, 7,47 mmol). La solución de color amarillo se agita durante 1,5 h a TA. Después se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de  $NaHCO_3$  sat. y salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. /EtOAc 70:30 hasta 20:80) proporciona 864 mg (91 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 318,1$

b) El compuesto del título se obtiene en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 80 % siguiendo el procedimiento descrito para el **Precursor E3** etapa d) comenzando a partir del éster etílico del ácido (E)-3-(2-(*cis*-2-fluorociclopropan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico.

CL-A:  $t_R = 0,68$  min;  $[M+H]^+ = 290,0$

**Precursor E5****Ácido (E)-3-(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico****a) Éster etílico del ácido (E)-3-(2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico**

A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (E)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico (800 mg, 2,99 mmol) disuelto en 8 ml de DCM (**Precursor E3** etapa b) se le añade ciclopropanocarboxaldehído (419 mg, 5,98 mmol) y DIPEA (772 mg, 5,98 mmol). La suspensión de color amarillo se deja en agitación durante 10 min a TA, después se añade  $NaBH(OAc)_3$  y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. Después se añade agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de  $NaHCO_3$  sat. y salmuera y después se seca sobre  $MgSO_4$  y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. / EtOAc 70:30 hasta 20:80) proporciona 593 mg (70 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 286,1$ ;  $RMN-^1H$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 8,02 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 7,76 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 6,68 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 4,38 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,07 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,93 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,53 (d,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 1,45 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H), 1,10 (m, 1 H), 0,69 (m, 2 H), 0,33 (m, 2 H).

b) El compuesto del título se obtiene en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 91 %

siguiendo el procedimiento descrito para el **Precursor E3** etapa d) comenzando a partir de éster etílico del ácido (E)-3-(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrílico.  
CL-A:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 258,1$

**Precursor F1**5 **Éster terc-butílico del ácido 5-(2-carboxi-etil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-carboxi-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor E1** (500 mg, 1,52 mmol) en 15 ml de MeOH y paladio sobre carbón 10 % (80,7 mg, 0,076 mmol) se agita en una atmósfera positiva de H<sub>2</sub> durante 2 h. La mezcla se coloca en atmósfera de Ar inerte y después se filtra sobre célite. La torta de célite sólida se lava dos veces con MeOH. La evaporación del disolvente a presión reducida proporciona 459 mg (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-A:  $t_R = 0,83$  min;  $[M+H]^+ = 306,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,17 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,02 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,69 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 3,50 (s, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 2,83 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H)

**Precursor F2**15 **Ácido 3-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoico***a) Éster terc-butílico del ácido 5-(3-Etoxi-3-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico*

A una solución del éster terc-butílico del ácido (E)-5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico (**Precursor E3** etapa a) (3 g, 9,05 mmol) disuelto en 40 ml de MeOH desgasificado se le añade Pd/C al 10 % (482 mg, 0,45 mmol). La suspensión resultante se deja en agitación en hidrógeno a TA durante 3 h. La suspensión en bruto se filtra sobre Celite y la torta del filtro se aclara dos veces con MeOH. La evaporación del disolvente a presión reducida proporciona 2,86 g (95 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+ = n.d.$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,11 (m, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,05 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,56 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 2,82 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2 H), 2,74 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 2,55 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

*b) Clorhidrato del éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propiónico*

A una solución del éster terc-butílico del ácido (E)-5-(3-etoxi-3-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico (2,86 g, 8,58 mmol) en 20 ml de DCM se le añade por goteo sol. de HCl 4N en dioxano (6,4 ml, 25,7 mmol). La solución resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo es absorbido en DCM y evaporado nuevamente a presión reducida, después en HV para proporcionar cuantitativamente 2,30 g del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,55$  min;  $[M+H]^+ = 234,2$

*c) Éster etílico del ácido 3-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propiónico*

A una solución de clorhidrato del éster etílico del ácido (E)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propiónico (2,30 g, 8,53 mmol) en 30 ml de DMF se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,36 g, 17,1 mmol) y 2-bromoetilmetiléter (1,194 g, 8,53 mmol) y la suspensión resultante se deja en agitación a 65 °C durante 5 h. Después del enfriamiento, se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: Hept. /EtOAc 70:30 hasta 40:60 hasta 0:100) proporciona 1,13 g (46 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 292,3$ ; RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,04 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,89 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,05 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,52 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 2,72 (m, 4 H), 2,62 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,55 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 1,17 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

d) A una solución de éster etílico del ácido 3-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propiónico (1,13 g, 3,88 mmol) en 20 ml de THF se le añade una solución ac. de LiOH 1M a TA (7,8 ml, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a TA y después se acidifica hasta pH = 4 con sol. ac. de HCl 1M para proporcionar los 1,38 g del compuesto del título en forma del clorhidrato que contiene 1 equivalente de LiCl (100 %) después de la evaporación de los volátiles seguido de una segunda evaporación después de la adición de DCM y secado en HV.

CL-A:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 264,4$

**Precursor F3**

Se prepara **Ácido 3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoico** de acuerdo con el procedimiento descrito para el ácido 3-(2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propanoico **Precursor F2** (etapas c y d) comenzando a partir del clorhidrato del éster etílico del ácido 3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)propiónico usando bromuro de alilo en lugar de 2-bromoetilmetiléter y MeCN en lugar de DMF.

CL-A:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 246,2$

**Precursor G1**

**Éster terc-butílico del ácido 5-carboximetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor H1** (640 mg, 1,72 mmol) en 8 ml de THF se le añade sol. ac. de LiOH 1M (6,43 ml, 6,43 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h y se acidifica con sol. ac. de HCl 1N. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida para proporcionar cuantitativamente el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro el cual se utiliza sin purificación adicional.

CL-B:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 308,0$ . RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,15 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 6,79 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 6,63 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,66 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,86 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H)

**10 Precursor G2**

**Ácido rac-2-((2-(terc-Butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)oxi)propanoico**, CL-B:  $t_R = 0,84$  min;  $[M+H]^+ = 307,3$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 13,00 (m, 1 H), 7,11 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 7,7$  Hz, 1 H), 6,76 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 6,65 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,82 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 2,68 (m, 2 H), 1,52 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), se prepara aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor G1** usando NaOH en lugar de LiOH.

**15 Precursor H1****Éster terc-butílico del ácido 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución del éster terc-butílico del ácido 5-hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico [Tetrahedron 2006, 62(29), 6869 – 6875] (500 mg, 2,01 mmol) en 8 ml de acetona se le añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (416 mg, 3,01 mmol) y bromoacetato de etilo (335 mg, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 80 °C durante 1 h. Después del enfriamiento, la mezcla se vierte sobre agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida para proporcionar 640 mg (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo el cual se utiliza sin purificación adicional.

25 CL-B:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 336,0$ . RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,13 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 6,78 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 6,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,28 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,66 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,87 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

**Precursor H2**

30 Se prepara **Éster terc-butílico del ácido rac-5-((1-etoxi-1-oxopropan-2-il)oxi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico**, CL-A:  $t_R = 0,98$  min;  $[M-tBu+ MeCN]^+ = 335,1$ , RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,11 (dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 7,6$  Hz, 1 H), 6,78 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,67 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 4,94 (c,  $J = 6,8$  Hz, 1 H), 4,48 (sa, 2 H), 4,13 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 3,50–3,61 (m, 2 H), 2,69 (m, 2 H), 1,52 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 1,17 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor H1** usando 2-bromopropionato de etilo en lugar de etilbromoacetato.

**35 Ejemplo 102****N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[etil-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-amino]-acetamida**

A una solución de diclorhidrato de N-bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamida **Precursor J1** (27 mg, 0,063 mmol) en 0,2 ml de MeOH y 0,1 ml de agua se le añade acetaldehído (3,3 mg, 0,076 mmol) y NaBH<sub>3</sub>CN (11,9 mg, 0,19 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Después, se vierte sobre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-B:  $t_R = 0,46$  min;  $[M+H]^+ = 423,1$

**45 Ejemplo 210****2-((2-Ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida**

A una solución de diclorhidrato de N-(2-trifluorometil)bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamida **Precursor J2** (100 mg, 0,181 mmol) en 2 ml de MeOH se añade sucesivamente ciclopentanona (90 mg, 5,9 mmol), NaBH<sub>3</sub>CN (39,9 mg, 3,5 mmol) y ZnCl<sub>2</sub> (144 mg, 1,06 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se seca sobre

MgSO<sub>4</sub> se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-B:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 503,1$

- 5 **Los Ejemplos 351–356 / 365–367** enumerados en la Tabla 9 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos para el ejemplo 210, usando el correspondiente Precursor y la correspondiente cetona respectivamente.

**Tabla 9: Ejemplos 351–356 / 365–367**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
351	rac-N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(tetrahydro-furan-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,45	505,3
352	2-(2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	489,4
353	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-oxetan-3-il-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,47	491,3
354	rac-N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-1-metil-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	507,4
355	rac-N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(1,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,63 (CL-A)	505,3
356	rac-2-(2-sec-Butil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,5	491,4
365	rac-N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(tetrahydro-furan-3-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,39	506,3
366	2-(2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,42	490,3
367	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-oxetan-3-il-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,4	492,3

**Ejemplo 105 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

- 10 A una solución de diclorhidrato de N-(1-metil-piperidin-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida **Precursor J4** (33 mg, 0,058 mmol) en 0,5 ml de MeOH se añaden ciclopropancarboxaldehído (4,9 mg, 0,071 mmol) y NaBH<sub>3</sub>CN (9,3 mg, 0,147 mmol) y 0,5 ml de agua. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 3 h. Después, se diluyen con DCM, sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y agua. Las fases se separan y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D)
- 15 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 515,1$

**Los Ejemplos 91 / 357–358** enumerados en la Tabla 10 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos para el ejemplo 105, usando el correspondiente Precursor y el correspondiente aldehído o cetona respectivamente.

Tabla 10: Ejemplos 91 / 357–358

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
91	2-(2-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,63 (A)	517,2
357	2-[2-(1-Ciclopropil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52 (G)	503,4
358	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,46 (G)	519,4

## Ejemplo 103

**N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

- 5 A una solución del diclorhidrato de N-(2-trifluorometil)bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamida **Precursor J2** (145 mg, 0,197 mmol) en 3 ml de DCM se le añaden DIPEA (25,4 mg, 0,197 mmol) y cloruro de etansulfonilo (25,3 mg, 0,197 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h y después se vierte sobre agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título sal del ácido fórmico en forma de una espuma de color marrón.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 527,2

## Ejemplo 359

**N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida**

- 15 A una solución de diclorhidrato de N-(2-trifluorometil)bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamida **Precursor J2** (500 mg, 0,907 mmol) en 10 ml de DMF se le añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (251 mg, 1,81 mmol) y 2-bromoetilmetiléter (126 mg, 0,907 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche y después a 65 °C durante 5 h. A continuación se vierte sobre agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 493,2

- 25 **Los Ejemplos 360–361 / 368–371** enumerados en la Tabla 11 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos por el ejemplo 359 usando el correspondiente Precursor y el correspondiente bromuro de alquilo respectivamente.

Tabla 11: Ejemplos 360–361 / 368–371

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
360	Éster etílico del ácido [5-(((2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético	0,5	507,3
361	2-(2-Ciclobutilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,54	503,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
368	2-(2-Ciclobutilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,47	504,4
369	Éster etílico del ácido [5-(((2-Dimetilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il]-acético	0,47	522,3
370	Éster etílico del ácido [5-(((2-dimetilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il]-acético	0,74 (CL-F1)	508,3
371	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,4	494,3

**Ejemplo 362****2-[2-(2,2-Difluoro-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

- 5 A una solución del diclorhidrato de N-(2-trifluorometil)bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamida **Precursor J2** (104 mg, 0,178 mmol) en 2 ml DMF se le añaden ácido 2,2-difluoropropiónico (19,6 mg, 0,178 mmol), HATU (81,4 mg, 0,214 mmol) y DIPEA (57 mg, 0,446 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. Se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 10

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup> = 527,3

- 15 **Los Ejemplos 363 / 372 / 570-572** enumerados en la Tabla 12 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos por el ejemplo 362 usando el correspondiente **Precursor** y el correspondiente ácido carboxílico respectivamente.

**Tabla 12: Ejemplos 363 / 372 / 570-572**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
363	rac-N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,71	521,4
372	rac-2-[2-((1 <i>S</i> *,2 <i>S</i> *)-2-Fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,93	548,2
570	rac-2-[2-(2,2-Difluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,75	539,4
571	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-2-[2-(1-trifluorometil-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,78	571,4
572	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(furan-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,74	529,2

**Ejemplos 363a****N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1*R*\*,2*R*\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-**



**ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**CL-L:  $t_R = 4,71$  min**Ejemplo 363b****N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1S\*,2S\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**CL-L:  $t_R = 6,47$  minSe obtienen por separación usando condiciones de HPLC preparativa (Procedimiento-L) del **Ejemplo 363** racémico.**Ejemplo de referencia 104****rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-1-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-etanona**a) N-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida

A una solución de diclorhidrato de rac-2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acetamida **Precursor J3** (167 mg, 0,311 mmol) y ciclopropanocarboxaldehído (21,8 mg, 0,311 mmol) en 1,5 ml de MeOH y 0,75 ml de agua se añade NaBH<sub>3</sub>CN (48,9 mg, 0,778 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante toda la noche. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida y se seca en HV. El producto del subtítulo en bruto se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

b) A una solución de N-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida (160 mg, 0,283 mmol) en 1,5 ml de MeOH y 0,5 ml de agua se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (235 mg, 1,7 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agita a 60 °C durante 2 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E).  
CL-A:  $t_R = 0,50$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 419,2

**Ejemplo 108****2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida**a) N-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-N-(2-(bencil(2-dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamida

A una solución de diclorhidrato de N-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acetamida **Precursor J5** (120 mg, 0,179 mmol) en 2 ml de DCM se le añade TEA (72,6 mg, 0,717 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante 10 min. Después se añade cloruro de acetilo (15,5 mg, 0,197 mmol) y la solución resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Se añaden sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida y se seca en HV. El producto del subtítulo en bruto se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,57$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 505,0

b) A una solución de N-(2-acetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-N-(2-(bencil(2-(dimetilamino)etil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamida (90,2 mg, 0,179 mmol) en 1,5 ml de MeOH y 0,5 ml de agua se le añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (99 mg, 0,72 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agita a 65 °C durante 4 h después a TA durante toda la noche. Se añaden sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E). Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-B:  $t_R = 0,55$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 409,1**Ejemplo 113****Éster metílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**a) Éster metílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

A una solución de diclorhidrato de N-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acetamida **Precursor J5** (120 mg, 0,179 mmol) en 2 ml de DCM se le añade TEA (72,6 mg, 0,717 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante 10 min. Después se añade metilcloroformiato (18,6 mg, 0,197 mmol) y la solución resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después del enfriamiento, se añaden sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida y se seca en HV. El producto del subtítulo en bruto

se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 521,2$

- 5 b) A una solución de éster metílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoroacetil)-amino]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico de metilo (93,2 mg, 0,179 mmol) en 1,5 ml de MeOH y 0,75 ml de agua se le añade  $K_2CO_3$  (99 mg, 0,72 mmol) y la solución de color amarillo resultante se agita a 65 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E). Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.  
CL-B:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 425,1$

- 10 **Los Ejemplos 105–107 / 109–112 / 114–138** enumerados en la Tabla 13 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos para el **Ejemplo de referencia 104**, **Ejemplo 108** o **Ejemplo 113**, usando el correspondiente **Precursor** y el correspondiente aldehído, cetona, cloruro de ácido carboxílico o cloroformiato respectivamente.

**Tabla 13: Ejemplos 105–107 / 109–112 / 114–138**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
105	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,65	515,4
106	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,51	381,4
107	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,53	395,4
109	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,55	409,5
110	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,58	421,4
111	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,73	423,4
112	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,6	423,5
114	N-Bencil-2-(2-butil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,78	437,4
115	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,78	437,5
116	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,62	437,5
117	Éster etílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,83	439,4
118	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-furan-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,59	447,4
119	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-(3-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,83	451,4
120	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-(3,3-dimetil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,69	451,5
121	Éster isopropílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,89	453,4
122	Éster isobutílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,95	467,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
123	N-Bencil-2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,64	457,4
124	N-Bencil-2-(2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,7	463,5
125	2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,82	471,4
126	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	nd	nd
127	Éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 5-({[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,99	481,5
128	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,84	485,4
129	N-Bencil-2-[2-(2-ciclohexil-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,95	491,5
130	Éster fenílico del ácido 5-({[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,92	487,4
131	Éster bencílico del ácido 5-({[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,95	501,4
132	N-Bencil-N-(3-metil-butil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,87	380,4
133	N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida	0,57	429,4
134	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,62	455,4
135	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,61	463,4
136	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,68	515,5
137	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,61	489,4

**Ejemplo 364****2-(2-Cianometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

- 5 A una solución de diclorhidrato de N-[[2-(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acetamida **Precursor J8** (100 mg, 0,143 mmol) disuelto en 2 ml de MeCN se le añade cloroacetnitrilo (11 mg, 0,143 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (27,4 mg, 0,285 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 5 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo es absorbido en DCM y solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D).  
10 Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup> = 474,0**Ejemplo 373****N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-**

**acetamida**

5 A una solución del diclorhidrato de N-[[2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acetamida **Precursor J8** (100 mg, 0,143 mmol) disuelto en 2 ml de tolueno se le añade yodobenceno (35,6 mg, 0,171 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3,92 mg, 0,0043 mmol) DavePhos (5,05 mg, 0,0128 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (27,4 mg, 0,285 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a 80 °C durante toda la noche. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo es absorbido en DCM y solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D). Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 CL-A:  $t_R = 0,90$  min;  $[M+H]^+ = 511,3$

Los **Ejemplos 374–376** enumerados en la Tabla 14 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos por el ejemplo 373, usando el correspondiente yoduro de heteroarilo respectivamente.

**Tabla 14: Ejemplos 374–376**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
374	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,58	512,3
375	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-pirimidin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,81	513,3
376	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-2-[2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida	0,96	586,3

**Precursor J1**

15 **Diclorhidrato de N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida**

20 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico **Ejemplo 8** (580 mg, 1,24 mmol) en 4 ml de DCM se le añade 0,62 ml de HCl 4N en sol. de dioxano. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h en cuyo momento se ha formado un precipitado de color blanco. El sólido se filtra y se seca en HV. (Es sensible a la humedad y se convierte en un aceite de color amarillo rápidamente después de abrir el frasco al aire). Esto proporciona 390 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+ = 367,2$

25 Los **Precusores J4 / J11–J13** enumerados en la Tabla 15 se preparan aplicando el procedimiento mencionado anteriormente descrito para el **Precursor J1** usando los correspondientes precursores (**Ejemplo 10**, **Ejemplo 90**, **Precursor K12**, **Precursor K13**) respectivamente como material de partida.

**Tabla 15: Precursor J4 / J11–J13**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (CL-A)	Datos de EM m/z+
<b>J4</b>	Diclorhidrato de N-(1-Metil-piperidin-4-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,56	461,0
<b>J11</b>	Diclorhidrato de N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,58	463,1
<b>J12</b>	Diclorhidrato de N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-acetamida	0,52	436,1
<b>J13</b>	Clorhidrato de N-((1-hidrox ciclopentil)metil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida	0,73	462,2

**Precursor J2****Diclorhidrato de N-(2-trifluorometil)bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino)acetamida**

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-(((2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor K2** (150 mg, 0,236 mmol) en 2 ml de DCM es 0,5 ml TFA. La solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. La mezcla se vierte sobre agua y se basifica con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. Esto  
10 proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 435,1$

**Precursor J3****Diclorhidrato de rac-2,2,2-Trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-acetamida**

15 a) éster terc-butílico del ácido 5-[[2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido rac-5-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor K3** (100 mg, 0,202 mmol) en 4 ml de DCM se le añade TEA (123 mg, 1,21 mmol) y la solución se deja en agitación a TA durante 10 min. Después se añade por goteo lentamente TFAA (170 mg, 0,809 mmol) y la solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA  
20 durante 45 min. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida para proporcionar 151 mg del compuesto del subtítulo en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 561,0$

25 b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-[[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (151 mg de crudo, 0,202 mmol) en 3 ml de dioxano se añade sol. de HCl 4N en 1,5 ml de dioxano y se deja agitar a TA durante toda la noche. El disolvente se evapora a presión reducida, el resto de dioxano se coevapora dos veces con DCM. Después del secado en HV esto proporciona 159 mg del compuesto del título el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.  
30

CL-B:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 496,98$

Los **Precusores J5-J10** enumerados en la Tabla 16 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor J3** usando el correspondiente **Precursor** o **Ejemplo** como material de partida.

