

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 066**

51 Int. Cl.:

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 221/16 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2013 PCT/EP2013/057761**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156423**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2013 E 13716291 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2838883**

54 Título: **Nuevos derivados de fenil-tetrahidroisoquinolina**

30 Prioridad:

17.04.2012 WO PCT/CN2012/074170

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

16.02.2018

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**AEBI, JOHANNES;
AMREIN, KURT;
HORNSPERGER, BENOÎT;
KUHN, BERND;
LIU, YONFU;
MAERKI, HANS P.;
MARTIN, RAINER E.;
MAYWEG, ALEXANDER V.;
MOHR, PETER y
TAN, XUEFEI**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 655 066 T3

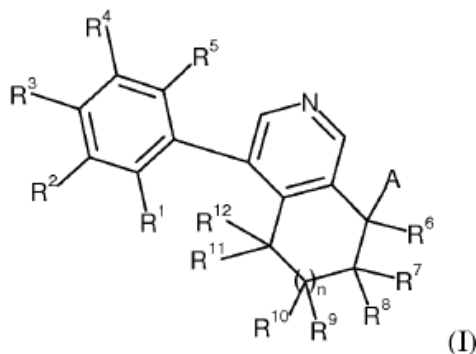
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos derivados de fenil-tetrahidroisoquinolina y fenil-dihidropiridina

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero y, en particular, a inhibidores de aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1) para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

10 La presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (I)



en la que

15 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, nitro, alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, aminocarbonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y cicloalcoxi, en la que el aminocarbonilo sustituido y el aminosulfonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y alcóxialquilo;

20 R^5 es H, halógeno, alquilo o cicloalquilo;

R^6 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en la que el arilo sustituido o el heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{19} , R^{20} y R^{21} ;

25 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo y haloalquilo;

A es $-(CR^{13}R^{14})_p-NR^{15}R^{16}$ o $-(CR^{13}R^{14})_p-OR^{16}$;

30 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;

R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o haloalcóxialquilo;

35 R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, oxetanilalquilo, $-CH_2-C(O)OH$, $-CH_2-C(O)OR^{17}$, $-CH_2-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2OR^{17}$, $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$ o $-C(O)NR^{17}R^{18}$;

40 R^{17} es alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcóxialquilo, cicloalquilalcóxialquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcóxialcóxialquilo o heteroarilo sustituido, en la que el heteroarilo sustituido está sustituido con R^{22} , R^{23} y R^{24} ;

R^{18} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo o hidroxialquilo;

45 R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

n es cero, 1 o 2;

p es cero o 1;

50 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. En el presente documento describimos inhibidores de la aldosterona sintasa que tienen el potencial del daño en órganos/tejidos causado por un exceso absoluto o relativo de aldosterona. La hipertensión afecta aproximadamente a un 20 % de la población adulta en los países desarrollados.

En personas de 60 años en adelante, este porcentaje aumenta a más de un 60 %. Los sujetos hipertensos muestran un mayor riesgo de otras complicaciones fisiológicas, incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y disfunción renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha relacionado con la hipertensión, la volemia y el equilibrio salino y, más recientemente, que contribuye directamente al daño orgánico específico en estadios avanzados de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) se utilizan con éxito para mejorar la duración y la calidad de vida de los pacientes. Estos medicamentos no ofrecen la máxima protección. En un número relativamente grande de pacientes, la ECA y los ARA dan lugar al llamado «escape de aldosterona», un fenómeno en el que los niveles de aldosterona, después de una primera disminución inicial, vuelven a niveles patológicos. Se ha demostrado que las consecuencias nocivas de unos niveles de aldosterona inapropiadamente elevados (en relación con la ingesta/niveles de sales) se pueden minimizar mediante el bloqueo de la aldosterona con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Se prevé que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección aún mayor, ya que también reducirá los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K dan lugar a un aumento en la reabsorción de sodio y agua y a la secreción de potasio en los riñones. En general, esto da como resultado un aumento de la volemia y, por lo tanto, un aumento de la presión arterial. Aparte de su papel en la regulación de la reabsorción renal de sodio, la aldosterona puede ejercer efectos nocivos sobre el riñón, el corazón y el sistema vascular, especialmente en un contexto de un «sodio elevado». Se ha demostrado que, en dichas condiciones, la aldosterona da lugar a un aumento del estrés oxidativo que, en última instancia, puede contribuir al daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con función renal deteriorada (ya sea por tratamiento con alto contenido de sal o por nefrectomía unilateral) induce una gran variedad de lesiones en el riñón, incluyendo expansión glomerular, lesión podocitaria, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejada por proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona aumenta la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. La ICAM-1 interviene de forma crítica en la inflamación glomerular. De forma similar, se demostró que la aldosterona aumenta la expresión de citocinas inflamatorias, tales como interleucina IL-1b e IL-6, MCP-1 y osteopontina. A nivel celular, se demostró que, en los fibroblastos vasculares, la aldosterona aumentaba la expresión del ARNm del colágeno de tipo I, un mediador de la fibrosis. La aldosterona también estimula la acumulación de colágeno de tipo IV en las células mesangiales de la rata e induce la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en las células musculares lisas. En resumen, la aldosterona se ha convertido en una hormona clave implicada en el daño renal. La aldosterona desempeña un papel igualmente importante en la mediación del riesgo cardiovascular.

Existen amplias datos preclínicos de que los antagonistas de los mineralocorticoides (MR) (espironolactona y eplerenona) mejoran la presión arterial, la función cardíaca y la función renal en varios modelos preclínicos.

Más recientemente, estudios preclínicos destacan la importante contribución de CYP11B2 a la morbimortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor de CYP11B2 FAD286 y el antagonista de MR espironolactona se evaluaron en un modelo de enfermedad renal crónica en ratas (exposición a altos niveles de angiotensina II, alto contenido de sal y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con alto contenido de sal causaron albuminuria, azoemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, aumento de PAI-1 y expresión de ARNm de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial. Ambos fármacos previnieron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia medial aórtica y cardíaca. Después de 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujeron los niveles de aldosterona en plasma, mientras que la espironolactona aumentó los niveles de aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De forma similar, solo la espironolactona pero no FAD286 potenció la expresión de ARNm de PAI-1 estimulada por sal y angiotensina II en la aorta y el corazón. En otros estudios, el inhibidor de CYP11B2 FAD286 mejoró la presión arterial y la función y estructura cardiovasculares en ratas con insuficiencia cardíaca experimental. En los mismos estudios, se demostró que FAD286 mejoraba la función y la morfología renales.

La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCI699, a pacientes con aldosteronismo primario, lleva a la conclusión de que inhibe eficazmente la CYP11B2 en pacientes con aldosteronismo primario, lo que da como resultado unos niveles de aldosterona circulante significativamente más bajos, y que corrigió la hipopotasemia y redujo ligeramente la presión arterial. Los efectos sobre el eje de glucocorticoides estuvieron en consonancia con una escasa selectividad del compuesto y una inhibición latente de la síntesis de cortisol. En conjunto, estos datos respaldan el concepto de que un inhibidor de CYP11B2 puede reducir los niveles de aldosterona inapropiadamente altos. Lograr una buena selectividad contra CYP11B1 es importante para estar libres de efectos secundarios indeseados en el eje HPA y diferenciar diferentes inhibidores de CYP11B2.

El documento WO2009/135651 divulga compuestos que difieren de los compuestos de la presente invención en la parte presente de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina de la estructura central.

Los objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados anteriormente y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, productos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, dichos compuestos, sales o ésteres para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal

crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

- 5 El término «alcoxi» designa un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi.
- 10 El término «alcoxialcoxi» designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.
- 15 El término «alcoxialcoxialquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.
- 20 El término «alcoxialquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Un grupo alcoxialquilo particular incluye metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.
- 25 El término «alcoxicarbonilo» designa un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alcoxi. Ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$ en la que R' es metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxicarbonilo particular es un grupo de fórmula $-C(O)-R'$ en la que R' es metoxi.
- 30 El término «alquilo» denota un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares, de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Grupos alquilo más particulares son metilo, etilo y propilo.
- 35 El término «alquilcicloalquilo» denota un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se reemplaza por un grupo alquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo y dimetilciclohexilo. Grupos alquilcicloalquilo particulares incluyen metilciclopropilo y dimetilciclopropilo.
- 40 El término «alquilcicloalquilalquilo» denota un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo alquilcicloalquilo. Ejemplos de alquilcicloalquilalquilo incluyen metilciclopropilmetilo, dimetilciclopropilmetilo, metilciclopropiletilo, dimetilciclopropiletilo, metilciclobutilmetilo, dimetilciclobutilmetilo, metilciclobutiletilo, dimetilciclobutiletilo, metilciclopentilmetilo, dimetilciclopentilmetilo, metilciclopentiletilo, dimetilciclopentiletilo, metilciclohexilmetilo, dimetilciclohexilmetilo, metilciclohexiletilo, dimetilciclohexiletilo, metilcicloheptilmetilo, dimetilcicloheptilmetilo, metilcicloheptiletilo, dimetilcicloheptiletilo, metilciclooctilmetilo, dimetilciclooctilmetilo, metilciclooctiletilo y dimetilciclooctiletilo.
- 50 El término «amino» designa un grupo $-NH_2$.
- El término «aminocarbonilo» designa un grupo $-C(O)NH_2$.
- El término «aminosulfonilo» designa un grupo $-S(O)_2NH_2$.
- 55 El término «arilo» designa un sistema de anillo mono- o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es fenilo.
- 60 El término «sistema de anillo bicíclico» designa dos anillos que se fusionan entre sí a través de un enlace sencillo o doble común (sistema de anillo bicíclico anillado), a través de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico puenteado) o a través de un único átomo común (sistema de anillo espirobicíclico). Los sistemas de anillos bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillos bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.
- 65 El término «carbonilo» designa un grupo $-C(O)-$.

El término «ciano» designa un grupo $-C\equiv N$.

El término «cicloalcoxi» designa un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.

El término «cicloalcoxialquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

El término «cicloalcoxycarbonilo» designa un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo cicloalcoxi. Ejemplos de grupos cicloalcoxycarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es ciclopropoxi.

El término «cicloalquilo» designa un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo designa un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. El término «bicíclico» significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Grupos cicloalquilo monocíclicos particulares son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo.

El término «cicloalquilalcoxi» designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

El término «cicloalquilalcoxialquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilalcoxi. Ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

El término «cicloalquilalquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo y ciclopentilbutilo. Ejemplos particulares de grupos cicloalquilalquilo son ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo y 2-ciclopropilbutilo.

El término «haloalcoxi» designa un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término «perhaloalcoxi» designa un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletexi, trifluorodimetiletexi y pentafluoroetoxi. Grupos haloalcoxi particulares son trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

El término «haloalcoxialquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Ejemplos de haloalcoxialquilo incluyen fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo, fluoroetoximetilo, difluoroetoximetilo, trifluoroetoximetilo, fluorometoxietilo, difluorometoxietilo, trifluorometoxietilo, fluoroetoxietilo, difluoroetoxietilo, trifluoroetoxietilo, fluorometoxipropilo, difluorometoxipropilo, trifluorometoxipropilo, fluoroetoxipropilo, difluoroetoxipropilo y trifluoroetoxipropilo. Un haloalcoxialquilo particular es 2,2-difluoroetoxietilo.

El término «haloalquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término «perhaloalquilo» denota un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Grupos haloalquilo particulares son trifluorometilo.

El término «halocicloalquilo» designa un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, particularmente átomos de flúor. Ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

El término «halógeno» y «halo» se usan indistintamente en el presente documento y designan flúor, cloro, bromo o yodo. Halógenos particulares son cloro y flúor.

En el caso de R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹², el halógeno particular adicional es flúor.

El término «heteroarilo» denota un sistema aromático monovalente de anillo mono- o bicíclico heterocíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los restantes átomos del anillo. Ejemplos de grupo heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Grupos heteroarilo particulares incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, benzoimidazolilo, indazolilo, indolilo, piridinilo, isooxazolilo y oxazolilo.

El término «hidroxi» designa un grupo -OH.

El término «hidroxialquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxi-1-metil-etilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo. Un ejemplo particular adicional es hidroxietilo.

El término «nitro» designa un grupo -NO₂.

El término «oxetanilalquilo» designa un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo oxetanilo. Un grupo oxetanilalquilo particular es metiloxetanilmetilo. El término «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, particularmente ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar mediante adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, las sales de ácido metanosulfónico y las sales de ácido cítrico.

«Ésteres farmacéuticamente aceptables» significa que compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, están dentro del alcance de la presente invención.

El término «grupo protector» (PG) designa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el momento apropiado. Grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxilo o grupos protectores de hidroxilo. Grupos protectores particulares son el *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Grupos protectores particulares adicionales son el *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

La abreviatura uM significa micromolar y es equivalente al símbolo μM.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración «R» o «S».

- 5 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más particularmente compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.
- Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que
- 10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, nitro, alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, aminocarbonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi, haloalcóxi y cicloalcóxi, en la que el aminocarbonilo sustituido y el aminosulfonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y alcóxialquilo;
- 15 R^5 es H, halógeno, alquilo o cicloalquilo;
- R^6 es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en la que el arilo sustituido o el heteroarilo sustituido están sustituidos con R^{19} , R^{20} y R^{21} ;
- 20 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo y haloalquilo;
- A es $-(CR^{13}R^{14})_p-NR^{15}R^{16}$ o $-(CR^{13}R^{14})_p-OR^{16}$;
- 25 R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;
- R^{15} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o haloalcóxialquilo;
- 30 R^{16} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2OR^{17}$, $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$ o $-C(O)NR^{17}R^{18}$;
- 35 R^{17} es alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcóxialquilo, cicloalquilalcóxialquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo, alcóxialcóxialquilo o heteroarilo sustituido, en la que el heteroarilo sustituido está sustituido con R^{22} , R^{23} y R^{24} ;
- R^{18} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxialquilo, haloalcóxialquilo o hidroxialquilo;
- 40 R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxi y haloalcóxi;
- n es cero, 1 o 2;
- p es cero o 1;
- 45 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.
- Un modo de realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo y haloalquilo.
- 50 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^1 es H o halógeno.
- En un modo de realización adicional de la presente invención, son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^2 es H, alquilo o halógeno.
- 55 Otro modo de realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^2 es H o halógeno.
- Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es halógeno, ciano o haloalquilo.
- 60 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es ciano o haloalquilo.
- 65 Un modo de realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^3 es haloalquilo.

Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es H o halógeno.

5 Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es H.

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁵ es H.

10 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es H o arilo sustituido con R²⁰, R²¹ y R²².

15 Un modo de realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R⁶ es H, deuterio, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en la que arilo sustituido o heteroarilo sustituido están sustituidos con R¹⁹, R²⁰ y R²¹.

20 Un modo de realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es H.

Un modo de realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es deuterio.

25 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, deuterio, halógeno, alquilo y haloalquilo.

30 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H y alquilo.

35 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H y deuterio.

Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷ es H o alquilo.

40 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son H.

45 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H y deuterio.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$.

50 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p\text{-OR}^{17}$.

Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁵ es H.

55 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁶ es H, alquilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.

60 Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que en el caso de que A sea $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p\text{-NR}^{15}\text{R}^{16}$, entonces R¹⁶ es H, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{17}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.

65 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que en el caso de que A sea $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_p\text{-OR}^{16}$, entonces R¹⁶ es H, alquilo o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$.

Un modo de realización particular adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es $-S(O)_2R^{17}$ o $-C(O)R^{17}$.

5 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es $-C(O)R^{17}$.

Otro modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{16} es $-S(O)_2R^{17}$.

10 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{17} es alquilo o hidroxialquilo.

15 Además, un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{18} es H.

Además, un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{19} , R^{20} y R^{21} se seleccionan independientemente de H y alquilo.

20 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{19} es H o alquilo.

25 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{20} es H o alquilo.

Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{21} es H.

30 Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es cero o 1.

Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es cero.

35 Además, un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es 1.

Un modo de realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que p es 0.

Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

45 (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;

(rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(rac)-N-[4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il]-N'-propilsulfonamidamida;

50 (rac)-1-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)-3-etilurea;

(rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;

55 (-)-(S o R)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida;

60 (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)isobutiramida;

(rac)-4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il-carbamato de etilo;

(rac)-4-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;

65 (rac)-4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il-etilcarbamato;

- (rac)-4-(8-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzoniitrilo;
- 5 (rac)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzoniitrilo;
- (+)-(S o R)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzoniitrilo;
- (-)-(R o S)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzoniitrilo;
- 10 (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 15 (rac)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 20 (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 25 (-)-(S o R)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 30 (rac)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 35 (rac)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 40 (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 45 (+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 50 (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 55 (-)-(S o R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 60 (rac)-N-(4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(2,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 65 (rac)-N-(4-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

- (R)-2-hidroxi-N-[(S,R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- 5 (+)-(R)-2-hidroxi-N-[(R o S)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- (-)-(R)-2-hidroxi-N-[(S o R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 10 (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (R)-2-hidroxi-N-((R,S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanamida;
- 15 (-)-(R)-2-hidroxi-N-((S o R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanamida;
- (+)-(R)-2-hidroxi-N-((R o S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanamida;
- 20 (rac)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 25 (rac)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 30 (+)-(R o S)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 35 (+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- 40 (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- 45 N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- 50 N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Además, ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se
- 55 seleccionan de
- (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- 60 (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- (+)-(R)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina;
- 65 (+)-(R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;

ES 2 655 066 T3

- (+)-(R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanosulfonamida;
- (+)-(R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
- 5 (+)-(R)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
- (+)-(R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
- 10 (rac)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- (rac)-4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)benzonitrilo;
- (rac)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- 15 (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- (rac)-7-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- 20 (+)-(7R o 7S)-6,6-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
- (-)-(7S o 7R)-6,6-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
- (+)-4-[(7R o 7S)-7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-4-il]benzonitrilo;
- 25 (-)-4-[(7S o 7R)-7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-4-il]benzonitrilo;
- (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina;
- (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 30 (rac)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
- (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-iléster del ácido propiónico;
- 35 (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)ciclopropanosulfonamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)metanosulfonamida;
- 40 (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propano-1-sulfonamida;
- (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetato de *terc*-butilo;
- 45 (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetato de metilo;
- hidrocloruro de ácido (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acético;
- (rac)-N-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetamida;
- 50 (rac)-N,N-dimetil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetamida;
- (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetamida;
- 55 (rac)-7-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina;
- (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol;
- 60 (-)-(S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol;
- (+)-(R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol;
- (R)-N-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 65 (+)-(7R o 7S)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;

(-)-(7S o 7R)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

(+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

10 (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

15 (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

20 N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Además, ejemplos particulares adicionales de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

(rac)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;

30 (+)-(7R o 7S)-6,6-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;

(rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N,N-dimetil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;

35 (+)-(7R o 7S)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento son un objeto de la invención.

45 La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo mediante rutas sintéticas secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. En caso de que, durante una reacción, se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar mediante procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

50 Las siguientes abreviaturas se usan en el presente texto:

55 AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxicarbonilo, BuLi = butil-litio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol, CH₂Cl₂ = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-*i*-butilaluminio, DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DMA = N,N-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, EDCI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter dietílico, Et₃N = trietilamina, eq. = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía líquida de alta resolución, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = iPr₂NEt = N-etil diisopropilamina, IPC = control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, HMDS = hexametildisilazano, LiBH₄ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH₃CN = cianoborohidruro de sodio, NaBH₄ = borohidruro de sodio, NaI = yoduro de sodio, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, TA = temperatura ambiente, TBDMSCl = cloruro de t-butildimetilsililo, TFA = ácido trifluoroacético, THF = tetrahidrofurano, cuant. = cuantitativo.

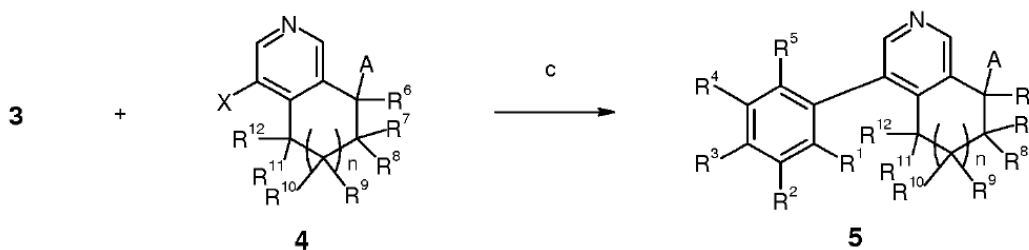
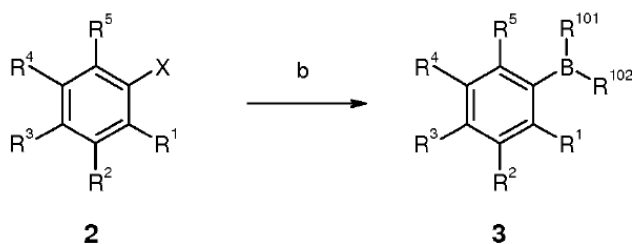
65

Los intermedios descritos en los esquemas que se desprotonan y alquilan posteriormente también se pueden deuteroar mediante la adición de D₂O, MeOD o AcOD, una reacción que se realiza preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente para dar intermedios análogos de deuterio.