**Tabla 16: Precursor J5-J10**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
J5	Diclorhidrato de N-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acetamida	0,44 (B)	463,1
J6	Clorhidrato de N-[[bencil-(3-metil-butil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acetamida	0,72 (8)	463,2
J7	Diclorhidrato de N-[[2-Cloro-bencil)-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acetamida	0,48 (8)	496,98
J8	Diclorhidrato de N-[[2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acetamida	0,51 (8)	530,99
J9	Diclorhidrato de rac-2,2,2-Trifluoro-N-[[1-metil-piperidin-3-il)-(2-trifluorometilbencil)-carbamoil]-metil]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acetamida	0,59 (A)	557,2
J10	Diclorhidrato de 2,2,2-Trifluoro-N-[[1-metil-piperidin-4-il)-(2-trifluorometilbencil)-carbamoil]-metil]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acetamida	0,59 (A)	557,1

**Precursor J14****Éster terc-butílico del ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-carbámico**

5 A una solución de éster bencilico del ácido 5-((2-((2-((*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil) amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxílico **Precursor K14** (56 % de pureza, 2,24 g, 1,92 mmol) en 20 ml de EtOAc desgasificado se añade 0,5 g de Pd/C al 10 % y la suspensión resultante se deja en agitación a TA en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante toda la noche. Después se añaden 0,2 g de Pd/C 10 % y la suspensión resultante se deja en agitación a TA en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 4 días. La mezcla  
10 después se filtra sobre Celite, la torta del filtro se aclara tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se concentra al vacío para proporcionar cuantitativamente 1,07 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 521,4$

**Precursor J15**

15 Se prepara **Éster terc-butílico del ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-carbámico**, CL-A:  $t_R = 0,74$  min;  $[M+H]^+ = 522,3$ , de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Precursor J14** usando el **Precursor K15** como material de partida.

Los **Precusores K2-K3 / K7 / K12-K15** enumerados en la Tabla 17 se preparan aplicando el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 8** a partir del **precursor B1** usando el correspondiente **Precursor B1, B8 o B25** y la correspondiente **Amina**.

20

Tabla 17: Precursor K2-K3 / K7 / K12-K15

Precursor	Nombre del precursor	t <sub>R</sub> [min] (CL·A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
K2	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,81	535,3
K3	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido <i>rac</i> -5-[2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-2-oxo-etilamino]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,73	465,2
K7	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-(((2-cloro-bencil)-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,74	501
K12	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-(((2-Dimetilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,78	536,3
K13	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-((2-((1-hidroxiciclo-pentil)metil)-(2-(trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxílico	1,03	561,9
K14	Éster bencílico del ácido 5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)-(2-(trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxílico	1,08	655,4
K15	Éster bencílico del ácido 5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxílico	1,04	656,0

**Ejemplo 138****(E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-etil)-acrilamida**

A una solución de clorhidrato de (E)-N-bencil-N-(2-hidroxi-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)acrilamida **Precursor L1** (45 mg, 0,136 mmol) y ciclopropancarboxaldehído (9,6 mg, 0,136 mmol) en 0,5 ml de agua y 1 ml de MeOH se le añade NaBH<sub>3</sub>CN (21,4 mg, 0,34 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. El disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E). El sólido obtenido se disuelve en un gran exceso de 1,25 sol. de HCl en EtOH y la solución resultante se deja en agitación a TA durante 10 min. Después, el disolvente se retira a presión reducida y el producto en bruto se seca en HV. Esto proporciona el compuesto del título clorhidrato en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 391,4$

**Ejemplo 162****N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-propionamida**

A una solución de diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-propionamida **Precursor O4** (40 mg, 0,082 mmol) en 2 ml de DCM se le añade TEA (33,2 mg, 0,328 mmol) seguido de cloruro de propionilo (8,36 mg, 0,09 mmol). La mezcla amarilla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. El disolvente se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D). Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-B:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 422,0$

**Ejemplo 167****Éster metílico del ácido 5-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución de diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)acetamida **Precursor Q2** (50 mg, 0,09 mmol) en 0,5 ml de DCM se le añade TEA (36,8 mg, 0,36 mmol) seguido de metilcloroformiato (9,44 mg, 0,1 mmol). La mezcla amarilla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. El disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E). Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 426,2$

Los **Ejemplos 139-161 / 163-166 / 168-174 / 454** enumerados en la Tabla 18 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos por el ejemplo 138, **Ejemplo 162** o **Ejemplo 167** respectivamente usando el correspondiente **Precursor** y el correspondiente aldehído, cetona, cloruro de ácido carboxílico o cloroformiato respectivamente.

35

**Tabla 18: Ejemplos 139-161 / 163-166 / 168-174 / 454**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
139	(E)-N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-etil-acrilamida	0,89	409,3
141	(E)-N-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2,3-dimetil-bencil)-acrilamida	0,94	415,4
142	(E)-N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida	0,52	378,3
143	(E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida	0,58	418,5
144	Éster etílico del ácido {Bencil-[(E)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilolil]-amino}-acético	0,84	433,4



(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-C) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
145	(E)-N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-acrilamida	0,57	426,4
146	(E)-N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida	0,61	452,4
147	(E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(1,1-dioxo-tetrahydro-1H-tiofen-3-il)-acrilamida	0,72	465,4
148	(E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-acrilamida	0,97	469,4
149	(E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,62	460,4
150	(E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,65	486,4
151	(E)-3-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,6	486,4
152	(E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,65	512,4
<b>Ejemplo de referencia 153</b>	rac-(E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-1-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il)-propenona	0,51	416,4
154	(E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,65	500,3
155	N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-propionamida	0,57	428,4
156	N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-propionamida	0,62	454,3
157	N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,61	462,4
158	3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,65	488,4
159	3-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,6	488,4
160	3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,64	514,4
161	N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-propionamida	0,57	420,5

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
163	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(3-metil-butil)-acetamida	0,97	421,4
164	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,49	382,4
165	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,51	396,4
166	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,56	422,4
168	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,57	424,4
169	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,71	424,4
170	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,76	438,5
171	N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,55	430,3
172	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,59	456,4
173	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,59	464,4
174	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,63	490,4
454	3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,49 (CL-A)	488,0

**Ejemplo 140**

Se prepara **Diclorhidrato de (E)-N-Bencil-N-(2-carbamoil-etil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida** aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 138, usando el correspondiente **Precursor L3** y ciclopropancarboxaldehído. El sólido obtenido se disuelve en un gran exceso de sol. de HCl 1,25 en EtOH y la solución resultante se deja en agitación a TA durante 10 min. Después, el disolvente se retira a presión reducida y el producto en bruto se seca en HV. Esto proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,62$  min;  $[M+H]^+ = 418,1$ .

**10 Precursor L1****(E)-N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida**

A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-((E)-2-[bencil-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor M1** (43 mg, 0,098 mmol) en 2 ml de dioxano se le añade 0,34 ml de sol. de HCl 4M en dioxano. La sol. resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. La evaporación de los volátiles a presión reducida proporciona cuantitativamente el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,49$  min;  $[M+H]^+ = 337,3$

Los **Precursores L2-L13** enumerados en la Tabla 19 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el

**Precursor L1** usando el correspondiente **Precursor** o **Ejemplo** como material de partida.

**Tabla 19: Precursor L2–L13**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
L2	Clorhidrato de (E)-N-(2-Clorobencil)-N-etil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,69 (A)	355,2
L3	Clorhidrato de (E)-N-Bencil-N-(2-cianoetil)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,63 (A)	346,3
L4	Clorhidrato de (E)-N-Ciclopropil-N-(2,3-dimetilbencil)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,73 (A)	461,4
L5	Clorhidrato de (E)-N-Bencil-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,44 (B)	364,1
L6	Clorhidrato de (E)-Etil 2-(N-bencil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamido)acetato	0,68 (A)	379,3
L7	Diclorhidrato de (E)-N-(2-Clorobencil)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,47 (B)	398
L8	Clorhidrato de (E)-N-Bencil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,62 (A)	411,3
L9	Clorhidrato de (E)-N-Bencil-N-(4-fluorofenil)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)acrilamida	0,76 (A)	415,4
L10	Diclorhidrato de (E)-N-(2-(Dimetilamino)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acrilamida	0,49 (B)	432
L11	Diclorhidrato de (E)-N-(1-Metilpiperidin-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acrilamida	0,55 (A)	458,1
L12	Diclorhidrato de rac-(E)-1-(4-Metil-2-fenilpiperazin-1-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)prop-2-en-1-ona	0,44 (A)	362,2
L13	Diclorhidrato de (E)-N-(2-(Dimetilamino)etil)-2-metil-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acrilamida	0,55 (A)	446,1

**Precursor O1**

5 **Diclorhidrato de N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-propionamida**

10 A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-{2-[(2-cloro-bencil)-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-etil}-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Ejemplo 98** (85 mg, 0,161 mmol) en 2 ml de dioxano se le añade 0,141 ml de sol. HCl 4M en dioxano. La sol. resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. La evaporación de los volátiles a presión reducida proporciona 78 mg (100 %) del compuesto en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,52$  min;  $[M+H]^+ = 400,2$

Los **Precusores O2–O4** enumerados en la Tabla 20 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor O1** usando el correspondiente **Precursor** o **Ejemplo** como material de partida.

**Tabla 20: Precursor O2–O4**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
O2	Diclorhidrato de N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,54 (A)	433,9

(continuación)

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
O3	Diclorhidrato de N-(1-Metil-piperidin-4-il)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,54 (A)	460,2
O4	Diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-il)-propionamida	0,43 (8)	366,1

**Precursor Q1****Clorhidrato de N-Bencil-N-(3-metil-butil)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida**

- 5 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido 5-[[bencil-(3-metil-butil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor R1** (90 mg, 0,187 mmol) en 2 ml de dioxano se le añade 0,655 ml de sol. de HCl 4M en dioxano. La sol. resultante se deja en agitación 5 h a TA. La evaporación de los volátiles a presión reducida proporciona 78 mg (100 %) del compuesto en forma de un sólido de color blanco el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 367,1$ 

- 10 Los **Precusores Q2-Q4** enumerados en la Tabla 21 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor Q1** usando el correspondiente **Precursor** o **Ejemplo** como material de partida.

**Tabla 21: Precursor Q2-Q4**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
Q2	Diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,41 (8)	368,1
Q3	Diclorhidrato de N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida	0,45 (8)	401,7
Q4	Diclorhidrato de N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,47 (8)	436

- 15 Los **Precusores M1-R4** enumerados en la Tabla 22 se preparan aplicando el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 92** a partir del **precursor E1** usando el correspondiente **Precursor** y la correspondiente **Amina**.

**Tabla 22: Precursor M1-R4**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
M1	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[bencil-(2-hidroxi-etil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,90 (A)	437,3
M3	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[bencil-(2-ciano-etil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,96 (A)	446,1
M4	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[Ciclopropil-(2,3-dimetil-bencil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,06 (A)	461,4
M7	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[(2-Cloro-bencil)-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,75 (8)	497,8
M9	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[bencil-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,06 (A)	515,4
M10	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 5-((E)-2-[(2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-vinil)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,76 (8)	532,1

(continuación)

Precursor	Nombre del precursor	t <sub>R</sub> [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
M12	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido rac-5-[(E)-3-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propenil]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,74 (A)	462,3
P4	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-{2-[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-etil}-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,72 (8)	465,8
R1	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-[[bencil-(3-metil-butyl)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,14 (8)	467
R3	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-[(2-Cloro-bencil)-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,73 (8)	502,3
R4	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 5-[(2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,75 (8)	536,1

**Ejemplo 175****N-Bencil-N-ciclopropilmetil-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida**

A una solución de N-bencil-N-(ciclopropilmetil)-2-(isoquinolin-5-ilamino)acetamida **Precursor S1** (226 mg, 0,65 mmol) en 1 ml MeCN se le añade yodometano (95 mg, 0,67 mmol). La mezcla se deja en agitación a TA durante 3 h. Los volátiles se evaporan a presión reducida y el producto en bruto se disuelve en 2 ml de MeOH antes del agregado de NaBH<sub>4</sub> (49 mg, 1,3 mmol). Los cambios de color del amarillo al incoloro y la solución resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añaden NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM con un separador de fases. Las fases orgánicas se combinan y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo en bruto se disuelve en 2 ml de EtOH y se añade DABCO (875 mg, 7,8 mmol). La solución resultante se calienta a reflujo durante 1 h. Después de la evaporación de los volátiles a presión reducida, el residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E).

CL-C: t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup> = 364,4

**Ejemplo 177**

Se prepara **N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida** CL-C: t<sub>R</sub> = 0,52 min; [M+H]<sup>+</sup> = 399,4 a partir de N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-fluorobencil)-2-(isoquinolin-5-ilamino)acetamida **Precursor S2** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 175**.

**Precursor S1****N-Bencil-N-(ciclopropilmetil)-2-(isoquinolin-5-ilamino)acetamida**

A una solución del ácido 2-(isoquinolin-5-ilamino)acético **Precursor T1** (202 mg, 1 mmol) disuelto en 2 ml de DMF se le añade bencil-ciclopropilmetil-amina **Amina 4** (161 mg, 1 mmol), DIPEA (388 mg, 3 mmol) y HATU (380 mg, 1 mmol). La solución resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Se añaden NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y agua y la fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM con un separador de fases. Las fases orgánicas se combinan y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice: (Eluyente: (DCM/MeOH) 95:5 + sol. de NH<sub>3</sub> ac. al 2 %) proporciona 226 mg (65 %) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD), 50:50 mezcla de dos rotámeros, δ: 9,07 (m, 1 H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 0,5 H), 8,33 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 6,1 Hz, 0,5 H), 7,89 (d, J = 6,1 Hz, 0,5 H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,29 (m, 4 H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 0,5 H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 0,5 H), 4,86 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 3,39 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 2,82 (s), 1,06 (m, 1 H), 0,58 (m, 1 H), 0,50 (m, 1 H), 0,26 (m, 2 H)

**Precursor S2**

Se prepara **N-(2-(Dimetilamino)etil)-N-(2-fluorobencil)-2-(isoquinolin-5-ilamino)acetamida** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis de **Precursor S1** usando el **Precursor T1** y la **Amina 20** como materiales de partidas.

**Precursor T1**

**Ácido 2-(Isoquinolin-5-ilamino)acético**

A una solución de 5-isoquinolina (1g, 6,94 mmol) en 15 ml de MeCN enfriada hasta 0 °C se le añade 1,54 ml de sol. de ácido glioxílico al 50 % en agua y NaBH<sub>3</sub>CN (872 mg, 13,9 mmol). La mezcla se deja calentar hasta TA y se agita a esta temperatura durante toda la noche. Después el MeCN se evapora a presión reducida, el residuo es absorbido en agua (pH=9). La fase ac. resultante se extrae con éter. Después, la fase ac. se acidifica con sol. de HCl 1N y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve con MeOH y se eluye en una columna de ácido SiliaBond® SCX. Se libera con amoníaco. Después de la evaporación, el producto en bruto se disuelve en sol. ac. de HCl 1N y se calienta a 85 °C durante 2 h. La evaporación de los volátiles hasta sequedad y en HV proporciona 820 mg (58 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,59 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J<sub>1</sub> = 6,9 Hz, J<sub>2</sub> = 0,6 Hz, 1 H), 7,86 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H)

**Ejemplo 179****2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

15 A una solución de éster terc-butílico del ácido {2-[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-metil-carbámico **Ejemplo 83** (30 mg, 0,052 mmol) en 1 ml de DCM se le añade 0,15 ml de TFA. La solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 30 min y después se vierte en agua. La fase ac. resultante se basifica hasta pH=8-9 con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y después se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>,  
20 se filtra y se evapora a presión reducida. Después del secado en HV, se obtiene el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup> = 475,2

Se preparan **Ejemplo 177 N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**, CL-A: t<sub>R</sub> = 0,70 min; [M+H]<sup>+</sup> = 477,2 y **Ejemplo 178 rac-N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-acetamida**, CL-A: t<sub>R</sub> = 0,55 min; [M+H]<sup>+</sup> = 419,1 aplicando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 179** a partir del **Precursor U1** y del **Ejemplo 65** respectivamente.

**Ejemplo 385****2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

30 A una solución de (2-(2-((2-(ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil) (metil)carbamato de *terc*-butilo **Precursor U11** (58,9 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de DCM y 0,5 ml de MeOH se le añade 0,5 ml de sol. de HCl 4N en dioxano (2 mmol). La solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 30 min y después los volátiles se retiran a presión reducida y el residuo se seca en HV. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D).

35 CL-F: t<sub>R</sub> = 0,74 min; [M+H]<sup>+</sup> = 489,3

En algún caso, la sal de clorhidrato del compuesto del título obtenida después de la evaporación de los volátiles no necesita purificación adicional alguna. En algunos otros casos se añade HCl 4M en MeOH a las fracciones de HPLC preparativa a fin de obtener después del secado, el compuesto del título en forma de una sal de clorhidrato.

40 Los **Ejemplos 377-384 / 386-433 / 435-446** enumerados en la Tabla 23 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos para le **Ejemplo 179** o en el **Ejemplo 385** respectivamente usando el correspondiente **Precursor** o **compuesto Ejemplo**.

Tabla 23: Ejemplos 377-384 / 386-433 / 435-446

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-FF) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
377	N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-piperidin-4-il-acetamida	0,39	407,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-FF) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
378	rac-N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-acetamida	0,39	393,3
379	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	501,4
380	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	501,4
381	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,5	487,3
382	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	489,4
383	2-(2-Isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,83	491,3
384	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	475,3
386	2-(2-Butiril-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,76	491,3
387	2-(2-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,76	491,4
3388	2-[2-(2-Metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,67	493,3
389	2-(2-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,79	503,3
390	2-[2-(2,2-Dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,82	505,3
391	N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(3-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,81	505,3
392	rac-N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(tetrahydro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,69	519,3
393	2-[2-(3,3-Dimetil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,85	519,4
394	Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,76	479,3
395	Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,81	493,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-FF) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
396	Éster prop-2-inílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,8	503,3
397	Éster alílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,84	505,3
398	Éster propílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,87	507,3
399	Éster isopropílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,86	507,3
400	Éster 2-fluoro-etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,78	511,3
401	Éster isobutílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,91	521,4
402	Éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,94	535,4
403	Etilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,69	492,3
404	Isopropilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,74	506,4
405	Butilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,8	520,4
406	<i>terc</i> -butilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,81	520,4
407	Ciclohexilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,85	546,4
408	2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,6	464,3
409	N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,65	478,3
410	2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,67	490,3



(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-FF) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
411	2-(2-Butiril-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,69	492,3
412	2-(2-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,69	492,4
413	2-[2-(2-Metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,97 (CL-F1)	494,3
414	2-(2-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,72	504,3
415	2-[2-(2,2-Dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,75	506,4
416	N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(3-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,74	506,4
417	rac-N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(tetrahydro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,63	520,3
418	2-[2-(3,3-Dimetil-butiril)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,79	520,4
419	Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,69	480,3
420	Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,74	494,3
421	Éster prop-2-inílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,73	504,3
422	Éster alílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,77	506,3
423	Éster propílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,8	508,3
424	Éster isopropílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,8	508,3
425	Éster 2-fluoro-etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,7	512,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-FF) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
426	Éster isobutílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,85	522,4
427	Éster 2-metoxietílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,69	524,3
428	Éster 2,2-dimetil-propílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,89	536,4
429	Etilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,62	493,3
430	Isopropilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,67	507,3
431	Butilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,73	521,4
432	<i>terc</i> -butilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,74	521,4
433	Ciclohexilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,78	547,4
435	N-(2-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida	0,47	485,3
436	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida	0,39	442,3
437	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,43	476,3
438	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	530,4
439	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-etilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,5	489,4
440	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-piperidin-4-il-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	501,3
441	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	501,4
442	N-(2-Amino-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	461,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-FF) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
443	N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida	0,38	381,2
444	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,46	449,3
445	2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,67	463,3
446	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida	0,46	441,3

**Ejemplo 434****2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

5 A una solución de 2-((2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-((4-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida **Precursor U60** (164 mg, 0,247 mmol) y 0,5 ml de AcOH en 5 ml de MeOH se le añade Pd/C al 10 % (26,3 mg, 0,0247 mmol). La suspensión se agita en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 8 h. Después, la mezcla en bruto se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D). CL-F: t<sub>R</sub> = 0,84 min; [M+H]<sup>+</sup> = 543,3

**10 Precursor U1**

Se prepara **Éster terc-butílico del ácido metil-{2-[[2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-2-trifluorometil-bencil]-amino}-etil}-carbámico** CL-A: t<sub>R</sub> = 1,00 min; [M+H]<sup>+</sup> = 576,8 de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Ejemplo 8** usando el **Precursor B2** y la **Amina 73** como materiales de partidas.