- 5 Los compuestos fenilo **2** (esquema 1) son conocidos o se pueden preparar por procedimientos descritos en el presente documento o son conocidos por los expertos en la técnica.

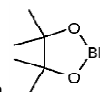
La reacción del fenilo **2** con, por ejemplo, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-5-dioxaborolano) en disolventes como dimetilsulfóxido o dioxano en presencia de acetato de potasio y catalizadores como dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio(II) (complejo 1:1 con diclorometano) a temperaturas de hasta aproximadamente 100 °C proporciona compuestos de éster borónico **3** (etapa b). La condensación de los compuestos éster borónico **3** con haluros de arilo adecuados **4** (para posibles síntesis de haluros o triflatos de arilo, véanse los esquemas 2a, 2b, 2c y 2d) se puede realizar usando condiciones de *Suzuki*, por ejemplo, en presencia de catalizadores tales como *tri*-o-tolilfosfina/acetato de paladio(II), *tetrakis*-trifenilfosfina-paladio, cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) opcionalmente en forma de un complejo con diclorometano (1:1), y en presencia de una base, tal como fosfato de potasio acuoso o no acuoso, carbonato de sodio o potasio, en un disolvente tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, opcionalmente mezclados con agua y en una atmósfera inerte tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperatura preferentemente entre temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C, conduciendo a los productos **5** (etapas c). El sustituyente A en **5** se puede transformar adicionalmente como se describe en el esquema 2c y el esquema 2d.

Esquema 1



25

X es halógeno



30

R¹⁰¹ y R¹⁰², por ejemplo, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman

Los esquemas 2a, 2b, 2c y 2d describen la preparación de compuestos que pueden servir como intermedios **4**, tales como los compuestos 104, 106, 108, 109, 110, 113, 114 y 115.

Las cetonas **101a** (esquema 3a), **101b** (esquema 3a), **101c** (esquema 3b), **101d** (esquema 3c), **101e** (esquema 3d) con X = halógeno se pueden transformar mediante la reacción de Suzuki descrita en el esquema 1 (etapa c), en la que X se convierte en fenilo sustituido por R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, estando cada sustituyente opcionalmente protegido por un grupo protector conocido por los expertos en la técnica.

El tratamiento de las cetonas **101a** y **101f** (esquema 3e) (n es cero), **101b** (n es 1), **101d** (n es 2) y **101c** o **101e** mediante una reacción de *Wittig* usando cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio como reactivo (esquema 2a, etapa a), posterior reacción del producto de *Wittig* **102** con ácido (etapa b) y oxidación del aldehído formado proporciona los ácidos correspondientes (etapa c, por ejemplo, usando clorato de sodio, dihidrógeno fosfato de sodio en una mezcla de *tert*-butanol y agua y en presencia de 3-metil-2-buteno a temperaturas alrededor de la temperatura ambiente), que se pueden convertir en los compuestos éster adecuados **103**, en los que R⁶ es H (etapa d). Los compuestos **103**, en los que R⁶ es H, se pueden tratar opcionalmente con una base como LDA o HMDS de litio o

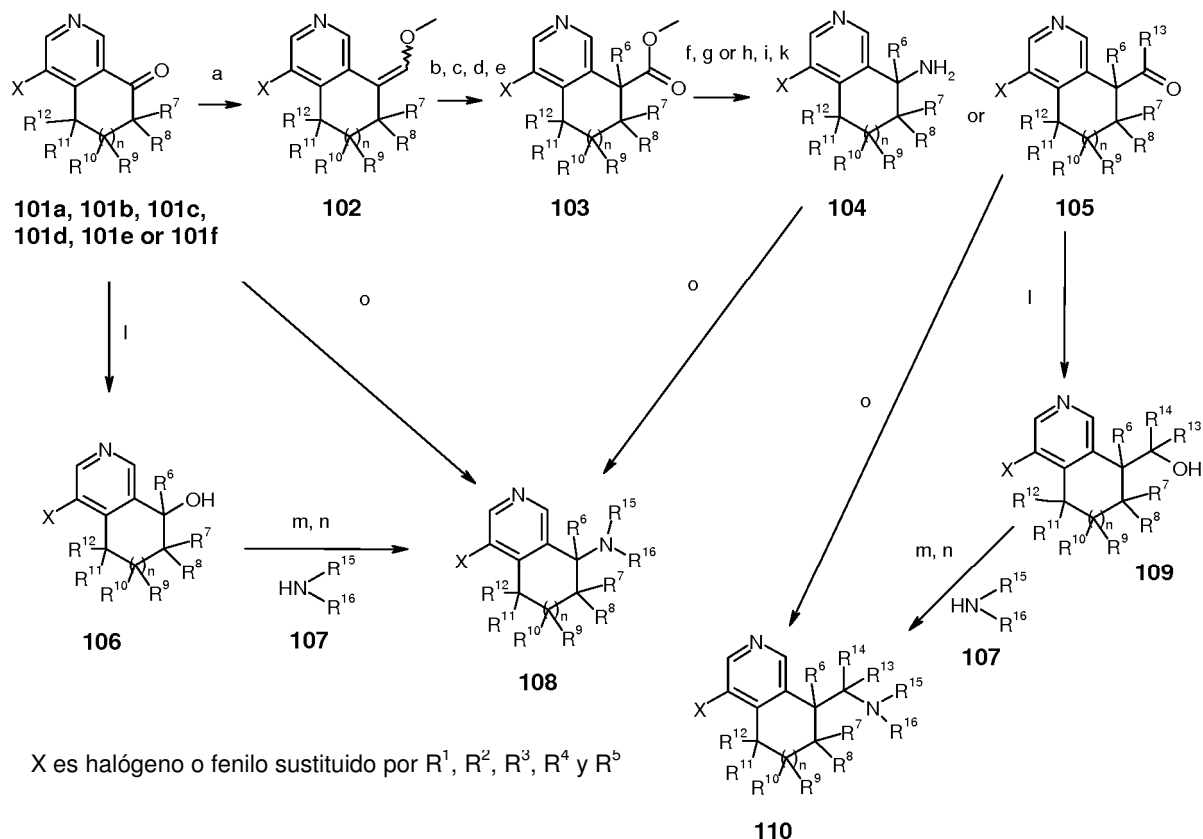
45

potasio en solventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido por adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo, haloalquilo o cicloalquilo, una reacción que se realiza preferentemente entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente para proporcionar los compuestos **103**, en los que R^6 es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo, (etapa e). Los compuestos **103** se pueden convertir en compuestos amino **104** mediante la formación de las amidas primarias correspondientes (etapa f, por ejemplo, mediante formación de amida con amoniaco en un disolvente adecuado como metanol, o mediante saponificación seguida de acoplamiento de amida estándar con amoniaco) seguido de una transposición de *Hofmann*: tratamiento con hidróxido de sodio y bromo en un disolvente como etanol, preferentemente entre aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la temperatura de reflujo del disolvente (etapa g).

5

10

Esquema 2a



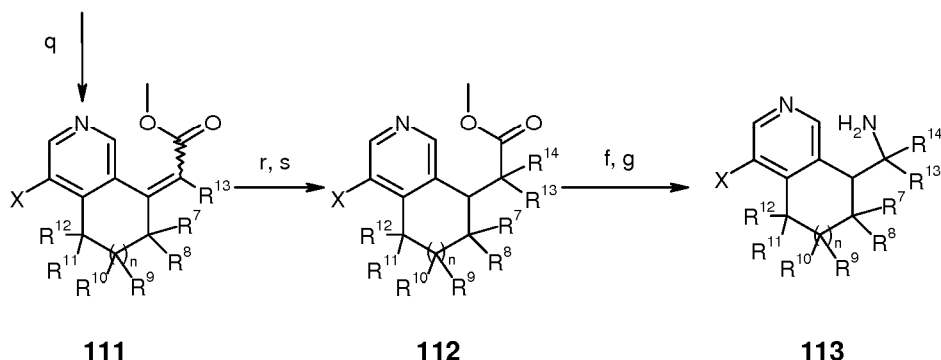
De forma alternativa, los compuestos éster **103** se pueden convertir en cetonas **105** (esquema 2a), en las que R^{13} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo, a través de amidas *de Weinreb*: hidrólisis del éster **103** (etapa h), transformación en metoxi-*N*-metil-amidas (etapa i) seguido de reacción con reactivos de Grignard R^{13}MgX o reactivos de litio R^{13}Li en disolventes como THF en un intervalo de temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente (etapa k) para proporcionar las cetonas **105**. Los compuestos **101** y **105** pueden reaccionar con un agente reductor de hidruro como borohidruro de sodio (por ejemplo, en metanol alrededor de temperatura ambiente) o con un reactivo de Grignard R^6MgX o R^{14}MgX o con un reactivo de litio R^6Li o R^{14}Li en disolventes como THF en un intervalo de temperatura entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para proporcionar los compuestos **106** o **109** por procedimientos bien conocidos en la técnica (etapas l). El sustituyente hidroxilo en **106** o **109** se puede convertir en un grupo saliente tal como halógeno, tosilato, mesilato o triflato mediante un procedimiento conocido en la técnica (etapa m) y posteriormente hacerse reaccionar con los compuestos amino **107**, opcionalmente en presencia de una base como la base de Huenig o hidruro de sodio en disolventes como DMF, DMA o 1-metil-2-pirrolidona en un intervalo de temperatura entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y aproximadamente $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ para proporcionar los compuestos amino sustituidos **108** o **110** (etapa n).

Opcionalmente, los procedimientos de aminación reductiva adecuados pueden convertir los aldehídos o cetonas **101** o **105** (esquema 2a) en los compuestos **108**, en los que R^6 es H o compuestos **110**, en los que R^{13} y R^{14} son H, por ejemplo, mediante tratamiento con aminas adecuadas, por ejemplo, $\text{NH}_4\text{OAc}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en un procedimiento en una etapa en un disolvente como metanol preferentemente alrededor de temperatura ambiente hasta temperatura de reflujo o en un procedimiento en dos etapas mediante un primer tratamiento con aminas adecuadas, por ejemplo, amoniaco en metanol e isopropóxido de titanio(IV) sin disolvente adicional entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y temperatura ambiente o en disolventes como metanol o tolueno preferentemente a temperaturas entre temperatura ambiente y la temperatura

de reflujo de los disolventes seguido de reacción con NaBH₄ preferentemente entre 0 °C y temperatura ambiente (etapa o).

**101a, 101b, 101c,
101d, 101e or 101f**

Esquema 2b



5

X es halógeno o fenilo sustituido por R¹, R², R³, R⁴ y R⁵

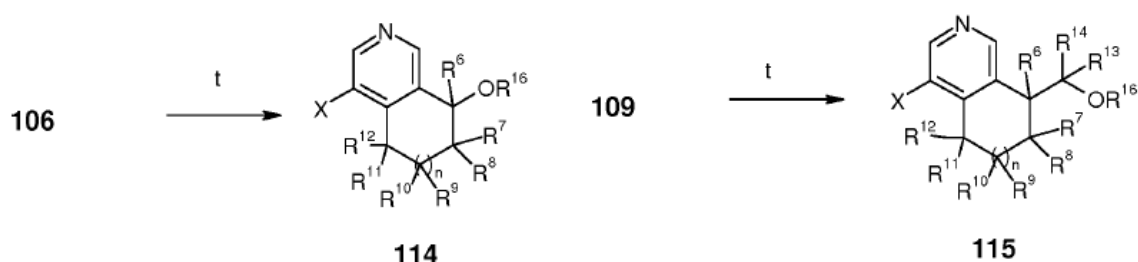
El tratamiento de las cetonas **101a** y **101f** (n es cero), **101b** (n es 1), **101d** (n es 2) y **101c** o **101e** (esquema 2b) mediante una reacción de *Horner-Emmons* utilizando, por ejemplo, reactivos como dimetil(metoxicarbonil)metilfosfonato, que opcionalmente llevan un sustituyente R¹³ adicional en el grupo metileno, y una base como hidruro de sodio en un disolvente como tetrahidrofurano preferentemente entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente para proporcionar los ésteres insaturados **111** (etapa q). La reducción del doble enlace de los ésteres insaturados **111** se puede realizar, por ejemplo, usando una mezcla de cloruro de níquel y borohidruro de sodio como agentes reductores en disolventes como metanol, preferentemente entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente, y conduce a compuestos éster **112**, en los que R¹⁴ es H (etapa r). El tratamiento opcional de los compuestos éster **112**, en los que R¹⁴ es H, con una base como LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de uno o secuencialmente dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo diferentes, una reacción que se realiza preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente proporciona compuestos éster **112**, en los que R¹⁴ no es H (etapa s). La formación de amida (etapa f) y la degradación de *Hofmann* (etapa g) a partir del compuesto **112** proporciona los compuestos **113**.

10

15

20

Esquema 2c



25

X es halógeno o fenilo sustituido por R¹, R², R³, R⁴ y R⁵

Los bloques de construcción **106** y **109** (esquema 2c) se pueden transformar adicionalmente en éteres **114** y **115**, en los que R¹⁶ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o haloalcoxialquilo, usando los correspondientes haluros de R¹⁶, mesilatos de R¹⁶ o tosilatos de R¹⁶ en presencia de una base como hidruro de sodio o después de la formación de aniones, por ejemplo, con hidruro de sodio en solventes como DMF, DMA o 1-metil-2-pirrolidona en un intervalo de temperatura entre 0 °C y aproximadamente 100 °C (etapa t).

30

Los compuestos **106** o **109** (esquema 2c) reaccionan con cloruros de ácido carboxílico ClC(O)R¹⁷, cloroformiatos ClC(O)OR¹⁷, isocianatos O=C=NR¹⁷, cloruros de carbamoilo ClC(O)NR¹⁷R¹⁸, cloruros de sulfonilo -S(O)₂R¹⁷, así como con ClS(O)₂OR¹⁷ y ClS(O)₂NR¹⁷R¹⁸ para proporcionar los compuestos de acilo o sulfonilo correspondientes **114** y **115**, en los que R¹⁶ es -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁷, -C(O)NR¹⁷R¹⁸, -S(O)R¹⁷, -S(O)₂R¹⁷, -S(O)₂OR¹⁷ o -S(O)₂NR¹⁷R¹⁸, en presencia de una base como trietilamina o la base de Huenig en disolventes como CH₂Cl₂, THF, N,N-dimetilformamida, piridina y opcionalmente un catalizador como DMAP en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo de los disolventes (etapa t).