**15 Precursor U10****(2-(2-((2-acetil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil)(metil)carbamato de terc-butilo**

20 A una solución de cloruro de acetilo (7,85 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de DCM se le añade TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-2-trifluorometil-bencil]-amino}-etil}-carbámico **Precursor J14** (54,2 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. La solución obtenida del compuesto del título, CL-G: t<sub>R</sub> = 1,11 min; [M+H]<sup>+</sup> = 563,2, se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

**Precursor U20****25 5-((2-((2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil) bencil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de metilo**

30 A una solución de cloroformiato de metilo (10,5 mg, 0,11 mmol) en 1 ml de DCM se le añade TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-2-trifluorometil-bencil]-amino}-etil}-carbámico **Precursor J14** (54,2 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. La solución obtenida del compuesto del título, CL-G: t<sub>R</sub> = 1,21 min; [M+H]<sup>+</sup> = 519,2, se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

**Precursor U29****(2-(2-((2-(EtiCLarbamoil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil)(metil)carbamato de terc-butilo**

35 A una solución de isocianato de etilo (8,2 mg, 0,11 mmol) en 1 ml de DCM se le añade TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) y éster terc-butílico del ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-2-trifluorometil-bencil]-amino}-etil}-carbámico **Precursor J14** (54,2 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. La solución obtenida del compuesto del título, CL-G: t<sub>R</sub> = 1,11 min; [M+H]<sup>+</sup> = 592,2, se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Los **Precusores U2–U9 / U11–U19 / U21–U28 / U30–U63** enumerados en la Tabla **24** se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos para la síntesis del **Precursor U1** a partir del **precursor B2** y la **amina 73** o **Precursor U10, Precursor U20 y Precursor U29** a partir del **Precursor J14** usando los reactivos correspondientes.

Tabla 24: Precursores U2-U9 / U11-U19 / U21-U28 / U30-U63

Precurzor	Nombre del precursor	t <sub>R</sub> [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
U2	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-{Bencil-[(2- <i>etil</i> -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetil]-amino}-piperidine-1-carboxílico	1,8 (H)	507,2
U3	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 3-{Bencil-[(2- <i>etil</i> -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetil]-amino}-pirrolidina-1-carboxílico	1,75 (H)	493,2
U9	<i>terc</i> -Butil [(2-[(2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)amino]-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate	0,83 (A)	575,1
U4	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-3-[[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico	0,86 (A)	601,3
U5	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (R)-3-[[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico	0,86 (A)	601,3
U6	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido rac-3-[[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-pirrolidina-1-carboxílico	0,85 (A)	587,3
U7	(2-[(2-(2-(ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	0,87 (A)	589,3
U8	(2-[(2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	0,98 (B)	591,1
U11	(2-[(2-(2-(ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,2 (G)	589,2
U12	(2-[(2-(2-butiril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,23 (G)	591,2
U13	(2-[(2-(2-isobutiril-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,23 (G)	591,2
U14	(2-[(2-(2-(2-metoxiacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,14 (G)	593,2
U15	(2-[(2-(2-(ciclobutanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil](metil)carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,24 (G)	603,2
U16	metil(2-[(2-pivaloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil]carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,28 (G)	605,2
U17	metil(2-[(2-(3-metilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamido)etil]carbamate de <i>terc</i> -butilo	1,26 (G)	605,2

(continuación)

Precursor	Nombre del precursor	t <sub>R</sub> [min] (Procedimiento)	Datos de EIM m/z [M+H] <sup>+</sup>
U18	(S)-metil(2-(2-((2-(tetrahidrofurán-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamido)etil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	1,15 (G)	619,2
U19	(2-(2-(2-(3,3-dimetilbutanol)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamido)etil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	1,3 (G)	619,3
U21	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de etilo	1,29 (G)	593,2
U22	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de prop-2-in-1-ilo	1,26 (G)	603,2
U23	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de alilo	1,30 (G)	605,2
U24	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de propilo	1,33 (G)	607,2
U25	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de isopropilo	1,33 (G)	607,2
U26	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de 2-fluoroetil	1,24 (G)	611,2
U27	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de isobutilo	1,37 (G)	621,2
U28	5-((2-(2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)(2-(trifluorometil)encil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de neopentilo	1,40 (G)	635,3
U30	(2-(2-(2-(isopropilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamido)etil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	1,19 (G)	606,2
U31	(2-(2-(2-(Butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamido)etil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	1,23 (G)	620,2
U32	(2-(2-(2-( <i>tert</i> -Butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamido)etil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	1,26 (G)	620,3
U33	(2-(2-(2-(Ciclohexilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(trifluorometil)encil)acetamido)etil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo	1,27 (G)	646,0



(continuación)

Precursor	Nombre del precursor	t <sub>R</sub> [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
U48	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de alilo	1,20 (G)	623,1
U49	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de propilo	1,23 (G)	608,2
U50	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de isopropilo	1,21 (G)	608,1
U51	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de 2-fluoroetilo	1,13 (G)	612,1
U52	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de isobutilo	1,27 (G)	639,2
U53	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de 2-metoxietilo	1,11 (G)	624,1
U54	5-((2-((2-(( <i>tert</i> -butoxicarbonil)(metil)amino)etil)((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)amino)-2-oxoetil)amino)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i> )-carboxilato de neopentilo	1,27 (G)	n. d.
U55	(2-(2-((2-(etilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)acetamido)etil)(metil)carbamoilato de <i>tert</i> -butilo	1,03 (G)	593,2
U56	(2-(2-((2-(isopropilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)acetamido)etil)(metil)carbamoilato de <i>tert</i> -butilo	1,06 (G)	607,2
U57	(2-(2-((2-( <i>tert</i> -butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)acetamido)etil)(metil)carbamoilato de <i>tert</i> -butilo	1,09 (G)	621,1
U58	(2-(2-((2-( <i>tert</i> -butilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)acetamido)etil)(metil)carbamoilato de <i>tert</i> -butilo	1,15 (G)	621,0
U59	(2-(2-((2-(ciclohexilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((3-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)acetamido)etil)(metil)carbamoilato de <i>tert</i> -butilo	1,17 (G)	664,2
U60	2-((2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((2-((4-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida	0,90 (A)	662,9
U61	2-((2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-((2-((4-metoxibencil)(2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida	0,82 (A)	586,9



(continuación)

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
U62	(2-(N-(2-clorobencil)-2-((2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamido)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	0,82 (A)	541,3
U63	(2-(N-((3-cloropiridin-2-il)metil)-2-((2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)acetamido)etil)(metil)carbamato de terc-butilo	0,77 (A)	542,2

**Ejemplo 180****rac-N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-acetamida**

5 A una solución de N-bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-acetamida **Ejemplo 178** (12 mg, 0,0287 mmol) en 0,5 ml de MeOH se le añade una gota de sol. de formaldehído 36,5 % en agua (20 mg, 0,243 mmol) después NaBH<sub>4</sub> (2 mg, 0,0529 mmol) y la sol. resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. El disolvente se retira a presión reducida, el residuo se reparte entre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y DCM. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La purificación del residuo en bruto por HPLC prep. (Procedimiento D) 10 proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,56 min; [M+H]<sup>+</sup> = 433,1

**Ejemplo 447****N-[2-(Ciclobutil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

15 A una solución de la sal diclorhidrato de N-[2-(ciclobutil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida **Ejemplo 179** (50 mg, 0,089 mmol) en 1 ml de MeOH se le añade ciclobutanona (31 mg, 0,443 mmol), ZnCl<sub>2</sub> (24,1 mg, 0,177 mmol) y NaBH<sub>3</sub>CN (19,5 mg, 0,31 mmol). La mezcla amarilla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Se añade agua y la fase orgánica resultante se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y se seca 20 sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La purificación del residuo en bruto por HPLC prep. (Procedimiento D) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A: t<sub>R</sub> = 0,63 min; [M+H]<sup>+</sup> = 529,1

Los **Ejemplos 448-453** enumerados en la Tabla 25 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 447 usando el correspondiente Compuesto **Ejemplo** y cetona respectivamente.

25

**Tabla 25: Ejemplos 448-453**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
448	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-metil-(tetrahydro-furan-3-il)-amino]-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,52	545,4
449	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,52	517,4
450	N-[2-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,54	529,4
451	N-[2-(Ciclopentil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,55	543,4
452	rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-1-metil-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,53	535,4
453	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[etil-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,55	573,4

**Ejemplo 181****Éster terc-butílico del ácido 8-([Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(carboximetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

**Precursor V1** (884 mg, 2,42 mmol) en 20 ml de DCM se le añaden N-bencil-N',N'-dimetiletan-1,2-diamina **Amina 7** (432 mg, 2,42 mmol), HATU (1106 mg, 2,91 mmol) y DIPEA (783 mg, 6,06 mmol). La suspensión marrón resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. La fase orgánica se lava con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera sucesivamente y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: gradiente de DCM/MeOH 100:0 a 80:20) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

CL-B:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 467,08$

Los **Ejemplos 182–184 / 455–543** enumerados en la Tabla 26 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 181 usando el correspondiente **Precursor** y **Amina** respectivamente.

**Tabla 26: Ejemplos 182–184 / 455–543**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
182	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,53	381,4
183	N-Bencil-N-(3-metil-butil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,95	380,4
184	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,78	395,4
Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
455	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,39	456,3
456	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,4	500,3
457	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida	0,64	457,3
458	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida	0,65	501,2
459	rac-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-((1R*,2R*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-acetamida	0,64	488,3
460	rac-N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-((1R*,2R*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-acetamida	0,66	532,2
461	rac-N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-[2-((1R*,2R*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida	1,03	533,2
463	N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-2-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	501,3
464	2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida	0,5	491,3
465	2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-{2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etil}-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,5	507,3
466	2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,48	475,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
467	N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,51	500,3
468	3-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-dimetilaminoetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,48	474,4
475	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	489,3
476	N-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,54	515,4
471	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida	0,53	505,4
472	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida	0,52	505,4
473	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-trifluorometoxi-bencil)-acetamida	0,54	505,3
474	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,65	565,4
475	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-{2-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,92	557,3
476	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,52	566,4
477	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-{2-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,86	558,3
478	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,81	565,3
479	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,78	551,3
480	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,62	566,4
481	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,61	552,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
482	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometilbencil)-acetamida	0,78	551,3
483	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,69	552,3
484	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,75	537,3
485	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,4	456,3
486	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,41	500,3
487	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-hidroxí-2-metil-propil)-acetamida	0,64	457,3
488	N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-hidroxí-2-metil-propil)-acetamida	0,66	501,2
489	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidín-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,47	489,3
490	N-Bencil-N-(2-dietilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	1,73 (CL-H)	423,1
491	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-fluoro-bencil)-acetamida	0,39	413,3
492	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidín-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,46	489,4
493	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (2-{Bencil-[2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetil]-amino}-etil)-metil-carbámico	0,82	481,4
494	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metil-bencil)-acetamida	0,42	409,3
495	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-metil-bencil)-acetamida	0,43	409,4
496	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-metil-bencil)-acetamida	0,43	409,4
497	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida	0,42	425,4
498	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida	0,4	425,4
499	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida	0,4	425,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
500	N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,43	429,3
501	N-(3-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,44	429,3
502	N-(4-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,44	429,3
503	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida	0,40	413,3
504	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-fluoro-bencil)-acetamida	0,40	413,3
505	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,47	463,3
506	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,48	463,3
507	N-Bencil-N-(3-dimetilamino-propil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,40	409,4
508	rac-N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida	0,42	435,4
509	N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida	0,40	421,3
510	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,48	505,3
511	N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,36	430,3
512	rac-N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-acetamida	0,39	407,3
513	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-metilbutil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,94	462,4
514	N-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,48	491,4
515	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido {2-[[2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetil]-2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-metil-carbámico	0,90	549,4
516	N-(2-Ciano-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,71	445,3
517	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,7	503,3
518	rac-2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,49	489,3
519	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,75	476,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
520	2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,82	503,3
521	rac-N-[1-(1-Etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)-etil]-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,85	514,4
522	rac-N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[1-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida	0,49	477,4
523	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-fluoro-2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,48	481,3
524	N-(2,6-Difluoro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,39	431,4
525	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,35	410,4
526	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,35	410,4
527	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,35	410,4
528	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,33	414,3
529	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,34	414,3
530	N-(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,38	430,3
531	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,39	464,3
532	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,42	464,3
533	N-(5-Cloro-piridin-3-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,35	430,3
534	N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-dimetilamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,56 (CL-F1)	440,4
535	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-acetamida	0,41 (CL-F1)	400,3
536	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-acetamida	0,35	416,3
537	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2- <i>o</i> -tolil-etil)-acetamida	0,46	423,4
538	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida	0,5	477,4

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F) a menos que se indique lo contrario	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
539	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-acetamida	0,51	477,4
540	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida	0,65	396,3
541	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-tiazol-2-ilmetil-acetamida	0,63	402,3
542	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-fenetil-acetamida	0,42	409,4
543	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,66	477,3

**Precursor V1****Éster terc-butílico del ácido 8-(carboximetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor W1** (2,24 g, 5,02 mmol) en 60 ml de THF se le añade 10,8 ml (10,8 mmol) sol. ac. LiOH 1M. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. El disolvente orgánico se retira a presión reducida y la mezcla ac. resultante se diluye con agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. Después la fase ac. se acidifica (pH=3) mediante la adición de sol. ac. de HCl 1N y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después el disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 825 mg (54 %) del compuesto del título el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

10 CL-B: t<sub>R</sub> = 0,80 min; [M+H]<sup>+</sup> = 307,12

**Precursor V2'**

15 Se prepara **Clorhidrato del ácido (2-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético** de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor B3'**. En este caso en particular, se utiliza 1 equivalente de LiOH y la sal HCl en bruto del **Precursor V2'** se obtiene mediante la adición directa de un exceso de sol. ac. de HCl 1M a la mezcla de reacción y evaporando la solución hasta sequedad y después secando el residuo en bruto en HV. En este caso se obtiene una mezcla de la sal de clorhidrato del Precursor V2' con 1 equivalente de LiCl.

CL-B: t<sub>R</sub> = 0,36 min; [M+H]<sup>+</sup> = 221,2

20 Se preparan **Precursor V4'** **Clorhidrato del ácido (2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético**, CL-A: t<sub>R</sub> = 0,50 min; [M+H]<sup>+</sup> = 261,4, RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 6,92 (dd, J<sub>1</sub> = 7,9 Hz, J<sub>2</sub> = 7,5 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,20 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 3,24 (d, J = 3,6 Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 2,71 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 2,50 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), **Precursor V5'** **clorhidrato del ácido (2-(2-cis-fluorociclopropan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino acético**, CL-A: t<sub>R</sub> = 0,65 min; [M+H]<sup>+</sup> = 293,4 y **Precursor V9'** **ácido (2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético**, CL-A: t<sub>R</sub> = 0,58 min; [M+H]<sup>+</sup> = 249,1 aplicando los procedimientos descritos para la síntesis del **Precursor V2** a partir del **Precursor W2** usando el **Precursor W4**, **Precursor W5** y **Precursor W9** respectivamente.

**Precursor V3**

30 **Ácido 2-((2-Metil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)amino) acético**

a) *8-Amino-2-metil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona*

Una solución de clorhidrato de 2-metil-8-nitro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona [Synthesis 2007, (7), 981 – 983] en 6 ml de EtOAc y 0,6 ml de EtOH se somete a condiciones de hidrogenación en un aparato H-Cube con cartucho de Pd/C (5 % Pd, 30 °C, modo H<sub>2</sub> completo, 1ml/min). La evaporación del disolvente a presión reducida proporciona 61 mg (100 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo claro.

35 CL-B: t<sub>R</sub> = 0,45 min; [M+H]<sup>+</sup> = 177,3



b) 8-Amino-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-isoquinolin-1-ona 61 mg (0,346 mmol) se hace reaccionar en las mismas condiciones que para la síntesis del **Precursor B24** para proporcionar 51 mg (63 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

5 CL-B:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 234,9$ ; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,23 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,46 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 6,42 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,52 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,93 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H)

#### Precursor V6'

#### Clorhidrato del ácido (2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético

10 A una solución del éster etílico del ácido N-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético **Precursor W6** (1,15 g, 2,77 mmol) en 10 ml de THF se le añade una sol. de LiOH (128 mg, 1,94 mmol) en 4 ml de agua. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 4 h. Después se añade nuevamente LiOH (47 mg, 1,11 mmol) disuelto en 1 ml de agua. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Después se añade nuevamente LiOH (58 mg, 1,39 mmol) disuelto en 1 ml de agua. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después se añade nuevamente LiOH (82 mg, 1,94 mmol) disuelto en 1 ml de agua. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. Después se añade sol. ac. de HCl 2M (4 ml, 8,03 mmol) y la mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. Esto proporciona el compuesto del título como una mezcla con LiCl en exceso en forma de un sólido de color blanco. CL-A:  $t_R = 0,50$  min;  $[M+H]^+ = 264,1$

20 Se preparan **Precursor V7'** Clorhidrato del ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético CL-A:  $t_R = 0,50$  min;  $[M+H]^+ = 261,2$ , y **Precursor V8'** Clorhidrato del ácido (2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético, CL-A:  $t_R = 0,45$  min;  $[M+H]^+ = 235,2$  aplicando los procedimientos descritos para la síntesis del **Precursor V6** a partir del **Precursor W6** usando el **Precursor W7** y el **Precursor W8** respectivamente.

#### Precursor W1

#### Éster terc-butílico del ácido 8-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico

25 a) Éster etílico del ácido 2-(isoquinolin-8-ilamino)acético

A un frasco con fondo redondo que contenía 8-bromoisquinolina (3 g, 14,4 mmol) se añaden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,2 g, 40,4 mmol), clorhidrato de glicina etil éster (2,21 g, 15,9 mmol), BINAP (449 mg, 0,72 mmol) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,397 g, 0,433 mmol) seguido de 50 ml de tolueno. La suspensión marrón resultante se deja en agitación a 80 °C durante 2 h, a 50 °C durante toda la noche y después a 110 °C durante 9 h.

30 Después del enfriamiento la suspensión se filtra sobre Celite. La torta de celita se aclara tres veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtra. La evaporación de los disolventes *al vacío* proporciona 4,64 g de un aceite de color marrón. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: gradiente de heptano/EtOAc 90:10 a 0:100) proporciona 2,33 g (70 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

35 CL-B:  $t_R = 0,47$  min;  $[M+H]^+ = 231,2$ ; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 9,41 (s, 1 H), 8,52 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 7,58 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H), 7,53 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 7,20 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 6,54 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,34 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 4,09 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2 H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

b) Éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético

40 A una solución del éster etílico del ácido 2-(isoquinolin-8-ilamino)acético (2,3 g, 9,89 mmol) en 200 ml de AcOH purgada en atmósfera de Ar se le añade PtO<sub>2</sub> (606 mg, 2,67 mmol). El frasco se coloca en una atmósfera de H<sub>2</sub>. La suspensión en bruto se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después, los sólidos se retiran sobre Celite y la torta de Celite se lava dos veces con AcOH. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad a presión reducida. Se añade tolueno al residuo seco y el disolvente se retira a presión reducida una vez más. El sólido en bruto obtenido se seca en HV. Esto proporciona 3,45 g (145 %) del compuesto del subtítulo que aún contiene AcOH.

45 CL-B:  $t_R = 0,49$  min;  $[M+H]^+ = 235,2$

50 c) A una solución de éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético (3,45 g, 9,57 mmol) en 100 ml de DCM se le añaden TEA (1,45 g, 14,4 mmol) y di-*terc*-butil-dicarbonato (2,09 g, 9,57 mmol). La solución marrón resultante se deja en agitación durante 2,5 h a TA. La fase orgánica se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se evapora a presión reducida. Esto proporciona después del secado en HV 2,24 g (70 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 335,2$

#### Precursor W2

55 **Éster etílico del ácido (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético**

a) Yoduro de 8-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-metil-isoquinolinio

A una solución de éster etílico del ácido 2-(isoquinolin-8-ilamino)acético (130 mg, 0,565 mmol) preparada de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor W1** Etapa a) en 2 ml de acetona se le

añade MeI (185 mg, 1,3 mmol). La suspensión naranja amarillenta se deja en agitación durante 4 h a TA. El sólido amarillo formado se filtra, se aclara con acetona y se seca en HV. Esto proporciona 120 mg (59 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,47$  min;  $[M+H]^+ = 245,2$ ; RMN- $^1H$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 11,30 (s, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,87 (m, 2 H), 7,20 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 6,69 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 4,54 (s, 3 H), 4,26 (m, 4 H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3 H)

b) A una solución de yoduro de 8-(etoxicarbonilmetil-amino)-2-metil-isoquinolinio (120 mg, 0,322 mmol) en 3 ml de MeOH y 0,5 ml de agua enfriada hasta 0 °C se le añade NaBH $_4$  (71 mg, 1,87 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después el MeOH se retira a presión reducida y el resto se vierte en agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO $_4$ , se filtra y se evapora a presión reducida. Esta fase orgánica no contiene producto. La fase ac. se extrae nuevamente dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada resultante se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO $_4$ , se filtra y se evapora a presión reducida. Esto proporciona 71 mg (89 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 249,3$ .

Este compuesto contiene parcialmente éster metílico del ácido (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético CL-B:  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+ = 235,2$

#### Precursor W4

##### Éster metílico del ácido (2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)amino acético

A una solución de éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético (**Precursor W1** etapa b) (225 mg, 0,96 mmol) en 5 ml de MeOH se le añade ciclobutanona (337 mg, 4,8 mmol), ZnCl $_2$  (393 mg, 2,88 mmol) y NaBH $_3$ CN (181 mg, 2,88 mmol). La mezcla amarilla resultante se deja en agitación a TA durante 3 días. Se añade agua y la fase orgánica resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO $_3$  sat. y salmuera y se seca sobre MgSO $_4$ , se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. El compuesto del título (80 %) obtenido en forma de un aceite de color amarillo que se utiliza tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Precursor W5

##### Éster etílico del ácido (2-(2-cis-fluorociclopropan-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino acético

A una solución del éster etílico del ácido (1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético (**Precursor W1** etapa b) (330 mg, 1 mmol) en 4 ml de DCM se le añade ácido cis-2-fluoro-ciclopropanocarboxílico (104 mg, 1 mmol), HATU (457 mg, 1,2 mmol) después DIPEA (324 mg, 2,5 mmol). La solución de color amarillo resultante se agita a TA durante 1,5 h. La mezcla en bruto se vierte en sol. ac. de NaHCO $_3$  sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO $_4$ , se filtra y se evapora.

CL-A:  $t_R = 0,79$  min;  $[M+H]^+ = 321,2$

#### Precursor W6

##### Éster etílico del ácido N-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético

A una solución del éster etílico del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético (**Precursor AD1** (1 g, 2,73 mmol), K $_2$ CO $_3$  (0,471 g, 3,41 mmol) en 20 ml de MeCN se le añade bromuro de alilo (167 mg, 1,36 mol) y la mezcla de reacción se agita a TA durante 16 h. La suspensión blanca se separa por filtración y el sólido de color blanco se lava con EtOAc. El líquido filtrado se concentra hasta sequedad a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: gradiente de heptano/EtOAc 80:20) proporciona 425 mg (42 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 371,0$

#### Precursor W7

##### Éster etílico del ácido N-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético

A una solución del éster etílico del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético (**Precursor AD1** (1097 mg, 2,99 mmol) en 20 mL de DCM se le añade ciclopropanocarboxaldehído (231 mg, 3,29 mmol), DIPEA (773 mg, 5,98 mmol), y NaBH(OAc) $_3$  (761 mg, 3,59 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a TA durante 1 h. Se añaden 10 ml de DCM y 15 ml de sol. ac. de NaHCO $_3$  sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM, se seca sobre MgSO $_4$ , se filtra y se evapora hasta sequedad a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: gradiente de DCM / MeOH 100:0 hasta 90:10) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 385,1$

#### Precursor W8

Se prepara aplicando los procedimientos descritos para la síntesis del **Precursor W7** a partir del **Precursor AD1** usando **Éster etílico del ácido N-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético**, CL-A:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 359,2$  acetaldehído como reactivo.

#### Precursor W9

Se prepara **Éster etílico del ácido (2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-acético** siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor C22** etapa d) usando **8-amino-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona** en lugar de **5-amino-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona** como material de partida.

#### 10 8-Amino-2-etil-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona

##### a) *(2-Bromo-6-nitro-bencil)-etil-amina*

A una solución de 2-bromo-6-nitrobenzaldehído (2,5 g, 10,9 mmol) en 40 ml de MeOH a TA se le añade sol. de etilamina 2M en THF (5,5 ml, 10,9 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante 30 min, después se añade lentamente  $\text{NaBH}_4$  (473 mg, 12,5 mmol) a 5 °C y la mezcla se agita a TA durante 21 h. Después se añaden  $\text{NaBH}_4$  (150 mg, 3,97 mmol) y sol. de etilamina 2M en THF (0,8 ml, 1,6 mmol). Después de unas 2,5 h adicionales a TA, se añade agua y el MeOH se retira a presión reducida. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran hasta sequedad. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc 95:5 hasta 70:30) proporciona 305 mg (11 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color naranja.

CL-A:  $t_R = 0,45$  min;  $[M+H]^+ = 258,9$ ;  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,33 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,80 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,86 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 2,82 (c,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 1,20 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2 H)

##### b) *éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6-nitro-bencil)-etil-carbámico*

A una solución de (2-bromo-6-nitro-bencil)-etil-amina (305 mg, 1,18 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añade TEA (182 mg, 1,78 mmol) y di-terc-butil dicarbonato (257 mg, 1,18 mmol). La mezcla resultante se agita a TA durante 3 h. Después se lava con sol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  sat. seguido de salmuera y después se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc 90:10 hasta 75:25) proporciona 329 mg (78 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,97$  min;  $[M+H]^+ = 359,1$ ;  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,59 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,12 (sa, 2 H), 1,42 (sa, 9 H), 1,05 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3 H)

##### 30 c) *éster terc-butílico del ácido {2-[(terc-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-3-nitro-fenil}-acético*

Se añade cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5M en sol. de éter dietílico) (3,3 ml, 1,63 mmol) a una mezcla de éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6-nitro-bencil)-etil-carbámico (325 mg, 0,905 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 mg, 0,0452 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (17,8 mg, 0,0452 mmol) en 5 ml de dioxano seco en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se calienta a 50 °C durante 16 h. Después del enfriamiento se añaden otros 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo (18 mg, 0,0457 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 mg, 0,0452 mmol) y cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5M en éter dietílico) (1,7 ml, 0,815 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a 50 °C durante 5 h y después a 80 °C durante 19 h. Después del enfriamiento se añaden 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (18 mg, 0,0457 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26 mg, 0,0452 mmol, 0,05 eq) y cloruro de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinc (0,5M en éter dietílico) (1,7 ml, 0,815 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta a 80 °C durante 4 h. Los disolventes se retiran a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc/TEA 95:5:0,1) proporciona 57 mg (16 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+ = 395,2$

##### 45 d) *2-Etil-8-nitro-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona*

El éster terc-butílico del ácido {2-[(terc-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-3-nitro-fenil}-acético (55 mg, 0,139 mmol) se disuelve en 1 ml de mezcla de TFA/DCM (2:1) enfriada hasta 0 °C. La solución resultante se deja en agitación durante 1 h a 0 °C después 5 h a TA. Los disolventes se retiran a presión reducida sin calentamiento. El residuo en bruto se disuelve 3 veces con DCM y el disolvente es cada vez evaporado a presión reducida. El residuo en bruto se disuelve en 1 ml de piridina, se añaden DCC (83,4 mg, 0,404 mmol) y DMAP (51,4 mg, 0,421 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1,5 h. Se añade agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y los disolventes se evaporan a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/MeOH 100:0 a 95:5) proporciona 30 mg (100 %) del compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,70$  min;  $[M+\text{MeCN}]^+ = 262,1$

e) A una solución de 2-etil-8-nitro-1,4-dihidro-2H-isoquinolin-3-ona (30 mg, 0,136 mmol) en 1 ml de acetona se le añade sol. ac. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añade Zn en polvo (92 mg, 23 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade EtOAc como así

también sulfato de sodio anhidro (1g). La suspensión resultante se agita durante 15 min y después se filtra sobre Celite y se aclara con etOAc después EtOAc/MeOH (9:1). El disolvente se retira a presión reducida para proporcionar el compuesto del título puro en forma de un sólido amarillento.  
CL-A:  $t_R = 0,440$  min;  $[M+MeCN]^+ = 232,1$

5 **Precursor AD1****Clorhidrato del éster etílico del ácido N-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)aminoacético**a) éster terc-butílico del ácido 8-(N-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico

10 A una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor W1** (1,6 mg, 4,78 mmol) en 20 ml de DCM se le añade TEA (4,84 g, 47,8 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 5 min. Después se añade por goteo TFAA (4,56 g, 21,5 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 30 min. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo el cual aún contiene TEA pero se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-A:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 431,0$

15 b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(N-(2-etoxi-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico en bruto (2,6 g, 4,78 mmol) en 15 ml de DCM se le añade por goteo sol. de HCl 4N en dioxano (8,5 ml, 33,5 mmol) y la mezcla se deja en agitación a TA durante 30 min a 60 °C durante 2 h. Después del enfriamiento todos los volátiles se retiran a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 332,1$

**Ejemplo 185**25 **N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida**a) N-([Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida

30 A una solución de diclorhidrato de N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X1** (50 mg, 0,084 mmol) en 0,5 ml de MeOH y 0,25 ml de agua se le añade acetaldehído (7,9 mg, 0,179 mmol) y la solución resultante se deja en agitación a TA durante 10 min. Después se añade NaBH<sub>3</sub>CN (29,3 mg, 0,467 mmol) y la mezcla se deja en agitación a TA durante toda la noche. Después se añade nuevamente acetaldehído (7,9 mg, 0,179 mmol) y la solución resultante se deja en agitación nuevamente 3 h a TA. La mezcla se vierte sobre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad lo cual proporciona el compuesto del subtítulo en bruto en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 491,2$

35 b) A una solución de N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida (41,2 mg, 0,084 mmol) en 1 ml de MeOH se le añade 0,5 ml de agua y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (69,7 mg, 0,504 mmol) y la mezcla resultante se agita a 65 °C durante 4 h. Después del enfriamiento la mezcla se diluye con agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad y el residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,46$  min;  $[M+H]^+ = 395,3$

45 **Ejemplo 188****N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida**a) N-([Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida

50 A una solución del diclorhidrato de N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X1** (50 mg, 0,084 mmol) en 0,6 ml de DCM se añaden TEA (34 mg, 0,336 mmol) y cloruro de propionilo (8,5 mg, 0,092 mmol) y la solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. La mezcla se vierte sobre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad lo cual proporciona el compuesto del subtítulo en bruto en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 519,1$

55 b) La N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida en bruto del etapa a) se somete a las condiciones de la preparación del **Ejemplo**

185 etapa b) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.  
CL-B:  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+ = 423,1$

#### Ejemplo 190

#### Éster metílico del ácido 8-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

##### a) Éster terc-butílico del ácido 8-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

A una solución de diclorhidrato de N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X1** (50 mg, 0,084 mmol) en 0,6 ml de DCM se le añaden TEA (34 mg, 0,336 mmol) y cloroformiato de metilo (8,7 mg, 0,092 mmol) y la solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. La mezcla se vierte sobre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad lo cual proporciona el compuesto del subtítulo en bruto en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+ = 521,1$

b) El éster terc-butílico del ácido metil 8-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico en bruto de la etapa a) se somete a las condiciones de la preparación del **Ejemplo 185** etapa b) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+ = 425,1$

#### Ejemplo 544

#### N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

##### a) N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida

A una solución de diclorhidrato de N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X1** (20 mg, 0,035 mmol) en 1 ml de DCM se le añaden cloruro de metanosulfonilo (4 mg, 0,035 mmol), piridina (2,8 mg, 0,035 mmol) y DMAP (0,43 mg, 0,0035 mmol) y la solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche, después se añaden nuevamente cloruro de metanosulfonilo (4 mg, 0,035 mmol), piridina (2,8 mg, 0,035 mmol) y DMAP (0,43 mg, 0,0035 mmol) y la mezcla se agita a TA durante 24 h. La mezcla se vierte sobre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad lo cual proporciona el compuesto del subtítulo en bruto en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+ = 609,2$

b) La N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoro-N-(2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida en bruto de la etapa a) se somete a las condiciones de la preparación del **Ejemplo 185** etapa b) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,72$  min;  $[M+H]^+ = 513,0$

Se preparan los **Ejemplos 186-187 / 189 / 191-200 / 545 / 548-557 / 559-560 / 563-567** enumerados en la Tabla 27 aplicando uno de los procedimientos descritos en el **Ejemplo 185**, **Ejemplo 188**, **Ejemplo 190**, **Ejemplo 544** respectivamente usando el correspondiente **Precursor** y el aldehído, la cetona, el cloruro del ácido carboxílico o el cloroformiato correspondientes respectivamente.

Tabla 27: Ejemplos 186-187 / 189 / 191-200 / 545 / 548-557 / 559-560 / 563-567

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
186	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,56	409,4
187	N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,58	421,4
189	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,6	423,5

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
191	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutiril-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,82	437,5
192	Éster isopropílico del ácido 8-({[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,92	453,4
193	N-Bencil-2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,63	457,4
194	N-Bencil-2-(2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,68	463,5
195	2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,87	471,4
196	N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida	0,57	457,4
197	N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,63	483,4
198	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,62	491,4
199	2-(2-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,67	517,5
200	2-(2-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,67	543,4
Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
545	2-(2-Bencenosulfonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,88	575,3
548	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida	0,45	478,3
549	(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amida del ácido 1-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-iloxi)-ciclobutanocarboxílico	0,42	504,3
550	(E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida	0,46	460,3
551	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,87	519,4
552	2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,86	539,3
553	Éster isopropílico del ácido 8-({[2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metil}-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,89	521,4
554	2-(2-Ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,59	531,4
555	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,46	463,3

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	t <sub>R</sub> [min] (CL-F)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
556	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,48	477,4
557	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	491,4
559	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,77	491,3
560	2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,78	503,3
563	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,54	505,4
564	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,45	449,4
565	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,51	515,4
566	2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida	0,43	490,4
567	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,43	464,3

**Ejemplo 546****Dimetilamida del ácido 8-(((2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 a) 8-(N-(2-((2-(dimetilamino)etil)-(2-trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N,N-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida

A una solución de diclorhidrato de N-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X1** (20 mg, 0,035 mmol) en 0,5 ml de DCM se le añaden cloruro de dimetilcarbamoilo (6 mg, 0,0564 mmol) y TEA (5,7 mg, 0,0564 mmol) y la solución de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. La mezcla se vierte sobre sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora hasta sequedad lo cual proporciona cuantitativamente el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B: t<sub>R</sub> = 0,77 min; [M+H]<sup>+</sup> = 602,4

15 b) Se somete 8-(N-(2-((2-(dimetilamino)etil)-(2-trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N,N-dimetil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida de la etapa a) a las condiciones de la preparación del **Ejemplo 185** etapa b) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B: t<sub>R</sub> = 0,72 min; [M+H]<sup>+</sup> = 506,3

**Ejemplo 547****Metilamida del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

25 a) 8-(N-(2-((2-(Dimetilamino)etil)-(2-trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida

A una solución de clorhidrato de metilamina (3,81 mg, 0,0564 mmol) en 0,5 ml de MeCN a TA se le añaden Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 mg, 0,123 mmol) y 4-nitrofenil cloroformiato (9,24 mg, 0,0459 mmol). La mezcla se agita a TA durante toda la noche. Después se añaden clorhidrato de metilamina (3,81 mg, 0,0564 mmol, 1,6 eq) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10,4 mg, 0,123 mmol, 3,5 eq) y la mezcla se agita a TA durante 4 h. Después se añaden por goteo diclorhidrato de N-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X1** (20 mg, 0,035 mmol) en 0,5 ml de MeCN y TEA (0,00737 ml, 0,0529 mmol, 1,5 eq) y la

mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 4 h. Después se añade agua y la fase ac. resultante se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida. El compuesto del subtítulo en bruto se utiliza sin purificación adicional

CL-B:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 588,2$

- 5 b) 8-(N-(2-((2-(dimetilamino)etil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)-2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxamida de la etapa a) se somete a las condiciones de la preparación del **Ejemplo 185** etapa b) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,69$  min;  $[M+H]^+ = 492,3$

- 10 Los **Ejemplos 561-562** enumerados en la Tabla **28** se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 547 Precursor X6** y la correspondiente amina respectivamente.

**Tabla 28: Ejemplos 561-562**

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-F)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
561	N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(pirrolidina-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida	0,83	532,4
562	Amida del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico	0,68	478,3

#### Ejemplo 558

#### N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida

- 15 A una solución del diclorhidrato de N-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida **Precursor X6** en (75 mg, 0,132 mmol) en 5 ml de tolueno se le añade TEA (53,5 mg, 0,529 mmol) y la solución resultante se deja en agitación 10 min a TA y después se añade 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (60,4 mg, 0,265 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche y después TEA (53,5 mg, 0,529 mmol) y 2,2,2-trifluoroetil trifluorometanosulfonato (60,4 mg, 0,265 mmol) y la mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 72 h. Se añade agua y la fase ac. resultante se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat., se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto en bruto se disuelve en 5 ml de MeOH y se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (108 mg, 0,78 mmol) y agua y la mezcla resultante se deja en agitación a 65 °C durante toda la noche. Después, la mezcla se diluye con una pequeña cantidad de agua, después se añade DCM y las fases se separan. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja.

CL-A:  $t_R = 0,78$  min;  $[M+H]^+ = 517,2$ .

#### Precursor X1

- 30 **Diclorhidrato de N-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida**

a) éster terc-butílico del ácido 8-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-acetil-amino-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

- 35 A una solución del éster terc-butílico del ácido 8-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Ejemplo 181** (723 mg, 1,22 mmol) en 15 ml de DCM se le añade TEA (1,34 g, 13,4 mmol) y la solución resultante se deja en agitación a TA durante 5 min. Después se añade lentamente por goteo TFAA (1,18 g, 5,66 mmol) y la sol. marrón resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. La solución se lava dos veces con agua y después con salmuera. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo en bruto se purifica por filtración rápida sobre un lecho de gel de sílice (Eluyente : EtOAc 100 % después EtOAc/MeOH/amoníaco 8:2:0,2) para proporcionar 508 mg (74 %) del compuesto del subtítulo en forma de una espuma amarilla.

CL-B:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 563,1$

- 40 b) A una solución de éster terc-butílico del ácido 8-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-acetil-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (592 mg, 1,05 mmol) en 8 ml de dioxano se añade 3,7 ml de sol. de HCl 4N en dioxano (14,8 mmol). La solución resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Los volátiles se retiran a presión reducida. El residuo es coevaporado dos veces con DCM. Finalmente el residuo sólido se seca en HV. Esto proporciona cuantitativamente 572 mg del compuesto del título como espuma



de color amarillo claro hidrosfópica que se convierte en un aceite al dejarlo en reposo.  
CL-B:  $t_R = 0,45$  min;  $[M+H]^+ = 463,0$

Los **Precusores X2–X4 / X6–X8** enumerados en la Tabla 29 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor X1** usando el correspondiente **Precursor Y2–Y4 / Y6–Y8** respectivamente

5

Tabla 29: Precusores X2–X4 / X6–X8

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (CL-A)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
X2	Diclorhidrato de N- $\{[(2\text{-Cloro-bencil})-(2\text{-dimetilamino-etil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida	0,59	525,3
X3	Diclorhidrato de N- $\{[(2\text{-Dimetilamino-etil})-(2\text{-trifluorometil-bencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -N-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida	0,61	559,3
X4	Diclorhidrato de N-(4,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2,2,2-trifluoro-N- $\{[(1\text{-metil-piperidin-4-il})-(2\text{-trifluorometilbencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -acetamida	0,62	585,4
X6	Diclorhidrato de N- $\{[(2\text{-Dimetilamino-etil})-(2\text{-trifluorometil-bencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida	0,58	531,4
X7	Diclorhidrato de 2,2,2-Trifluoro-N- $\{[(2\text{-pirrolidin-1-il-etil})-(2\text{-trifluorometilbencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida	0,61	557,2
X8	Diclorhidrato de N- $\{[(2\text{-Dimetilamino-etil})-(3\text{-trifluorometil-piridin-2il})\text{-metil}\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-acetamida	0,54	532,4

Los **Precusores Y2–Y4 / Y6–Y8** enumerados en la Tabla 30 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el Ejemplo 181 usando el **Precursor V1** o el **Precursor V4** y la correspondiente **Amina** respectivamente.