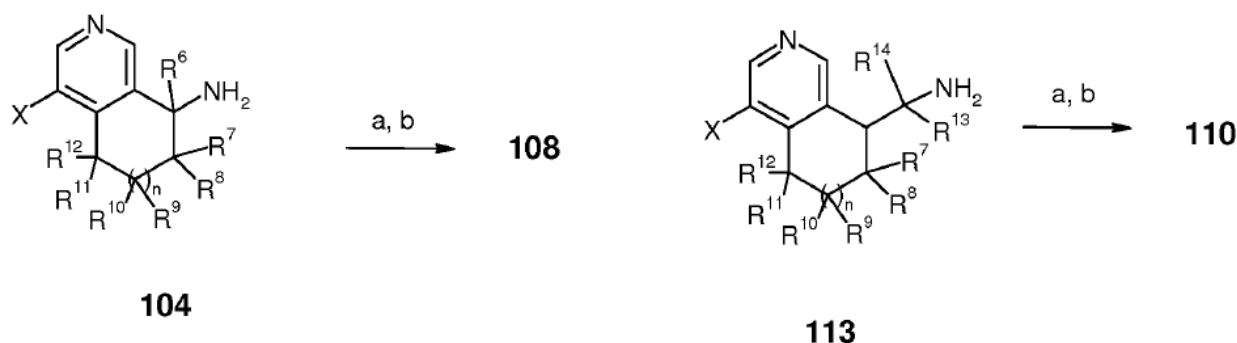
35

40

Los compuestos **104** o **113** (esquema 2d) reaccionan con cloruros de ácido carboxílico ClC(O)R^{17} , cloroformatos ClC(O)OR^{17} , isocianatos O=C=NR^{17} , cloruros de carbamoilo $\text{ClC(O)NR}^{17}\text{R}^{18}$, cloruros de sulfonilo $-\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$, así como con $\text{ClS(O)}_2\text{OR}^{17}$ y $\text{ClS(O)}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$ para proporcionar los compuestos de acilo o sulfonilo correspondientes **108** o **110**, en los que R^{16} es $-\text{S(O)R}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}^{17}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{C(O)R}^{17}$, $-\text{C(O)OR}^{17}$ o $-\text{C(O)NR}^{17}\text{R}^{18}$, respectivamente en presencia de una base como trietilamina o la base de Huenig en disolventes como THF, *N,N*-dimetilformamida, piridina y opcionalmente un catalizador como DMAP en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 0°C y la temperatura de reflujo de los disolventes (etapa a). De forma alternativa, los compuestos amida **108** o **110**, en los que R^{16} es $-\text{S(O)}_2\text{R}^{17}$ o $-\text{C(O)R}^{17}$ se puede formar mediante reacciones de acoplamiento de amida entre los compuestos **104** o **113** y ácidos HOC(O)R^{17} mediante el uso de procedimientos de acoplamiento bien conocidos, como por ejemplo utilizando EDCI opcionalmente en presencia de HOBT o DMAP y una base como la base de Huenig en solventes como *N,N*-dimetilformamida preferentemente entre 0°C y temperatura ambiente o mediante el uso de HATU, trietilamina, en *N,N*-dimetilformamida preferentemente entre 0°C y temperatura ambiente (etapa a).

Los sustituyentes R^{15} y R^{16} se pueden unir entonces a los compuestos amino **104** y **113** usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Los sustituyentes R^{15} alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y haloalcoxialquilo se pueden introducir en el compuesto **104** y **113** o en los compuestos **108** y **110** utilizando los correspondientes haluros, mesilatos o tosilatos en presencia de una base como hidruro de sodio o después de la formación del anión, por ejemplo, con hidruro de sodio en solventes como DMF, DMA o 1-metil-2-pirrolidona en un intervalo de temperatura entre 0°C y temperatura ambiente (etapa b). La etapa b se puede llevar a cabo antes que la etapa a (esquema 2d).

Esquema 2d

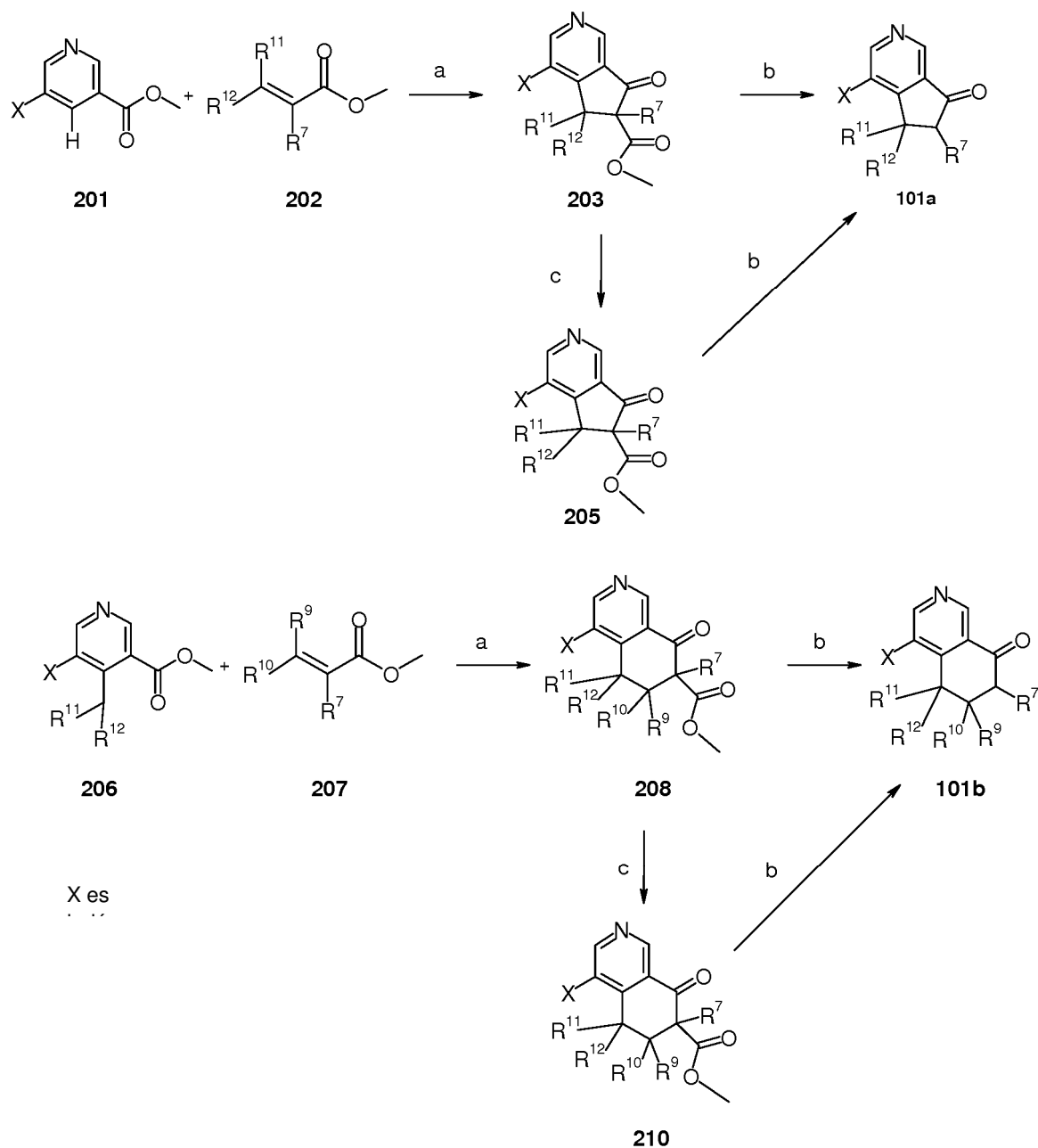


X es halógeno o fenilo sustituido por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5