Tabla 30: Precusores Y2–Y4 / Y6–Y8

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (CL-A)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
Y2	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8- $\{[(2\text{-Cloro-bencil})-(2\text{-dimetilamino-etil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,82	529
Y3	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8- $\{[(2\text{-Dimetilamino-etil})-(2\text{-trifluorometil-bencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,84	563,2
Y4	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4,4-Dimetil-8- $\{[(1\text{-metil-piperidin-4-il})-(2\text{-trifluorometilbencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,83	589,2
Y6	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8- $\{[(2\text{-Dimetilamino-etil})-(2\text{-trifluorometil-bencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,82	535,4
Y7	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8- $\{[(2\text{-Pirrolidin-1-il-etil})-(2\text{-trifluorometil-bencil})\text{-carbamoil}]\text{-metil}\}$ -amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,85	561,1

(continuación)

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (CL-A)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
Y8	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-[(3-trifluorometil-piridin-2-il)-metil]-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,80	536,4

**Precursor V4**

Se prepara **Éster *terc*-butílico del ácido 8-(carboximetil-amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico** CL-A:  $t_R = 0,81$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 335,3; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,96 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,64 (dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 1,9$  Hz, 1 H), 5,22-6,12 (sa, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,40 (sa, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,26 (s, 6 H) de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor V1** comenzando a partir del **Precursor W10**.

**Precursor W10**

**Éster *terc*-butílico del ácido 8-(etoxicarbonilmetil-amino)-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución del éster *terc*-butílico del ácido 8-amino-4,4-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico (400 mg, 1,45 mmol) en 5 ml de MeCN se añade DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) y la mezcla se agita a TA durante 15 min. Después se añade etilbromoacetato (242 mg, 1,45 mmol) y la sol. resultante se deja en agitación a 60 °C durante 2 h después a TA durante toda la noche. Después, la mezcla se vierte en agua, la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. después con salmuera. La misma se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por filtración rápida sobre un lecho de gel de sílice (Eluyente: EtOAc/heptano 1:4) para proporcionar 385 mg (73 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,96$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 363,3; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,93 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,51 (dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 1,5$  Hz, 1 H), 4,54 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2 H), 4,27 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,32 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H), 1,26 (s, 6 H)

**Ejemplo 201****N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida**

A una solución de diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida **Precursor X5** (50 mg, 0,114 mmol) y formaldehído (8,5 mg, 0,284 mmol) en 0,25 ml de agua y 0,5 ml de MeOH se añade NaBH<sub>3</sub>CN (17,8 mg, 0,284 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,43$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 382,1

Los **Ejemplos 202-203 / 205** enumerados en la Tabla 31 se preparan aplicando uno de los procedimientos descritos por el ejemplo 201 usando el **Precursor X5** y el aldehído correspondiente respectivamente.

Tabla 31: Ejemplos 202-203 / 205

Ejemplo N.º	Nombre del ejemplo	$t_R$ [min] (CL-C)	Datos de EM m/z [M+H] <sup>+</sup>
202	Éster etílico del ácido 8-([Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,52	396,4
203	N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida	0,56	422,4
205	2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida	0,57	424,4

**Ejemplo 204****Éster metílico del ácido 8-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico**

5 A una solución de diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida **Precursor X5** (50 mg, 0,114 mmol) en 1 ml de DCM se le añaden TEA (46 mg, 0,454 mmol) y metilcloroformiato (10,7 mg, 0,114 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10 CL-B:  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+ = 426,4$

**Ejemplo 206****N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida**

15 A una solución de diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida **Precursor X5** (50 mg, 0,114 mmol) en 1 ml de DCM se le añaden TEA (46 mg, 0,454 mmol) y cloruro de propionilo (11,6 mg, 0,114 mmol) y la mezcla resultante se agita a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-B:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 424,3$

20 **Ejemplo 207 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida** CL-B:  $t_R = 0,67$  min;  $[M+H]^+ = 472,3$  se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del **Ejemplo 206** usando cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de propionilo.

**Precursor X5****Diclorhidrato de N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida**

25 A una solución del éster terc-butílico del ácido 8-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor Y5** (509 mg, 1,09 mmol) en 8 ml de dioxano se añade 3,82 ml (15,3 mmol) de sol. de HCl 4N en dioxano. La sol. amarillenta resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. Los volátiles se retiran a presión reducida, el residuo es absorbido en DCM y el disolvente se retira a presión reducida. Este último procedimiento se repite tres veces. Esto proporciona 480 mg (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro.

30

CL-B:  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+ = 368,1$

Los **Precusores X9 / X12-X14** enumerados en la Tabla 32 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor X5** usando los correspondientes **Precusores Y9 / Y12-Y14** respectivamente.

**Tabla 32: Precusores X9 / X12-X14**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (CL-A)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
<b>X9</b>	Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida	0,55	436,3
<b>X12</b>	Diclorhidrato de rac-N-(2-(dimetilamino)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-N-(2-(trifluorometil)bencil)propanamida	0,56	450,2
<b>X13</b>	Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-1-((1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)oxi)-N-(2-(trifluorometil)bencil)ciclobutano-1-carboxamida	0,53	476,4
<b>X14</b>	Diclorhidrato de (E)-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acrilamida	0,57	432,2

**Precursor Y5****Éster *tert*-butílico del ácido 8-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil] -metoxi]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico**

5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 8-carboximetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor V11** (400 mg, 1,3 mmol), *N*-bencil-*N,N'*-dimetiletan-1,2-diamina **Amina 7** (232 mg, 1,3 mmol) y HATU (594 mmol, 1,56 mmol) en 8 ml de DCM se añade DIPEA (421 mg, 3,25 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se deja en agitación a TA durante 2 h. Después se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y después se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/MeOH de 100:0 a 80:20) proporciona 509 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

10 CL-B:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 468,1$

Los **Precusores Y9 / Y12–Y14** enumerados en la Tabla 33 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor Y5** usando los correspondientes **Precusores V11–V14** respectivamente.

**Tabla 33: Precusores Y9 / Y12–Y14**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento CL-A)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
<b>Y9</b>	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 8-[[2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,82	536,4
<b>Y12</b>	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido rac-8-{1-[(2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-ethoxi}-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,83	550,4
<b>Y13</b>	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 8-{1-[(2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-ciclobutoxi}-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,85	576,4
<b>Y14</b>	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 8-[( <i>E</i> )-2-[(2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-vinil]-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,84	532,2

**15 Precursor V11****Éster *tert*-butílico del ácido 8-carboximetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico**

A una solución del éster *tert*-butílico del ácido 8-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor W11** (1,39 g, 3,85 mmol) en 50 ml de THF se añade sol. de LiOH 1M en agua (20,8 ml, 20,8 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 2,5 h. Después, se añade sol. ac. de HCl 2M hasta pH=4 y la fase ac. ácida resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. La evaporación del disolvente a presión reducida y el secado en HV proporciona 1,21 g (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

25 CL-B:  $t_R = 0,82$  min;  $[M+H]^+ = 308,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,37–7,51 (sa, 1 H), 7,13 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 6,81 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 6,62 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,67 (m, 4 H), 3,65 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2 H), 2,83 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H)

Los **Precusores V12–V13** enumerados en la Tabla 34 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor V11** usando los correspondientes **Precusores W12–W13** respectivamente.

**Tabla 34: Precusores V12–V13**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento CL-A)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
<b>V12</b>	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido rac-8-(1-Carboxi-ethoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,85	322,1
<b>V13</b>	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 8-(1-Carboxi-ciclobutoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,90	348,2

**Precursor W11****Éster *tert*-butílico del ácido 8-etoxicarbonilmetoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico**

A una sol. de éster *tert*-butílico del ácido 8-hidroxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico [Bioorg. & Med. Chem. Letters **2006**, 16(13), 3415 – 3418] (300 mg, 1,2 mmol) en 5 ml de acetona se le añaden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (249 mg, 1,8 mmol) y etilbromoacetato (201 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 70 °C durante 2 h. Después del enfriamiento, se vierte sobre agua. La fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtra. La evaporación del disolvente a presión reducida y el secado en HV proporciona cuantitativamente el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+ = 336,1$ ; RMN-<sup>1</sup>H  $\delta$ : 7,13 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 6,78 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 6,59 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,28 (m, 2 H), 3,66 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2 H), 2,87 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 4 H)

Los **Precusores W12-W13** enumerados en la Tabla 35 se preparan aplicando el procedimiento descrito para el **Precursor W11** usando el correspondiente material de partida respectivamente.

15

**Tabla 35: Precusores W12-W13**

Precursor	Nombre del precursor	$t_R$ [min] (Procedimiento CL-A)	Datos de EM m/z $[M+H]^+$
W12	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido rac-8-(1-Ethoxicarbonil-ethoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	0,99	350,2
W13	Éster <i>tert</i> -butílico del ácido 8-(1-Ethoxicarbonil-ciclobutoxi)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico	1,02	376,3

**Precursor V14****Éster *tert*-butílico del ácido 8-((*E*)-2-carboxi-vinil)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico**

Se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor E1** usando éster *tert*-butílico del ácido 8-formil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico en lugar de éster *tert*-butílico del ácido 5-formil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico.

20

CL-A:  $t_R = 0,85$  min;  $[M-tBu+MeCN]^+ = 289,2$

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,01 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,40 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,68 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 2,90 (t,  $J = 5,8$  Hz, 2 H), 1,53 (m, 9 H)

**Ejemplo 208****N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-ilamino)-acetamida**

a) N-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-acetamida

A una solución de diclorhidrato de N-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-N-(2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida **Precursor Z1** (50 mg, 0,0853 mmol) y formaldehído (2,6 mg, 0,0853 mmol) en 1 ml de MeOH y 0,25 ml de agua se añade NaBH<sub>3</sub>CN (13,4 mg, 0,213 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se evapora a presión reducida para proporcionar 29 mg (73 %) del compuesto del subtítulo en bruto en forma de un aceite de color amarillo.

30

b) A una solución de N-[[bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il)-acetamida (24,6 mg, 0,0531 mmol) en 1 ml MeOH y 0,5 ml de agua se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44 mg, 0,319 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 65 °C durante 2 h después a TA durante toda la noche. Después del enfriamiento, se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica se evapora a presión reducida y el residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

35

CL-B:  $t_R = 0,43$  min;  $[M+H]^+ = 367,1$

40

**Ejemplo 209**

Se prepara **N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida** CL-B:  $t_R = 0,47$  min;  $[M+H]^+ = 407,1$  de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación del

**Ejemplo 208** usando el **Precursor Z1** y ciclopropancarboxaldehído como materiales de partida.

#### Precursor Z1

#### Diclorhidrato de N-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-N-(2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida

5 a) éster terc-butílico del ácido 4-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico **Precursor AA1** (270 mg, 0,495 mmol) en 5 ml de DCM se añade TEA (200 mg, 1,98 mmol) y la mezcla resultante se agita a 5 min a TA y después se añade TFAA (208 mg, 0,99 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. La fase orgánica se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida para proporcionar 214 mg (79 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo.

CL-B:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 549,0$

15 b) A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (210 mg, 0,383 mmol) en 5 ml de dioxano se añade 1,34 ml de sol. de HCl 4N en dioxano. La suspensión marrón resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. El disolvente se coevapora dos veces con EtOAc. Después del secado en HV, esto proporciona 228 mg (114 %) de los compuestos del título que aún contienen algo de dioxano. Se utiliza como tal en la siguiente etapa.

20 CL-B:  $t_R = 0,48$  min;  $[M+H]^+ = 448,9$

#### Precursor AA1

#### Éster terc-butílico del ácido 4-([bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

25 A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(carboximetil-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico **Precursor AB1** (300 mg, 1,03 mmol) y N-bencil-N,N-dimetiletan-1,2-diamina **Amina 7** (183 mg, 1,03 mmol) y HATU (468 mg, 1,03 mmol) en 5 ml de DCM se añade DIPEA (332 mg, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añade sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: EtOAc/MeOH 100:0 a 80:20) proporciona 339 mg (73 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

30 CL-B:  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+ = 453,1$

#### Precursor AB1

#### Éster terc-butílico del ácido 4-(carboximetil-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

35 A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-(etoxicarbonilmetil-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico **Precursor AC1** (1,09 g, 3,06 mmol) en 50 ml de THF se añade 18,4 ml (18,4 mmol) de sol. ac. de LIOH 1N. La mezcla resultante se deja en agitación a TA durante toda la noche. La mezcla se acidifica hasta pH=4 con sol. ac. de HCl 2N y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora para proporcionar 833 mg (93 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color morado el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

40 CL-B:  $t_R = 0,77$  min;  $[M+H]^+ = 293,0$ ; RMN-<sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 7,06 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 6,56 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 6,30 (dd,  $J_1 = 8,0$  Hz,  $J_2 = 1,3$  Hz, 1 H), 4,52 (d,  $J = 10,5$  Hz, 2 H), 4,42 (d,  $J = 11,4$  Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 1,47 (d,  $J = 5,4$  Hz, 9 H)

#### Precursor AC1

#### Éster terc-butílico del ácido 4-(etoxicarbonilmetil-amino)-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

45 a) éster terc-butílico del ácido 4-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico

A una solución de 4-amino-isoindolina [J. Pharm. Sci. **1964**, 53, 981] (500 mg, 3,73 mmol) en 10 ml de dioxano se añade sol. ac. de NaOH 1N (3,73 ml, 3,73 mmol) y di-terc-butil-di-carbonato (813 mg, 3,73 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Después se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. Después del secado en HV se obtienen 769 mg (88 %) del compuesto del subtítulo. Se utiliza como tal en la siguiente etapa.

50 CL-B:  $t_R = 0,69$  min;  $[M-terc-Bu+MeCN]^+ = 220,1$

b) A una solución del éster terc-butílico del ácido 4-amino-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (769 mg,

3,02 mmol) en 10 ml de MeCN se le añaden DIPEA (585 mg, 4,53 mmol) y bromoacetato de etilo (504 mg, 3,02 mmol). La mezcla resultante se deja en agitación a 60 °C durante 17 h. Después del enfriamiento la mezcla se vierte sobre agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera. Se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. Esto proporciona cuantitativamente el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+MeCN]^+ = 321,1$

### Ejemplo 568

#### 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilmetil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-urea

Una solución de 1-(2-dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilmetil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-urea **Precursor AD1** (89 mg, 0,18 mmol) y ciclopropancarboxaldehído (12,6 mg, 0,18 mmol) en 1 ml de MeOH y agua 0,5 ml se deja en agitación a TA durante 5 min. Después se añade NaBH<sub>3</sub>CN (28,3 mg, 0,45 mmol) y la mezcla resultante se deja en agitación a TA durante 1 h. Después se vierte en sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento E) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 486,3$

#### Precursor AE1

#### 1-(2-Dimetilamino-etil)-3-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilmetil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-urea

A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-[3-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-trifluorometil-bencil)-ureidometil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico **Precursor AF1** (170 mg, 0,197 mmol) en 5 ml de DCM se añade 0,5 ml de TFA. La solución amarillenta se agita durante toda la noche a TA. La mezcla de reacción después se vierte en agua. La fase ac. resultante después se basifica (pH=8-9) con sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y concentra. Esto proporciona cuantitativamente el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+ = 435,2$

#### Precursor AF1

#### Éster terc-butílico del ácido 5-[3-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-trifluorometil-bencil)-ureidometil]-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido 5-aminometil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-carboxílico [CAS n.º 1196156-49-6] (150 mg, 0,549 mmol) en 0,5 ml de agua enfriada hasta 0 °C se añade CDI (125 mg, 0,768 mmol). La suspensión resultante se deja calentar hasta TA durante 1 h después se añade N,N-Dimetil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etan-1,2-diamina **Amina 45** (189 mg, 0,768 mmol) y la reacción se deja en agitación durante toda la noche a TA. La mezcla después se diluye en DCM y las capas se separan. La fase ac. se extrae dos veces con DCM. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera y después se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y el disolvente se retira a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc 95:5 hasta 60:40) proporciona 128 mg (44 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

CL-A:  $t_R = 0,80$  min;  $[M+H]^+ = 535,6$

### Ejemplo 569

#### 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilmetil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-urea

##### a) 2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-carbonitrilo

A una solución del clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-8-carbonitrilo (500 mg, 2,57 mmol) en 8 ml de DCM se añade a TA, ciclopropancarboxaldehído (180 mg, 2,57 mmol) y DIPEA (398 mg, 3,08 mmol). La solución se agita durante 10 min y después se añade NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1089 mg, 5,14 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 2 h, y después se vierte en agua y la fase ac. resultante se extrae dos veces con DCM. La evaporación del disolvente al vacío proporciona 540 mg (99 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo el cual se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

CL-B:  $t_R = 0,49$  min;  $[M+H]^+ = 213,4$

##### b) (2-(Ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanamina

A una solución de CoCl<sub>2</sub> (258 mg, 1,98 mmol) en 10 ml de MeOH se añade por goteo a TA una solución de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-carbonitrilo (540 mg, 1,65 mmol) en 5 ml de MeOH. La solución morada resultante se agita durante 10 min y después se enfría a 0 °C con un baño de hielo. Después se añade

lentamente  $\text{NaBH}_4$  (313 mg, 8,27 mmol) en porciones y la suspensión negra resultante se agita durante 1 h a  $0^\circ\text{C}$  y después a TA durante toda la noche. La solución se enfría nuevamente hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añaden otros 100 mg de  $\text{CoCl}_2$  y 100 mg de  $\text{NaBH}_4$  nuevamente y la agitación se continua durante 6 h a TA. A la suspensión negra se añade sol. ac. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y esta mezcla bifásica se deja en agitación durante 30 min a TA. Después,

se basicifica hasta  $\text{pH}=12$  mediante la adición de sol. al 25 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$  en agua. La fase ac. resultante se extrae tres veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavan con  $\text{NaCl}$  y después se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se evaporan. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/MeOH de 100:0 a 80:20) proporciona 75 mg (21 %) del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color marrón.

CL-A:  $t_R = 0,27$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,3$

c) El compuesto del título se obtiene a partir de la (2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-il)metanamina (75 mg, 0,239 mmol) y la **Amina 45** usando el procedimiento descrito para la síntesis del **Precursor AF1** para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón.

CL-A:  $t_R = 0,59$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 489,5$

#### Ejemplo 573:

**N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**

a) *éster de acetoxi-[(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metilo del ácido acético*

Una solución de cloruro de diacetoxiacetilo recientemente destilado (McCaully, R. J. Patente de los Estados Unidos de América 3,896,170, 1975) (1,42 g, 6,81 mmol) en 5 ml de DCM se añade por goteo a una suspensión de N,N-dimetil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etan-1,2-diamina (1,29 g, 5,24 mmol) y  $\text{KHCO}_3$  (2,622 g, 26,2 mmol) en 5 ml de DCM a  $-10^\circ\text{C}$  durante 15 min. La mezcla de reacción se deja en agitación a TA durante 1 h. Se añaden 20 ml de agua. Las capas se separan. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lava con 25 ml de sol. ac. de  $\text{NaHCO}_3$  sat. y 25 ml de salmuera y después se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora a presión reducida para entregar 2,05 g del compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo claro; CL-A:  $t_R = 0,63$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405,10$

b) Una solución de éster de acetoxi-[(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil]-metilo del ácido acético (552 mg, 1,23 mmol), ácido acético (3,8 mg, 0,06 mmol) y 2-propil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamina (140 mg, 0,737 mmol) en 10 ml de MeOH se deja en agitación a  $40^\circ\text{C}$  durante 18 h. La mezcla de reacción se dejar enfriar hasta TA y se trata con  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (77,2 mg, 1,23 mmol), se agita durante 1,5 h, y se trata nuevamente con  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (38,6 mg, 0,62 mmol) durante 18 h. La mezcla de reacción se templea con 3 ml de agua y se evapora a presión reducida. El residuo se reparte entre 20 ml de sol. ac. de  $\text{NaOH}$  1 N y 20 ml de DCM. Las capas se separan. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lava con 25 ml de salmuera y después se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . El residuo en bruto se purifica por HPLC prep. (Procedimiento D) para proporcionar 0,221 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-C:  $t_R = 0,58$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,12$

#### Ejemplo 574:

Se prepara **N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(3-fluoro-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida**, CL-C:  $t_R = 0,58$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,10$  de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 573 a partir de 2-(3-fluoro-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamina

Se obtiene **2-Propil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamina** de acuerdo con la **reacción B3 Etapa a)** descrita anteriormente usando 5-aminoisoquinolina y 1-yodopropano para preparar el compuesto intermedio yoduro de 5-amino-2-propil-isoquinolin-2-ilo el cual se reduce de acuerdo con la **reacción B3 Etapa b)** para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite rojizo. CL-A:  $t_R = 0,34$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191,27$

Se obtiene **2-(3-Fluoro-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamina** de acuerdo con la **reacción B3 Etapa a)** descrita anteriormente usando 5-aminoisoquinolina y 1-fluoro-3-yodopropano para preparar el compuesto intermedio yoduro de 5-amino-2-(3-fluoropropil)-isoquinolin-2-ilo el cual se reduce de acuerdo con la **reacción B3 Etapa b)** para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite rojizo. CL-A:  $t_R = 0,28$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 209,19$

#### Componentes básicos de aminas

Las **aminas 1-162** están disponibles en el mercado o se preparan siguiendo uno de los procedimientos que se describen a continuación:

##### Amina 22

##### Procedimiento A

N'-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N,N-dimetil-etan-1,2-diamina

A una solución de 3-cloro-2-formilpiridina (1,5 g, 10,6 mmol) en 25 ml de DCM se le añaden 2-dimetilamino-etilamina (1,27 ml, 11,7 mmol) y DIPEA (3,6 ml, 21,2 mmol). La solución resultante se trata en porciones con



NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,37 g, 15,9 mmol) y se deja agitar durante 18 h a TA. La mezcla de reacción se diluye con 10 ml de DCM y se lava con 25 ml de solución ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase acuosa se extrae dos veces con 20 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lava con 70 ml de salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a presión reducida. Esto proporciona el compuesto del título (1,6 g, 71 %) en forma de un líquido incoloro. CL-A:  $t_R = 0,20$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 214,17

#### Amina 50

##### Procedimiento B

N,N-Dimetil-N'-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-etan-1,2-diamina

A una solución de bromuro de 3-(trifluorometil)fenetilo (1,34 ml, 7,9 mmol) en 20 ml de EtOH se añade NaI (3,58 g, 23,9 mmol). La suspensión se somete a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfría hasta TA después se añade por goteo una solución de 2-dimetilamino-etilamina (4,32 ml, 39,5 mmol) en 15 ml de EtOH. La mezcla se agita a TA durante 2 h y después se somete a reflujo durante toda la noche. La mezcla se enfría hasta TA y se evapora el EtOH. Se añaden 50 ml de DCM y el sólido de color blanco se separa por filtración. El licor madre se lava con 50 ml de agua y después la fase acuosa se extrae dos veces con 25 ml de DCM. La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/MeOH/TEA 80:18:2) proporciona 0,84 g (41 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja claro. CL-B:  $t_R = 0,50$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 261,22

#### Amina 128

##### Procedimiento C

**[2-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-amina**

###### a) Éster etílico del ácido (2-trifluorometil-bencilamino)-acético

A una solución de 2-(trifluorometil)benzaldehído (0,379 ml, 2,87 mmol) en 30 ml de DCM a TA se le añaden clorhidrato de glicina etil éster (401 mg, 2,87 mmol), DIPEA (0,949 ml, 5,74 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (913 mg, 4,31 mmol) y la mezcla se agita a TA durante toda la noche y después se somete a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfría hasta TA y después se lava con 30 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La fase orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano/EtOAc 1:0 hasta 4:1) proporciona 0,35 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-A:  $t_R = 0,56$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 262,12

###### b) Éster etílico del ácido N-(terc-butoxicarbonil)-(2-trifluorometil-bencilamino)-acético

A una solución del éster etílico del ácido (2-trifluorometil-bencilamino)-acético (290 mg, 1,11 mmol) en 10 ml de DCM a TA se añade TEA (0,232 ml, 1,67 mmol) seguido de di-terc-butil dicarbonato (242 mg, 1,11 mmol). La mezcla se agita a TA durante 72 h. La mezcla de reacción se lava con 10 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., seguido de 10 ml de salmuera, y después se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora para proporcionar 0,395 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-A:  $t_R = 0,99$  min; [M+H- C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> = 305,93

c) Una solución 2M de trimetilaluminio en tolueno (1,18 ml, 2,35 mmol) se añade a 0 °C a una solución de clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (244 mg, 1,88 mmol) en 5 ml de DCE después la mezcla se agita a TA durante 45 min. Una solución de éster etílico del ácido ácido N-(terc-butoxicarbonil)-(2-trifluorometil-bencilamino)-acético (340 mg, 0,941 mmol) en 5 ml de DCE se añade y la mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfría hasta 0 °C y se diluye con 10 ml de DCM. Se añade lentamente 20 ml de sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa ac. se extrae dos veces con 20 ml de DCM y la fase orgánica combinada se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Hept./EtOAc 4:1 a 0:1) proporciona 0,188 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. CL-A:  $t_R = 0,55$  min; [M+H]<sup>+</sup> = 309,04

#### Amina 130

##### Procedimiento D

**[2-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-amina**

Una solución de borohidruro de sodio (225 mg, 5,94 mmol) en 5 ml de THF se enfría hasta 0 °C y después se añade por goteo una solución de yodo (603 mg, 2,37 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. Después de completarse la adición, se añade lentamente una solución de [2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-amina (183 mg, 0,594 mmol) en 5 ml de THF a la solución de BH<sub>3</sub> incolora y la mezcla de reacción después se calienta hasta TA y se agita a TA durante toda la noche y después a 70 °C en un tubo sellado durante 3 h. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y se añaden 25 ml de agua. Después, la mezcla se extrae dos veces con 25 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra.

El residuo en bruto después se disuelve en 8 ml de MeOH en un tubo sellado, se trata con HCl 4 M en 3 ml de

dioxano y se agita a 50 °C durante 6 h. Después, la mezcla se enfría hasta TA y se concentra. El residuo se disuelve en 25 ml de EtOAc y se lava dos veces con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Hept./EtOAc 4:1 a 3:2) proporciona 0,161 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. CL-B:  $t_R = 0,59$  min;  $[M+H]^+ = 295,06$

## 5 Amina 142

### Procedimiento E

#### rac-1-(2-Trifluorometil-bencilamino)-propan-2-ol

10 A una solución de 2-(trifluorometil)bencilamina (500 mg, 2,85 mmol) y óxido de rac-propileno (0,2 ml, 2,85 mmol) en 10 ml de MeCN se le añade a TA de una vez trifluorometanosulfonato de calcio (483 mg, 1,43 mmol). La solución de color amarillo se agita durante 2 h a TA. MeCN se evapora y después se añaden 25 ml de agua y la mezcla se extrae tres veces con 10 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: DCM/(TEA 0,4 % en MeOH) 99:1 a 95:5) proporciona 0,504 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillento. CL-A:  $t_R = 0,49$  min;  $[M+H]^+ = 234,24$

## 15 Amina 152

### Procedimiento F

#### 2-Metil-4-(2-trifluorometil-bencilamino)-butan-2-ol

##### a) 3-((2-(trifluorometil)bencil)amino)propanoato de etilo

20 Una solución de 2-trifluorobencilamina (500 mg, 2,85 mmol) y acrilato de etilo (0,31 ml, 2,85 mmol) en 5 ml de EtOH se agita a TA durante toda la noche. Se añaden 25 ml de agua y la solución ac. se extrae dos veces con 20 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lava con 25 ml de salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc 1:1 a 1:4) proporciona 0,731 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-A:  $t_R = 0,58$  min;  $[M+H]^+ = 276,31$

##### b) 3-((terc-butoxicarbonil)(2-(trifluorometil)bencil)amino)propanoato de etilo

25 Una solución de 3-((2-trifluorometil-bencil)amino)propanoato de etilo (430 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de THF se trata con di-terc-butil dicarbonato (635 mg, 3 mmol) y se agita a TA durante toda la noche. Se añade 2-dimetilamino-etilamina (264 mg, 3 mmol) y la agitación se continua durante 15 min a TA. Se añaden 25 ml de sol. ac. de NH<sub>4</sub>Cl sat. y la solución ac. residual se extrae dos veces con 25 ml de DCM. La fase orgánica combinada se lava con 25 ml de salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: heptano/EtOAc 19:1 a 4:1) proporciona 0,491 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-A:  $t_R = 1,01$  min;  $[M+H]^+ = 376,25$

##### c) terc-Butil (3-hidroxi-3-metilbutil)(2-(trifluorometil)bencil)carbamato

35 Una solución de 3-((terc-butoxicarbonil)(2-trifluorometil-bencil)amino) propanoato de etilo (491 mg, 1,3 mmol) en 4 ml de THF se añade durante 20 min a -78 °C bajo argón a una solución de metil litio 1,6 M en éter dietílico (2,28 ml, 3,65 mmol). La solución de color marrón resultante se agita durante 1,5 h y después se templada mediante la adición de 25 ml de agua. La mezcla se extrae dos veces con 25 ml de EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc 19:1 a 0:1) proporciona 0,253 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. CL-A:  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+ = 362,23$

##### d) 2-metil-4-((2-(trifluorometil)bencil)amino)butan-2-ol

45 Una solución de terc-butil (3-hidroxi-3-metilbutil)(2-(trifluorometil)bencil) carbamato (253 mg, 0,7 mmol) en 5 ml de DCM se trata con solución de HCl 4 N en dioxano (0,332 ml, 2,1 mmol) y se agita a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se trata con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y se extrae dos veces con 25 ml de DCM. Las fases orgánicas se lavan con 25 ml de NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan para proporcionar 0,178 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. CL-A:  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+ = 262,31$

Las aminas enumeradas en la Tabla 36 a continuación están disponibles en el mercado o se preparan aplicando ya cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente A, B, C, D, E o F usando los materiales de partida o componentes básicos disponibles en el mercado cuya síntesis es descrita a continuación de la tabla 36. Las aminas preparadas son caracterizadas por sus datos de CL.

50

Tabla 36

Amina N.º	Nombre del compuesto
1	(2-Cloro-bencil)-etil-amina
2	2-Bencilamino-etanol
3	3-(Bencilamino)propanonitrilo
4	Bencil-ciclopropilmetil-amina
5	1-Metil-3-fenilpiperazina
6	Ciclopropil-(2,3-dimetil-bencil)-amina
7	N-Bencil-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina
8	3-Bencilamino-propionamida
9	Bencil-(3-metil-butil)-amina
10	N'-Bencil-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina
11	N,N-Dimetil-N'-fenetil-etano-1,2-diamina
12	N,N-Dimetil-N'-(3-metil-bencil)-etano-1,2-diamina
13	N,N-Dimetil-N'-(4-metilbencil)etano-1,2-diamina
14	N,N-Dimetil-N'-(2-metilbencil)etano-1,2-diamina
15	[(4-Clorofenil)metil][2-(dimetilamino)etil]amina
16	N'-(3-Cloro-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
17	N'-(2-Clorobencil)-N,N-dimetiletano-1,2-diamina
18	N'-(4-Fluoro-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
19	N'-(3-Fluoro-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
20	N'-(2-Fluoro-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
21	Éster etílico del ácido Bencilamino-acético
22	N'-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
23	3-(bencilamino)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo CL-A: <i>t</i> R = 0,52 min; [M+H] <sup>+</sup> = 277,2
24	N,N-Dimetil-N'-(2- <i>o</i> -tolil-etil)-etano-1,2-diamina
25	Bencil[2-(dietilamino)etil]amina
26	N'-(4-Metoxi-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
27	N'-(3-Metoxi-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
28	N'-(2-Metoxi-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
29	Bencil-piridin-2-ilmetil-amina
30	Bencil-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
31	N-Bencil-N-(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)amina
32	Bencil-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil)-amina
33	N'-Bencil-N-butil-N-metil-etano-1,2-diamina
34	N,N-Dimetil-N'-((E)-2-metil-3-fenil-alil)-etano-1,2-diamina CL-A: <i>t</i> R = 0,47 min; [M+H] <sup>+</sup> = 219,5
35	3-(2-Trifluorometil-bencilamino)-propionitrilo

(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
36	N-Bencil-2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina CL-A: tR = 0,31 min; [M+H] <sup>+</sup> = 219,5
37	(2-Cloro-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
38	(2-Fluoro-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
39	2-(1-Metilpirrolidin-2-il)-N-fenetiletanamina
40	(2-Cloro-4-fluoro-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
41	(2,4-Difluoro-bencil)-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina
42	N-Bencil-N-[2-(4-fluorofenil)etil]amina
43	N,N-Dimetil-N'-(3-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina
44	N,N-Dimetil-N'-(4-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina
45	N,N-Dimetil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina
46	(3-Metil-butil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
47	N,N-Dimetil-N'-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,30 min; [M+H] <sup>+</sup> = 248,1
48	N,N-Dimetil-N'-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,25 min; [M+H] <sup>+</sup> = 248,1
49	N'-(4-Fluoro-2-trifluorometil-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,42 min; [M+H] <sup>+</sup> = 265,1
50	N,N-Dimetil-N'-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-etano-1,2-diamina
51	N,N-Dimetil-N'-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,46 min; [M+H] <sup>+</sup> = 261,1
52	N,N-Dimetil-N'-[2-(2-trifluorometil-fenil)-etil]-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,48 min; [M+H] <sup>+</sup> = 261,1
53	N,N-dimetil-N'-(1-[2-(trifluorometil)fenil]etil)etano-1,2-diamina
54	[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil][2-(dimetilamino)etil]amina
55	(E)-N-(2-(1-Metilpirrolidin-2-il)etil)-3-fenilprop-2-en-1-amina
56	N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-3-fenilpropan-1-amina CL-A: tR = 0,41 min; [M+H] <sup>+</sup> = 247,3
57	(E)-2-metil-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)-3-fenilprop-2-en-1-amina CL-A: tR = 0,57 min; [M+H] <sup>+</sup> = 259,1
58	(Tetrahidro-piran-4-il)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
59	(4-Metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
60	(2-Pirrolidin-1-il-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
61	(1-Metil-piperidin-4-il)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
62	1-Metil-N-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-3-amina
63	N,N-Dietil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina
64	3-(bencilamino)pirrolidina-1-carboxilato de <i>terc</i> -Butilo
65	4-[(2-Trifluorometil-bencilamino)-metil]-3H-piridin-2-ona CL-A: tR = 0,49min; [M+H] <sup>+</sup> = 283,6
66	1-[2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-pirrolidin-2-ona CL-A: tR = 0,51 min; [M+H] <sup>+</sup> = 287,2

(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
67	(2-Morpholin-4-il-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina
68	1-[2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-imidazolidin-2-ona CL-A: tR = 0,51 min; [M+H] <sup>+</sup> = 288,6
69	2-(((2-(trifluorometil)bencil)amino)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo CL-A: tR = 0,63 min; [M+H] <sup>+</sup> = 302,1
70	1-(1-Etil-1 <i>H</i> -pyrazol-3-il)-N-(2-(trifluorometil)bencil)etanamina CL-A: tR = 0,63 min; [M+H] <sup>+</sup> = 298,5
71	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido [2-(4-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico CL-A: tR = 0,78 min; [M+H] <sup>+</sup> = 319,1
72	(2-Benciloxi-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,70 min; [M+H] <sup>+</sup> = 310,1
73	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido Metil-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico CL-A: tR = 0,70 min; [M+H] <sup>+</sup> = 333,2
74	2,2-dimetil-4-(((2-(trifluorometil)bencil)amino)metil)oxazolidina-3-carboxilato de <i>terc</i> -Butilo CL-A: tR = 0,77 min; [M+H] <sup>+</sup> = 389,0
75	rac-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il)-etil]-2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,43 min; [M+H] <sup>+</sup> = 287,17
76	(3-Pirrolidin-1-il-propil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,43 min; [M+H] <sup>+</sup> = 287,18
77	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido (2-Bencilamino-etil)-metil-carbámico CL-A: tR = 0,75 min; [M+H] <sup>+</sup> = 265,2
78	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido 4-Bencilamino-piperidine-1-carboxílico CL-A: tR = 0,71 min; [M+H] <sup>+</sup> = 291,12
79	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido Metil-{2-[(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-carbámico CL-A: tR = 0,61 min; [M+H] <sup>+</sup> = 334,23
80	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido 4-(2-Trifluorometil-bencilamino)-piperidine-1-carboxílico CL-A: tR = 0,72 min; [M+H] <sup>+</sup> = 359,18
81	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido rac-3-[(2-Trifluorometil-bencilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico CL-A: tR = 0,70 min; [M+H] <sup>+</sup> = 359,16
82	Éster <i>terc</i> -butilico del ácido rac-3-(2-Trifluorometil-bencilamino)-pirrolidina-1-carboxílico CL-A: tR = 0,66 min; [M+H] <sup>+</sup> = 345,23
83	N,N-Dimetil-N'-pirimidin-4-ilmetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,54 min; [M+H] <sup>+</sup> = 181,3
84	N,N-Dimetil-N'-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 1,19 min; [M+H] <sup>+</sup> = 194,2
85	N,N-Dimetil-N'-piridin-2-ilmetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,90 min; [M+H] <sup>+</sup> = 180,3
86	N,N-Dimetil-N'-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 1,13 min; [M+H] <sup>+</sup> = 194,3
87	N,N-Dimetil-N'-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 1,0 min; [M+H] <sup>+</sup> = 194,2
88	N,N-Dimetil-N'-pirimidin-2-ilmetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,61 min; [M+H] <sup>+</sup> = 181,2

(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
89	N'-(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 1,18 min; [M+H] <sup>+</sup> = 214,2
90	N'-(5-Cloro-piridin-3-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 1,08 min; [M+H] <sup>+</sup> = 214,2
91	N,N-Dimetil-N'-piridin-3-ilmetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,63 min; [M+H] <sup>+</sup> = 180,3
92	N,N-Dimetil-N'-(2-metil-2H-pyrazol-3-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,61 min; [M+H] <sup>+</sup> = 183,3
93	N,N-Dimetil-N'-tiazol-2-ilmetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,73 min; [M+H] <sup>+</sup> = 186,2
94	N,N-Dimetil-N'-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,90 min; [M+H] <sup>+</sup> = 200,2
95	N'-(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,90 min; [M+H] <sup>+</sup> = 198,2
96	N,N-Dimetil-N'-piridin-4-ilmetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,60 min; [M+H] <sup>+</sup> = 180,3
97	N,N-Dimetil-N'-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,77 min; [M+H] <sup>+</sup> = 184,3
98	N'-(2,6-Difluoro-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 1,12 min; [M+H] <sup>+</sup> = 215,2
99	N'-(3-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,83 min; [M+H] <sup>+</sup> = 198,2
100	N-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilmetil)-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina CL-G: tR = 0,92 min; [M+H] <sup>+</sup> = 224,2
101	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido [2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico CL-A: tR = 0,65 min; [M+H] <sup>+</sup> = 319,08
102	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (S)-3-[(2-Trifluorometil-bencilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico CL-A: tR = 0,70 min; [M+H] <sup>+</sup> = 359,27
103	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido (R)-3-[(2-Trifluorometil-bencilamino)-metil]-pirrolidina-1-carboxílico CL-A: tR = 0,70 min; [M+H] <sup>+</sup> = 359,23
104	(3,3-Dimetil-butil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,69 min; [M+H] <sup>+</sup> = 260,22
105	(3,3-Dimetil-butil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,64 min; [M+H] <sup>+</sup> = 261,22
106	(3,3-Dimetil-butil)-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,59 min; [M+H] <sup>+</sup> = 207,27
107	Éster <i>terc</i> -butílico del ácido 4-[2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-piperazina-1-carboxílico CL-A: tR = 0,61 min; [M+H] <sup>+</sup> = 388,26
108	(2-Piperidin-1-il-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,43 min; [M+H] <sup>+</sup> = 287,31
109	(2-Azepan-1-il-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,47 min; [M+H] <sup>+</sup> = 301,23