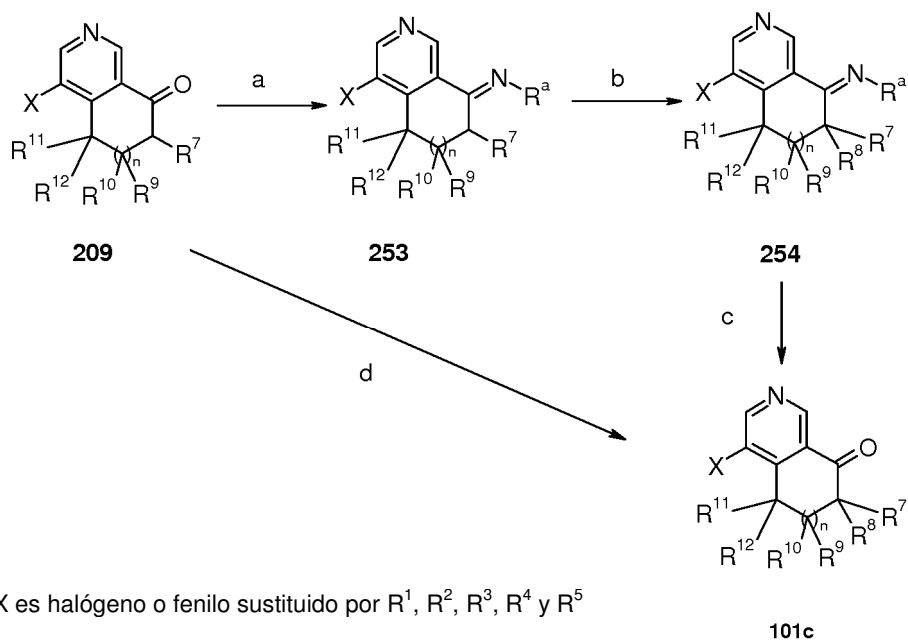
De forma alternativa, los procedimientos descritos en el esquema 2d se pueden aplicar al material de partida **104** y **113**, en el que X es fenilo sustituido por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , estando cada sustituyente opcionalmente protegido por un grupo protector conocido por los expertos en la técnica.

Los compuestos ácido 5-halo-nicotínico **201** o **206** (esquema 3a) reaccionan con los compuestos éster de ácido acrílico **202** o **207** después de la desprotonación con una base como LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como THF, preferentemente alrededor de -78°C , proporcionando los compuestos beta-cetoéster cíclicos **203** y **208** (etapa a). El tratamiento de los compuestos beta-cetoéster **203** o **208** con ácido acuoso preferentemente a temperatura de reflujo induce la hidrólisis del éster y la posterior descarboxilación, proporcionando las cetonas **101a** y **101b** (etapa b). Los compuestos éster **203** o **208** se pueden tratar con una base como NaH, LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como DMF (para NaH), tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo o, por ejemplo, N-halobencenosulfonamida, una reacción que se realiza preferentemente entre -78°C y temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos éster **205** o **210** que llevan un sustituyente R^7 diferente de H (etapa c). Dependiendo de los equivalentes de bases añadidas como LDA o HMDS de litio o potasio, se pueden introducir R^{11} y R^{12} adicionales para proporcionar **205** o **210**. Las hidrólisis y la descarboxilación como se describe anteriormente proporcionan las cetonas **101a** o **101b** (etapa b).

Esquema 3a



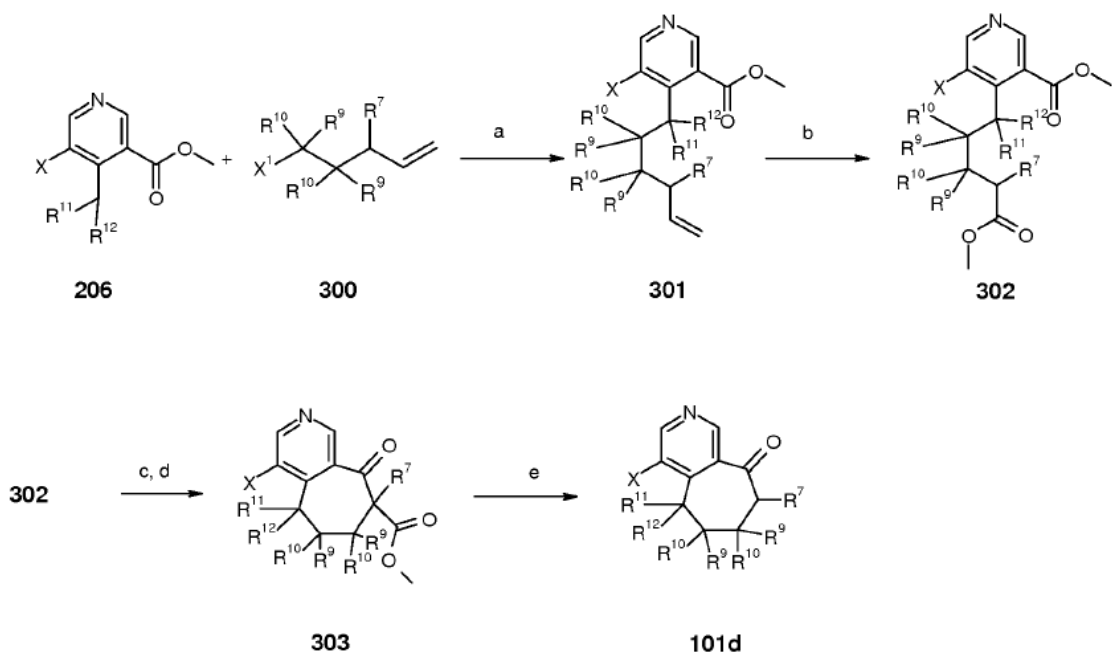
Las iminas **253** (esquema 3b) se pueden sintetizar con la amina R^aNH_2 , en la que R^a es por ejemplo alquilo, en un alcohol como por ejemplo etanol, en presencia de un catalizador como p-toluenosulfonato de piridinio o ácido p-toluenosulfónico entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo (etapa a). La fluoración con N-fluorobencenosulfonimida usando K_2CO_3 o trietilamina como base en disolventes como DMF o acetonitrilo o mezclas de los mismos, en presencia de tamiz molecular a temperatura ambiente proporciona los compuestos **101c**, en los que R^8 es F (etapa b). Por otro lado, la desprotonación y la adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o haloalquilo, una reacción que se realiza preferentemente entre -78°C y temperatura ambiente proporciona los intermedios **101c**, en los que R^8 es alquilo o haloalquilo. La hidrólisis con, por ejemplo, HCl acuoso concentrado en acetonitrilo proporciona los bloques de construcción finales **101c** (etapa c). De forma alternativa, **209** se puede tratar con una base como LDA, HMDS de litio o potasio, NaH, *tert*-butilato de potasio o NaOH con condiciones de transferencia de fase en disolventes como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o, en caso de que se use NaH, DMF o DMA, o, en caso de que se usen condiciones de transferencia de fase, agua/tolueno, seguido de la adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o haloalquilo, una reacción que se realiza preferentemente entre -78°C y temperatura ambiente para proporcionar las cetonas **101c** que llevan un sustituyente R^8 diferente de H (etapa d). Esta etapa se puede repetir para introducir dos sustituyentes diferentes en las cetonas **101c**, en las que R^8 y R^7 no son H.