(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
110	N,N-Diisopropil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,46 min; [M+H] <sup>+</sup> = 303,22
111	N-Ciclopropil-N-metil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,42 min; [M+H] <sup>+</sup> = 273,17
112	N,N-Dimetil-N'-(3-trifluorometoxi-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,41 min; [M+H] <sup>+</sup> = 263,14
113	4-(2-Trifluorometil-bencilamino)-ciclohexanol CL-A: tR = 0,50 min; [M+H] <sup>+</sup> = 274,02
114	1-Metoxi-3-(2-trifluorometil-bencilamino)-propan-2-ol CL-A: tR = 0,51 min; [M+H] <sup>+</sup> = 264,14
115	(2-Trifluorometil-bencil)-(3,3,3-trifluoro-propil)-amina CL-A: tR = 0,59 min; [M+H] <sup>+</sup> = 272,26
116	(2-Metoxi-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,52 min; [M+H] <sup>+</sup> = 234,2
117	[1,4]Dioxan-2-ilmetil-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,53 min; [M+H] <sup>+</sup> = 276,75
118	N,N-Dimetil-N'-(2-trifluorometoxi-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,37 min; [M+H] <sup>+</sup> = 263,16
119	N,N-Dimetil-N'-(4-trifluorometoxi-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,42 min; [M+H] <sup>+</sup> = 263,15
120	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,57 min; [M+H] <sup>+</sup> = 323,06
121	N-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,65 min; [M+H] <sup>+</sup> = 315,08
122	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,48 min; [M+H] <sup>+</sup> = 324,09
123	N-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-N'-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,61 min; [M+H] <sup>+</sup> = 317,2
124	[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,64 min; [M+H] <sup>+</sup> = 323,06
125	[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,62 min; [M+H] <sup>+</sup> = 309,07
126	[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il)-etil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,58 min; [M+H] <sup>+</sup> = 324,08
127	[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,56 min; [M+H] <sup>+</sup> = 310,07
128	[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,55 min; [M+H] <sup>+</sup> = 309,04
129	[2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,51 min; [M+H] <sup>+</sup> = 310,02
130	[2-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il)-etil]-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,59 min; [M+H] <sup>+</sup> = 295,06

(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
131	(2-Metanosulfonil-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,51 min; [M+H] <sup>+</sup> = 282,09
132	N-[2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etil]-metanosulfonamida CL-A: tR = 0,50 min; [M+H] <sup>+</sup> = 297,25
133	N-Etil-N-metil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,40 min; [M+H] <sup>+</sup> = 261,31
134	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido Etil-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico CL-A: tR = 0,72 min; [M+H] <sup>+</sup> = 347,30
135	Amida del ácido 2-(2-Trifluorometil-bencilamino)-etanosulfónico CL-A: tR = 0,46 min; [M+H] <sup>+</sup> = 283,22
136	N'-(2-Bromo-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,31 min; [M+H] <sup>+</sup> = 259,01
137	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido [2-(2-Bromo-bencilamino)-etil]-metil-carbámico CL-A: tR = 0,66 min; [M+H] <sup>+</sup> = 343,02
138	N'-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,21 min; [M+H] <sup>+</sup> = 260,06
139	N'-(3-Bromo-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,36 min; [M+H] <sup>+</sup> = 257,05
140	N'-(4-Bromo-bencil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,36 min; [M+H] <sup>+</sup> = 257,05
141	N'-(3-Bromo-piridin-4-ilmetil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,22 min; [M+H] <sup>+</sup> = 258,06
142	rac-1-(2-Trifluorometil-bencilamino)-propan-2-ol CL-A: tR = 0,49 min; [M+H] <sup>+</sup> = 234,23
143	2-Metil-1-(2-trifluorometil-bencilamino)-propan-2-ol CL-A: tR = 0,52 min; [M+H] <sup>+</sup> = 248,25
144	rac-1,1,1-Trifluoro-3-(2-trifluorometil-bencilamino)-propan-2-ol CL-A: tR = 0,59 min; [M+H] <sup>+</sup> = 288,21
145	1-[(2-Trifluorometil-bencilamino)-metil]-ciclopentanol CL-A: tR = 0,58 min; [M+H] <sup>+</sup> = 274,06
146	N-(4-metoxibencil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-N'-(2-(trifluorometil)bencil)etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,79 min; [M+H] <sup>+</sup> = 421,19
147	Alil-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amina CL-A: tR = 0,39 min; [M+H] <sup>+</sup> = 163,12
148	N-Alil-N-metil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,43 min; [M+H] <sup>+</sup> = 273,14
149	N-(2-Fluoro-etil)-N-metil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,42 min; [M+H] <sup>+</sup> = 279,10
150	(3-Metil-oxetan-3-ilmetil)-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: tR = 0,52 min; [M+H] <sup>+</sup> = 260,28
151	N-Metil-N-prop-2-inil-N'-(2-trifluorometil-bencil)-etano-1,2-diamina CL-A: tR = 0,47 min; [M+H] <sup>+</sup> = 271,12



(continuación)

Amina N.º	Nombre del compuesto
152	2-Metil-4-(2-trifluorometil-bencilamino)-butan-2-ol CL-A: $t_R = 0,56$ min; $[M+H]^+ = 262,31$
153	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido [2-(2-Cloro-bencilamino)-etil]-metil-carbámico CL-A: $t_R = 0,75$ min; $[M+H]^+ = 299,27$
154	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido {2-[(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-metil-carbámico CL-A: $t_R = 0,59$ min; $[M+H]^+ = 300,27$
155	Tiazol-5-ilmetil-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+ = 273,19$
156	(2-Cloro-bencil)-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amina CL-A: $t_R = 0,50$ min; $[M+H]^+ = 289,25$
157	Éster <i>tert</i> -butilico del ácido Etil-[2-(2-trifluorometil-bencilamino)-etil]-carbámico CL-A: $t_R = 0,72$ min; $[M+H]^+ = 347,30$
158	N-[5-(4-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-ilmetil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina CL-A: $t_R = 0,47$ min; $[M+H]^+ = 289,09$
159	(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-amina CL-A: $t_R = 0,42$ min; $[M+H]^+ = 290,05$
160	Isoxazol-5-ilmetil-(2-trifluorometil-bencil)-amina CL-A: $t_R = 0,52$ min; $[M+H]^+ = 257,24$
161	1-[(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-amino]-2-metil-propan-2-ol CL-A: $t_R = 0,41$ min; $[M+H]^+ = 215,32$
162	1-[(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-amino]-2-metil-propan-2-ol CL-A: $t_R = 0,43$ min; $[M+H]^+ = 259,26$

**Componentes básicos**

5-(4-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-carbaldehído

**a) (6-[1,3]Dioxolan-2-il-piridin-3-il)-(4-fluoro-fenil)-amina**

- 5 Una suspensión de 5-bromo-2-[1,3]dioxolan-2-il-piridina (6,8 g, 29,6 mmol), 4-fluoroanilina (3,94 g, 35,5 mmol); Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,35 g, 1,48 mmol), XPhos (1,41 g, 2,96 mmol) y NaOtBu (3,98 g, 41,4 mmol) en 100 ml de dioxano se calienta hasta 100 °C durante 5 h. La mezcla se enfría hasta TA y se diluye con 100 ml de EtOAc y se filtra a través de una almohadilla de celita. La solución resultante se lava con 100 ml de sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y 100 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a presión reducida. La cromatografía Ultrarrápida sobre gel de sílice (Eluyente: Hept./EtOAc 1:1 a 1:2) proporciona el compuesto del título (6,8 g, 88 %) en forma de un sólido de color beige.

CL-A:  $t_R = 0,60$  min;  $[M+H]^+ = 261,06$ **b) 5-(4-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-carbaldehído**

- 15 Una solución de (6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-3-il)-(4-fluoro-fenil)-amina 7,001a (3,5 g, 13,4 mmol) en 180 ml de THF se trata con agua (9 ml, 27,5 mmol) y ácido p-toluensulfónico (3,84 g, 20,2 mmol) bajo argón y se agita a 50 °C durante 3 h. La mezcla se enfría hasta TA, se vierte sobre 100 ml de sol. ac. de NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrae tres veces con 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 100 ml de salmuera y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto (2,9 g, 100 %) en forma de un sólido de color beige.

- 20 CL-A:  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+ = 217,18$

**II. Ensayos Biológicos****Ensayo in vitro**

Las actividades agonistas del receptor CXCI12 y CXCR7 de los compuestos de fórmula (I) se determinan de acuerdo

con el siguiente procedimiento experimental.

- El ensayo es usando la estirpe celular de b-arrestina PathHunter<sup>M</sup> CHO-K1 CXCR7 de DiscoverX. El sistema se basa en la Tecnología de Complementación de Fragmentos Enzimáticos (Enzyme Fragment Complementation Technology). Dos fragmentos complementarios de la enzima b-galactosidasa se expresan dentro de células transfectadas establemente. La porción más grande de b-gal, denominada EA por Enzyme Acceptor (Aceptor Enzimático), se fusiona con el C-terminal de b-arrestina 2. El fragmento más pequeño, denominado marcador ProLink<sup>TM</sup>, se fusiona con CXCR7 en el C-terminal. Después de la activación, la b-arrestina es reclutada lo cual fuerza la interacción de ProLink y EA, dando lugar a la complementación de los dos fragmentos de b-gal y la formación de una enzima funcional que es capaz de hidrolizar el sustrato y generar una señal quimioluminiscente.
- Las células de b-arrestina CXCR7 de CHO-K1 se desprenden de las placas de cultivo con un tampón de escisión celular (Invitrogen, n.º 13151-014) y se recogen en medio de cultivo (F12 HAMS al 90 % (v/v)/FCS al 10 % (v/v), Penicilina/estreptomycin al 1 % (v/v)). Se siembran 5000 células por pocillo (en 20 µl) en una placa de 384 pocillos (con paredes blancas, fondo transparente; BD Falcon n.º 353274). La placa se incuba a 37 °C/5 % CO<sub>2</sub> durante 24 horas. Después, el medio es reemplazado por 20 µl de OPTIMEM (Invitrogen n.º 31985) durante 3 a 4 horas. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO 10mM y se diluyen en serie en DMSO a 200X de la concentración final para las curvas de respuesta a la dosis. Después, los compuestos se diluyen 1:33,3 en HBSS1X. Se añaden 5µl/pocillo de HBSS1X/HEPES 20mM/BSA al 0,2 % a la placa de ensayo seguido de la adición de 5 µl/pocillo de los compuestos diluidos. Se puede emplear CXCL12 (Peprtech n.º 300-28A) como agonista de referencia. La placa se incuba durante 90 minutos a 37 °C. Se transfieren 12 µl de reactivo de detección (Path Hunter Detection Kit, DiscoverX, n.º 93-0001) a la placa de ensayo y la placa se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lee la señal luminiscente en un lector de microplacas (FLUOstar Optima, bmg). Los valores de EC<sub>50</sub> calculados pueden fluctuar dependiendo del rendimiento del ensayo celular diario. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la técnica. Los valores de CE<sub>50</sub> promedio de diversas mediciones se proporcionan como valores medios geométricos.
- Las actividades agonistas de los compuestos ejemplificados se muestran en la **Tabla 37**:

**Tabla 37**

Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)
1	79	147	16	291	92	435	7
2	144	148	54	292	103	436	9
3	42	149	0,6	293	20	437	5
4	47	150	1	294	237	438	15
5	187	151	34	295	411	439	3
6	60	152	8	296	430	440	15
7	32	<b>Ejemplo de referencia 153</b>	285	297	461	441	5
8	230	154	29	298	114	442	10
9	451	155	17	299	291	443	147
10	337	156	1	300	96	444	15
11	52	157	9	301	208	445	11
12	194	158	2	302	27	446	4
13	37	159	72	303	246	447	1
14	53	160	15	304	311	448	2
15	15	161	4	305	230	449	1
16	63	162	46	306	39	450	1
17	135	163	17	307	423	451	1
18	61	164	84	308	28	452	4
19	102	165	61	309	24	453	6
20	11	166	6	310	78	454	3

ES 2 645 470 T3

(continuación)

Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)
21	39	167	39	311	24	455	10
22	80	168	20	312	37	456	8
23	16	169	42	313	31	457	232
24	28	170	74	314	23	458	109
25	309	171	18	315	5	459	59
26	442	172	2	316	370	460	85
27	19	173	5	317	5	461	420
28	63	174	0,8	318	7	463	16
29	174	175	339	319	443	464	36
30	283	176	26	320	154	465	39
31	13	177	14	321	244	466	13
32	28	178	25	322	119	467	14
33	16	179	3	323	182	468	10
34	132	180	8	324	243	469	5
35	4	181	117	325	334	470	15
36	25	182	69	326	184	471	21
37	4	183	140	327	20	472	21
38	3	184	270	328	293	473	102
39	4	185	79	329	23	474	47
40	44	186	91	330	11	475	121
41	5	187	34	331	314	476	15
42	5	188	71	332	96	477	63
43	2	189	37	333	2	478	92
44	3	190	110	334	13	479	78
45	8	191	59	335	23	480	28
46	3	192	38	336	47	481	41
47	2	193	48	337	429	482	32
48	52	194	13	338	279	483	33
49	16	195	12	339	457	484	79
50	6	196	264	340	277	485	8
51	3	197	257	341	397	486	5
52	17	198	388	342	110	487	100
53	23	199	255	343	415	488	91
54	7	200	235	344	438	489	7
55	43	201	27	345	400	490	21
56	70	202	23	346	73	491	21
57	24	203	8	347	445	492	41

ES 2 645 470 T3

(continuación)

Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)
58	16	204	40	348	13	493	249
59	147	205	13	349	12	494	28
60	1	206	26	350	32	495	63
61	5	207	5	351	34	496	79
62	1	208	248	352	4	497	77
63	19	209	51	353	85	498	118
64	8	210	5	354	11	499	245
65	150	211	2	355	10	500	31
66	168	211a	1	356	6	501	54
67	115	211b	6	357	4	502	113
68	330	212	6	358	26	503	65
69	418	213	2	359	9	504	93
70	189	214	3	360	30	505	42
71	326	215	108	361	6	506	155
72	28	216	34	362	21	507	74
73	66	217	2	363	3	508	34
74	49	218	2	363a	6	509	36
75	137	219	3	363b	5	510	109
76	2	220	3	364	44	511	29
77	46	221	9	365	35	512	56
78	376	222	27	366	2	513	377
79	135	223	10	367	115	514	6
80	47	224	52	368	3	515	382
81	126	225	29	369	92	516	181
82	158	226	13	370	40	517	302
83	88	227	6	371	16	518	9
84	272	228	117	372	271	519	250
85	187	229	38	373	67	520	188
86	23	230	81	374	5	521	269
87	3	231	1	375	6	522	140
88	11	232	162	376	27	523	58
89	8	233	72	377	276	524	27
90	32	234	3	378	321	525	41
91	1	235	107	379	3	526	44
92	413	236	3	380	6	527	162
93	88	237	5	381	9	528	42
94	452	238	43	382	8	529	174

ES 2 645 470 T3

(continuación)

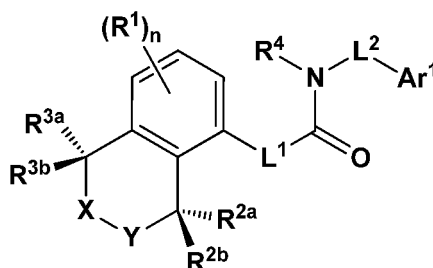
Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)	Ejemplo Número	CE50 de CXCR7 (nM)
95	432	239	23	383	51	530	174
96	249	240	15	384	4	531	6
97	365	241	8	385	7	532	30
98	224	242	24	386	12	533	359
99	177	243	8	387	12	534	395
100	376	244	3	388	13	535	355
101	148	245	3	389	20	536	92
102	370	246	14	390	83	537	217
103	97	247	29	391	49	538	155
Ejemplo de referencia 104	233	248	32	392	30	539	115
105	9	249	12	393	110	540	220
106	100	250	31	394	9	541	175
107	43	251	24	395	32	542	113
108	52	252	426	396	38	543	84
109	73	253	42	397	35	544	34
110	14	254	161	398	82	545	80
111	32	255	390	399	64	546	8
112	40	256	11	400	31	547	15
113	26	257	29	401	250	548	133
114	36	258	27	402	198	549	257
115	54	259	5	403	24	550	2
116	96	260	125	404	60	551	35
117	79	261	47	405	257	552	4
118	126	262	62	406	80	553	14
119	87	263	127	407	326	554	5
120	154	264	374	408	10	555	6
121	101	265	48	409	8	556	8
122	337	266	16	410	5	557	5
123	120	267	33	411	15	558	59
124	52	268	350	412	20	559	13
125	240	269	54	413	8	560	5
126	249	270	7	414	37	561	7
127	395	271	10	415	178	562	100
128	290	272	230	416	86	563	26
129	449	273	144	417	15	564	17
130	390	274	179	418	148	565	4
131	450	275	43	419	6	566	3

(continuación)

<b>Ejemplo Número</b>	<b>CE50 de CXCR7 (nM)</b>	<b>Ejemplo Número</b>	<b>CE50 de CXCR7 (nM)</b>	<b>Ejemplo Número</b>	<b>CE50 de CXCR7 (nM)</b>	<b>Ejemplo Número</b>	<b>CE50 de CXCR7 (nM)</b>
<b>132</b>	130	<b>276</b>	17	<b>420</b>	21	<b>567</b>	4
<b>133</b>	20	<b>277</b>	28	<b>421</b>	29	<b>568</b>	29
<b>134</b>	2	<b>278</b>	79	<b>422</b>	33	<b>569</b>	26
<b>135</b>	9	<b>279</b>	8	<b>423</b>	79	<b>570</b>	14
<b>136</b>	1	<b>280</b>	28	<b>424</b>	60	<b>571</b>	86
<b>137</b>	45	<b>281</b>	43	<b>425</b>	27	<b>572</b>	5
<b>138</b>	55	<b>282</b>	47	<b>426</b>	74	<b>573</b>	3
<b>139</b>	55	<b>283</b>	11	<b>427</b>	106	<b>574</b>	6
<b>140</b>	54	<b>284</b>	18	<b>428</b>	120	<b>575</b>	0,9
<b>141</b>	98	<b>285</b>	408	<b>429</b>	7	<b>576</b>	6
<b>142</b>	23	<b>286</b>	37	<b>430</b>	9	<b>577</b>	0,9
<b>143</b>	3	<b>287</b>	150	<b>431</b>	120		
<b>144</b>	22	<b>288</b>	23	<b>432</b>	42		
<b>145</b>	8	<b>289</b>	16	<b>433</b>	166		
<b>146</b>	2	<b>290</b>	5	<b>434</b>	20		

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

- $X$  representa  $NR^5$ , e  $Y$  representa  $CHR^Y$  en la que  $R^Y$  representa hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ); y
  - $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
  - dos de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan independientemente hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ );

y el resto de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan hidrógeno; o

10 •  $X$  representa  $CHR^X$  en la que  $R^X$  representa hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ ), e  $Y$  representa  $NR^5$ ; y

- $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  junto con el átomo de carbono al cual están unidos para formar un grupo carbonilo, o
- dos de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan independientemente hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-3}$ );

y el resto de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  representan hidrógeno; o

- 15 •  $X$  representa  $NR^5$  e  $Y$  representa un enlace directo;  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  ambos representan hidrógeno; y  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  ambos representan hidrógeno; o
- $X$  representa  $NR^5$ ,  $Y$  representa  $-C(O)-$ ; y  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  todos representan hidrógeno; o
  - $X$  representa  $-C(O)-$ ,  $Y$  representa  $NR^5$ ; y  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{3b}$  todos representan hidrógeno;

$R^5$  representa

- 20 • alquilo ( $C_{1-6}$ );
- alquilo ( $C_{1-4}$ ) mono-sustituido con alcoxi ( $C_{1-3}$ ), ciano, vinilo; etinilo, o alcoxi ( $C_{1-3}$ )-carbonilo;
- $-CO-R^{10}$  en la que  $R^{10}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ); alcoxi ( $C_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-; fenil-alquil ( $C_{1-3}$ )-oxi-; cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ); alquenoxi ( $C_{3-4}$ ); alquinoxio ( $C_{3-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); alcoxi ( $C_{1-3}$ )-alcoxi ( $C_{2-3}$ ); alcoxi ( $C_{1-3}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ); cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en la que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo ( $C_1$ ); heteroarilo de 5 miembros no sustituido; o  $-NR^{10a}R^{10b}$  en la que  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  representan independientemente hidrógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ) o cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ), o  $R^{10a}$  y  $R^{10b}$  junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros;
- 25 •  $-SO_2-R^{11}$  en la que  $R^{11}$  representa alquilo ( $C_{1-5}$ ) o fenilo;
- fluoroalquilo ( $C_{2-4}$ );
- 30 • cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- cicloalquil ( $C_{3-6}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ), en el que el grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo;
- fenil-alquil ( $C_{0-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $C_{0-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en el que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ ), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ), y ciano;
- 35

$(R^1)_n$  representa uno o dos sustituyentes opcionales seleccionados independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ), alcoxi ( $C_{1-4}$ ), halógeno, fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ), fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ), y ciano;

40  $L^1$  representa un grupo ligante de uno o dos miembros seleccionado entre  $-NH-CH_2-^*$ ;  $-NR^{16a}-CH_2-^*$  en la que  $R^{16a}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ );  $-NH-CHR^{16b}-^*$  en la que  $R^{16b}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ );  $-NH-CR^{16c}R^{16d}-^*$  en la que  $R^{16c}$  y  $R^{16d}$  junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ );  $-CH_2-NH-^*$ ;  $-O-CH_2-^*$ ;  $-O-CHR^{17a}-^*$  en la que  $R^{17a}$  representa alquilo ( $C_{1-3}$ );  $-O-CR^{17b}R^{17c}-^*$  en la que  $R^{17b}$  y  $R^{17c}$  junto con el carbono al que están unidos para formar un anillo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ );  $-CH_2-$ ;  $-CH_2CH_2-$ ;  $-CH=CH-$ ; y  $-CH=C(CH_3)-^*$ ; en la que los asteriscos indican el enlace con el que el grupo  $L^1$  está unido al grupo carbonilo;

45  $L^2$  representa  $-alquilen (C_{1-4})-$  o  $-alquilen (C_{3-4})-$ ;

$Ar^1$  representa fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros; en el que dicho fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, di-, o tri-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_{1-4}$ ); alcoxi ( $C_{1-4}$ ); fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); halógeno; ciano; o

$\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$  en la que  $\text{R}^{18a}$  y  $\text{R}^{18b}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); y  $\text{R}^4$  representa

- alquilo ( $\text{C}_{2-6}$ );
- 5 • alquilo ( $\text{C}_{2-6}$ ) que está mono-sustituido con alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ), benciloxi, ciano, o hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ), o hidroxilo
- fluoroalquilo ( $\text{C}_{2-3}$ ) que está opcionalmente sustituido adicionalmente con un hidroxilo;
- -alquilen ( $\text{C}_{2-4}$ )- $\text{NR}^6\text{R}^7$ , en el que  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  representan independientemente hidrógeno; alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ); -CO-alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ); alquenoilo ( $\text{C}_{3-5}$ ); alquinoilo ( $\text{C}_{3-4}$ ); bencilo; - $\text{SO}_2$ -alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); fluoroalquilo ( $\text{C}_{2-3}$ ); o cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ) o cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), en el que en los grupos anteriores el grupo cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, y en el que dicho grupo cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ) está opcionalmente sustituido con metilo;
- 10 • -alquilen ( $\text{C}_{1-3}$ )-CO- $\text{R}^8$ , en el que  $\text{R}^8$  representa alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ); o  $\text{R}^8$  representa  $\text{NR}^{81}\text{R}^{82}$  en la que  $\text{R}^{81}$  y  $\text{R}^{82}$  representan independientemente hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), o  $\text{R}^{81}$  y  $\text{R}^{82}$  junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con dos sustituyentes flúor;
- 15 • -alquilen ( $\text{C}_{1-3}$ )- $\text{SO}_2$ - $\text{R}^9$  en el que  $\text{R}^9$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), o amino;
- cicloalquilo ( $\text{C}_{3-6}$ ) o cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con -CO-alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) o hidroxilo;
- heterociclilo ( $\text{C}_{4-7}$ ) o heterocicliil( $\text{C}_{4-7}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), en los que en los grupos anteriores, el heterociclilo ( $\text{C}_{4-7}$ ) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno; en los que en los grupos anteriores dicho heterociclilo ( $\text{C}_{4-7}$ ) está independientemente sin sustituir, o mono-, o di-, o tri-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
  - un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo; y o
  - dos sustituyentes metilo unidos a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un átomo de nitrógeno en el anillo; y/o
  - 25 ➤ dos sustituyentes oxo en un átomo del anillo de azufre en el anillo; y/o
  - alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) o -CO-alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ) unidos a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; y/o
  - dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo; y/o
  - 30 ➤ en el caso de un grupo heterocicliil( $\text{C}_{4-7}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), metilo unido a un átomo de carbono en el anillo que está unido al grupo ligante alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ );
- 2-oxo-2,3-dihidropiridin-4-il-alquilo ( $\text{C}_{1-2}$ );
- fenil-alquil ( $\text{C}_{1-3}$ )-, o heteroaril-alquil ( $\text{C}_{1-3}$ )- de 5 o 6 miembros, en los que el fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está independientemente sin sustituir, mono-, o di-sustituido, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ), alcoxi ( $\text{C}_{1-4}$ ), halógeno, fluoroalquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), fluoroalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ ), y ciano;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; en el que

- **X** representa  $\text{NR}^5$  y:
  - **Y** representa  $\text{CH}_2$ ; y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representan hidrógeno; o
  - 40 ➤ **Y** representa  $\text{CHR}^Y$  en la que  $\text{R}^Y$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representan hidrógeno; o
  - **Y** representa  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  ambos representan alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); y  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  ambos representan hidrógeno; o
  - **Y** representa  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  ambos representan hidrógeno; uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), y el restante de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representa hidrógeno;
- o **Y** representa  $\text{NR}^5$  y:
  - 45 ➤ **X** representa  $\text{CH}_2$ ; y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representan hidrógeno; o
  - **X** representa  $\text{CHR}^X$  en la que  $\text{R}^X$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); y  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{2b}$ ,  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  representan hidrógeno; o
  - **X** representa  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  ambos representan alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); y  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  ambos representan hidrógeno; o
  - **X** representa  $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  ambos representan hidrógeno; uno de  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ), y el resto de  $\text{R}^{2a}$  y  $\text{R}^{2b}$  representa hidrógeno;

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2; en el que  $\text{R}^5$  representa

- alquilo ( $\text{C}_{1-6}$ );
- alquilo ( $\text{C}_{1-4}$ ) mono-sustituido con alcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ );
- 55 • -CO- $\text{R}^{10}$  en la que  $\text{R}^{10}$  representa alquilo ( $\text{C}_{1-5}$ ); alcoxi ( $\text{C}_{1-5}$ ); fenilo; fenil-oxi-; fenil-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); fenil-alquil ( $\text{C}_{1-3}$ )-oxi-; cicloalquil ( $\text{C}_{3-6}$ )-alquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); alquenoxi ( $\text{C}_{3-4}$ ); alquinoxio ( $\text{C}_{3-4}$ ); fluoroalquilo ( $\text{C}_{1-3}$ ); fluoroalcoxi ( $\text{C}_{1-3}$ );



- 3); alcoxi (C<sub>1-3</sub>)–alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alcoxi (C<sub>1-3</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente mono- o di-sustituido en el que los sustituyentes independientemente son flúor o fluoroalquilo (C<sub>1</sub>); o –NR<sup>10a</sup>R<sup>10b</sup> en la que R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> representan independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), o R<sup>10a</sup> y R<sup>10b</sup> junto con el nitrógeno al que
- 5 están unidos para formar un anillo saturado de 5 a 7 miembros;
- –SO<sub>2</sub>–R<sup>11</sup> en la que R<sup>11</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>) o fenilo;
  - fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>);
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo;
- 10
- cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; en el que dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente metilo;
  - fenil–alquil (C<sub>1-3</sub>)–, en el que el fenilo está sin sustituir; o
  - heteroarilo de 5 o 6 miembros en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros está sin sustituir, o mono-, o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>), y ciano;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2; en el que R<sup>5</sup> representa
- alquilo (C<sub>1-6</sub>);
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) mono-sustituido con alcoxi (C<sub>1-3</sub>);
- 20
- –CO–R<sup>10</sup> en la que R<sup>10</sup> representa alquilo (C<sub>1-5</sub>); alcoxi (C<sub>1-3</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>); o cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo, en el que dicho cicloalquilo está sin sustituir, o mono- o di-sustituido con flúor;
  - fluoroalquilo (C<sub>2-4</sub>);
  - cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>) que contiene opcionalmente un átomo de oxígeno en el anillo; o
  - cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>);
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; en el que (R<sup>1</sup>)<sub>n</sub> representa un sustituyente opcional independientemente seleccionado entre alquilo (C<sub>1-4</sub>), alcoxi (C<sub>1-4</sub>), halógeno, fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>), fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>), y ciano;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; en el que L<sup>1</sup> representa un grupo ligante de dos miembros seleccionado entre –NH–CH<sub>2</sub>–\*, –O–CH<sub>2</sub>–\*, –CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–, y –CH=CH–; en las que los asteriscos indican el enlace con el que el grupo L<sup>1</sup> está unido al grupo carbonilo;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en el que L<sup>2</sup> representa –CH<sub>2</sub>–;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; en el que Ar<sup>1</sup> representa
- fenilo el cual está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano; o
- 40
- heteroarilo de 6 miembros; que está sin sustituir, mono- o di-sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre alquilo (C<sub>1-4</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; y ciano;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que R<sup>4</sup> representa
- alquilo (C<sub>2-5</sub>) que está mono-sustituido con hidroxilo; o di-sustituido en el que los sustituyentes son independientemente metoxi o hidroxilo;
- 45
- –alquilen (C<sub>2-4</sub>)–NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en el que R<sup>6</sup> representa hidrógeno o alquilo (C<sub>1-4</sub>); y R<sup>7</sup> representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); fluoroalquilo (C<sub>2-3</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); o cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>);
  - cicloalquil (C<sub>3-6</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en el que el grupo cicloalquilo está opcionalmente mono-sustituido con hidroxilo;
  - heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) o heterocicilil (C<sub>4-7</sub>)–alquilo (C<sub>1-3</sub>), en los que en los grupos anteriores el heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) contiene independientemente uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre nitrógeno y oxígeno; en los que en los grupos anteriores dicho heterociclilo (C<sub>4-7</sub>) está independientemente sin sustituir, o mono-, o di-sustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre:
- 50
- un sustituyente oxo unido a un átomo de carbono en el anillo en posición alfa a un nitrógeno del anillo; y/o
  - alquilo (C<sub>1-4</sub>) unido a un átomo de nitrógeno del anillo que tiene una valencia libre; o
  - dos sustituyentes flúor unidos a un átomo de carbono en el anillo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; en el que  $R^4$  representa

- 2-metoxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 3-hidroxi-3-metil-butilo, o 2-metoxi-etilo;
- 5 • 2-hidroxi-3-metoxi-propilo;
- -alquilen ( $C_{2-4}$ )- $NR^6R^7$  seleccionado entre 2-amino-etilo, 2-metilamino-etilo, 2-dimetilamino-etilo, 2-dietilamino-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 2-(butil-metilamino)-etilo, 2-etilamino-etilo, 2-(etil-metilamino)-etilo, 2-(isopropil-metilamino)-etilo, 2-(diisopropilamino)-etilo, 2-[(2-fluoroetil)-metilamino]-etilo, 2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil)-amino]-etilo, 2-[(2-fluoro-1-metiletil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclopropilmetil)-metilamino]-etilo, 2-[(ciclobutil)-metilamino]-etilo, y 2-[(ciclopentil)-metilamino]-etilo;
- 10 • (1-hidroxi-ciclopentil)-metilo;
- heterociclilo ( $C_{4-7}$ ) seleccionado entre pirrolidin-3-ilo, 1-metil-pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, y tetrahidro-piran-4-ilo;
- 15 • heterocicliil ( $C_{4-7}$ )-alquilo ( $C_{1-3}$ ) seleccionado entre 2-(pirrolidin-1-il)-etilo, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etilo, 2-(morfolin-4-il)-etilo, pirrolidin-3-il-metilo, 3-(pirrolidin-1-il)-propilo, [1,4]dioxan-2-il-metilo, 2-(piperazin-1-il)-etilo, 2-(piperidin-1-il)-etilo, 2-(azepan-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-etilo, 2-(3,3-difluoropiperdin-1-il)-etilo, y 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il)-etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;  
 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(3-dimetilamino-propil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-metil-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 30 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(3-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 35 N-Bencil-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dietilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-Bencil-N-[2-(butil-metil-amino)-etil]-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-Bencil-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 40 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-fenetil-acetamida;  
 45 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-fluor-bencil)-acetamida;  
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 50 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-o-tolil-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;  
 55 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-fluor-bencil)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-((E)-2-metil-3-fenil-alil)-acetamida;  
 60 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(6-trifluorometil-

piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-  
 piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-fenil-  
 5 acetamida;  
 N-(2-Cloro-4-fluor-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-  
 il-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,4-difluor-bencil)-N-(2-pirrolidin-1-il-  
 etil)-acetamida;  
 10 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-(3-fenil-  
 propil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-((E)-3-  
 fenil-alil)-acetamida;  
 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-fluor-2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(3-trifluorometil-  
 fenil)-etil]-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[2-(2-trifluoroimetil-  
 fenil)-etil]-acetamida;  
 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-[1-(2-trifluorometil-  
 fenil)-etil]-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dietilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-((E)-2-metil-3-fenil-alil)-N-[2-(1-metil-  
 25 pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 N-(2-Ciano-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(tetrahidro-piran-4-il)-N-(2-trifluorometil-  
 35 bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 40 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-etil]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 45 2-[(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-metil-amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(6-Cloro-2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 50 Éster terc-butílico del ácido 5-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-4,4-  
 dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-  
 55 bencil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 60 Éster metílico del ácido 5-(((Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-  
 2-carboxílico;  
 N-Bencil-2-(2-butiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-  
 65 acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-

- acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 5 (E)-N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida;  
 (E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida;  
 Éster etílico del ácido {Bencil-[(E)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acriloil]-amino}-acético;  
 10 (E)-N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-acrilamida;  
 (E)-N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-acrilamida;  
 (E)-N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1,1-dioxo-tetrahidro-1H-tiofen-3-il)-acrilamida;  
 15 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 (E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 (E)-3-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 20 (E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 (E)-3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 25 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-propionamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-propionamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 30 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 N-Bencil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-propionamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-propionamida;  
 35 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(3-metil-butil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 Éster metílico del ácido 5-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida;  
 40 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-acetamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 45 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-fluoro-bencil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 50 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-metil-pirrolidin-3-il)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 55 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
 Éster isopropílico del ácido 8-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil]-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 N-Bencil-2-(2-bencil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 60 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;  
 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 Éster metílico del ácido 8-[[Bencil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 65 N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;

N-Bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida;  
 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-iloxi)-N-bencil-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-((2-Ciclopentil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-

- 5 2-(2-(Ciclopropilmetil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida; y  
 2-((2-(Ciclopropilmetil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)amino)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-(2-(trifluorometil)bencil)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-pirrolidin-1-il-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 15 Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-etil}-piperazin-1-carboxílico;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 20 N-(2-Azepan-1-il-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-diisopropilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 25 N-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;

- 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-hidroxi-ciclohexil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 35 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metoxi-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[1,4]dioxan-2-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 40 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metansulfonil-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 45 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(etil-metil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

N-(2-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

- 50 N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

N-(3-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

- 55 N-(4-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

N-(3-Bromo-piridin-4-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;

- 60 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1-hidroxi-ciclopentilmetil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(metil-prop-2-inil-amino)-etil]-N-(2-

- trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-tiazol-5-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluor-piperidin-1-il)-etil]-acetamida;  
 5 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-isoxazol-5-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 10 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-hidroxi-2-metil-propil)-acetamida;  
 Éster terc-butílico del ácido 3-[[[2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-bencil)-amino]-metil]-pirrolidin-1-carboxílico;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(5-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-tiazol-2-ilmetil-acetamida;  
 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2,6-difluoro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 35 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3,3-dimetil-butil)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 40 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-{2-[metil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-etil}-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 45 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 50 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-fluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 55 2-(2-Ciclopropilmetil-8-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 60 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-((1S\*,2S\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida;  
 N-{2-[(2-Fluoro-etil)-metil-amino]-etil}-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida;  
 65 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-prop-2-inil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-

- acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 2-(2-Etil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 5 acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-  
 piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 10 2-(2-Isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-  
 15 bencil)-acrilamida;  
 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-  
 piridin-2-ilmetil)-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-  
 5-il]-acrilamida;  
 20 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-hidroxi-2-  
 metil-propil)-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-3-[2-((1R\*,2R\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-  
 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-  
 25 etil)-acrilamida;  
 (E)-N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-[2-(4,4-difluoro-  
 piperidin-1-il)-etil]-acrilamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 propionamida;  
 30 N-(2-Dimetilamino-etil)-3-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-  
 ilmetil)-propionamida;  
 N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 propionamida;  
 35 3-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-iloxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-propionamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 40 2-(2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-1-metil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(1,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 45 2-(2-sec-Butil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 2-[2-(1-Ciclopropil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 50 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 Éster metílico del ácido [5-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino]-3,4-  
 dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-acético;  
 55 2-(2-Ciclobutilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-  
 bencil)-acetamida;  
 2-[2-(2,2-Difluoro-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-  
 trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1R\*,2R\*)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-  
 60 ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Cianometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-  
 acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-  
 trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 65 2-(2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-  
 ilmetil)-acetamida;

- 2-(2-Ciclobutilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 Éster metílico del ácido 5-(((2-Dimetilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-acético;
- 5 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2-metoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 10 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-pirimidin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-2-[2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-acetamida;
- 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(R)-1-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(S)-1-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 2-(2-Butiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 2-[2-(2-Metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(3-metil-butiril)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 45 Éster metílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 50 Éster prop-2-inilo del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 Éster alílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 55 Éster 2-fluoro-etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 Etilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 60 2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 65 2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Butiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-[2-(2-Metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclobutanocarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Metilamino-etil)-2-[2-(tetrahidro-furan-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- Éster metílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;



- Éster etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster prop-2-inílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 Éster alílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- Éster 2-fluoro-etílico del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 10 Etilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- isopropilamina del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 15 terc-Butilamida del ácido 5-(((2-Metilamino-etil)-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 N-(2-Bromo-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida;
- N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-piperazin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 25 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-etilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-piperidin-4-il-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-ilmetil-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 N-(2-Amino-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-(2-Cloro-bencil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-acetamida;
- 40 N-[2-(Ciclobutil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[metil-(tetrahidro-furan-3-il)-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-(isopropil-metil-amino)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 45 N-[2-(Ciclopropilmetil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- N-[2-(Ciclopentil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 50 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-1-metil-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-[2-[etil-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;
- 55 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclobutil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;
- 60 N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-2-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;
- 2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-[(2-fluoro-etil)-metil-amino]-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 65 2-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

N-[2-(Alil-metil-amino)-etil]-3-(2-alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 3-(2-Alil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-propionamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 5 N-[2-(Ciclopropil-metil-amino)-etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;  
 10 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometoxi-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 15 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-piperidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 20 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetid-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(3,3-difluoro-azetid-1-il)-2-oxo-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 25 N-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida;  
 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 30 N-Bencil-N-(2-dietilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-fluoro-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-4-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-metil-bencil)-acetamida;  
 35 N-(2-Cloro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-acetamida;  
 N-Bencil-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida;  
 40 N-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dietilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(1-metil-piperidin-3-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 45 N-(2,6-Difluoro-bencil)-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(6-metil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 50 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 60 Dimetilamida del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 Metilamida del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;  
 (E)-N-(2-Dimetilamino-etil)-3-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acrilamida;  
 65 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propionil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

- 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 Éster isopropílico del ácido 8-(((2-Dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-bencil)-carbamoil)-metil)-amino)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
- 5 2-(2-Ciclohexilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 10 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-isobutil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 15 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 20 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(pirrolidin-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(2,2-dimetil-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 25 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 30 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-iloxi)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 35 2-((R)-2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 2-((S)-2-Ciclopropilmetil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1R,2R)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-((1S,2S)-2-fluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilmetil)-1-(2-dimetilamino-etil)-1-(2-trifluorometil-bencil)-urea;  
 2-[2-(2,2-Difluoro-ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;
- 40 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-[2-(furan-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;  
 N-(2-Dimetilamino-etil)-2-(2-propil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-bencil)-acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 13. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 50 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante y fibrosis.
- 55 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre el grupo que consiste en cáncer, trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, rechazo de trasplante y fibrosis.
17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento del cáncer; en el que dicho compuesto se usa opcionalmente en combinación con uno o más agentes quimioterápicos y/o radioterapia y/o terapia dirigida.