5 Los compuestos ácido 5-halo-nicotínico **206** (esquema 3c) reaccionan con compuestos alqueno **300** después de la desprotonación con una base como LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como THF, preferentemente alrededor de -78 °C, proporcionando el alqueno **301** (etapa a). El diéster **302** (etapa b) se puede sintetizar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante ozonólisis de los alquenos **301** en presencia de NaOH metanólico para proporcionar los compuestos **302** que se pueden ciclar usando condiciones de condensación de Dieckmann para proporcionar los beta-cetoésteres **303** (etapa c). El tratamiento de los compuestos **303** con ácido acuoso preferentemente a temperatura de reflujo induce la hidrólisis del éster y la posterior descarboxilación, proporcionando las cetonas **101d** (etapa e). Los compuestos éster **303** se pueden tratar con una base como NaH, LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como DMF (para NaH), tetrahydrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo o, por ejemplo, N-halobencenosulfonamida, una reacción que se realiza preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos éster **303** que llevan un sustituyente R⁷ diferente de H (etapa d). Dependiendo de los equivalentes de bases añadidas como LDA o HMDS de litio o potasio, se pueden introducir R¹¹ y R¹² adicionales para proporcionar **303**. Las hidrólisis y la descarboxilación como se describe anteriormente proporcionan las cetonas **101d** (etapa e).

20

Esquema 3c



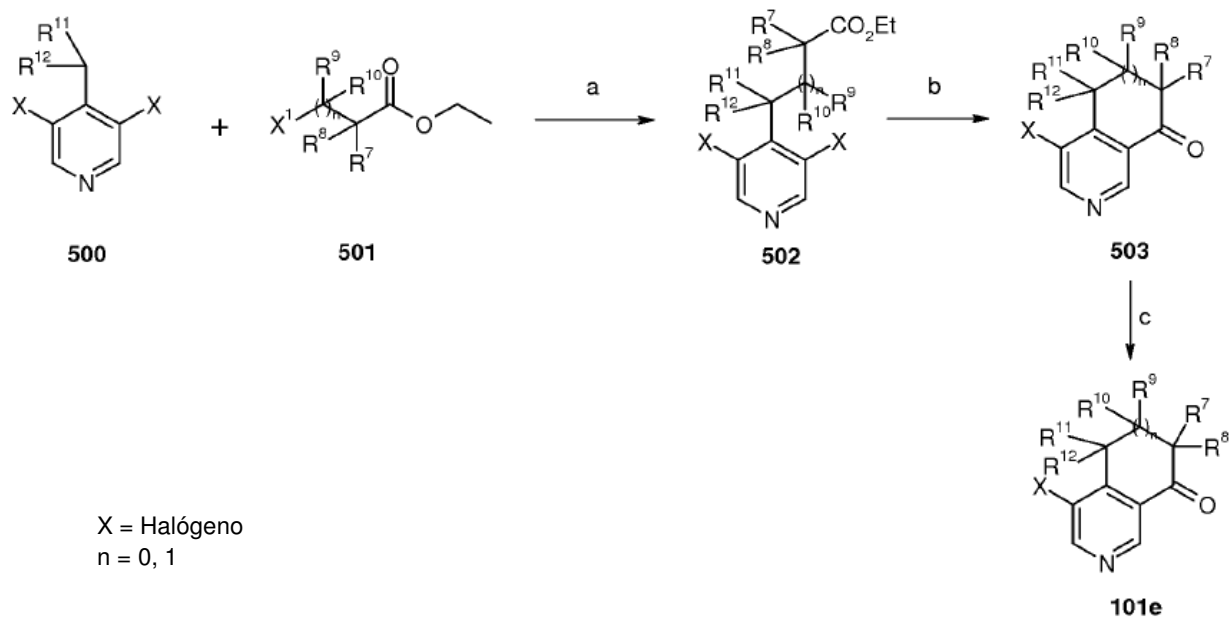
es

X es halógeno

5

X¹ es halógeno, mesilato o tosilato

Esquema 3d



10

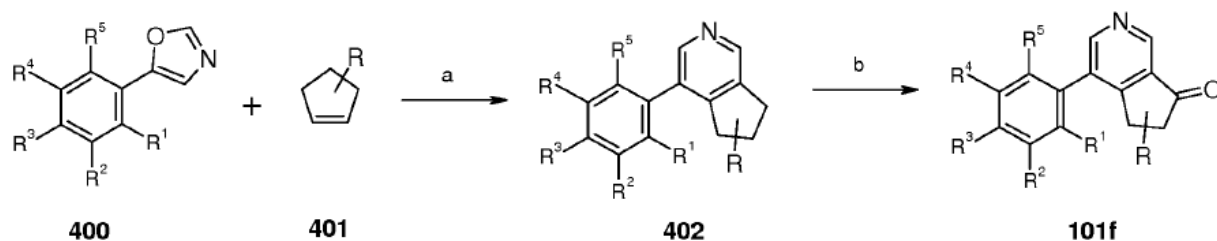
De forma alternativa, la 3,5-dihalo-4-metil-piridina o los compuestos sustituidos por R¹¹, R¹² **500** se desprotonan con una base como n-butil-litio, LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como THF preferentemente por debajo de -70 °C se puede hacer reaccionar con los electrófilos **501** para proporcionar los compuestos éster **502** (esquema 3d, etapa a). La posterior ciclación del anillo mediada por intercambio halógeno-litio a baja temperatura, preferentemente por debajo de -60 °C, proporciona las cetonas cicladas **503** (etapa b). Se puede tratar con una base como NaH, LDA o HMDS de litio o potasio en disolventes como DMF (para NaH), THF o 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de un haluro, mesilato o tosilato de R⁷, seguido de una segunda desprotonación y adición de haluro, mesilato o tosilato de R⁸ (o un exceso de haluro de R⁷ si R⁷ y R⁸ son iguales), una reacción que se realiza preferentemente entre -78 °C y temperatura ambiente para proporcionar los compuestos cetonas **101e** que llevan sustituyentes R⁷, R⁸ y R⁹ (n = 0), R¹⁰ (n = 0) diferentes de H (etapa c).

15

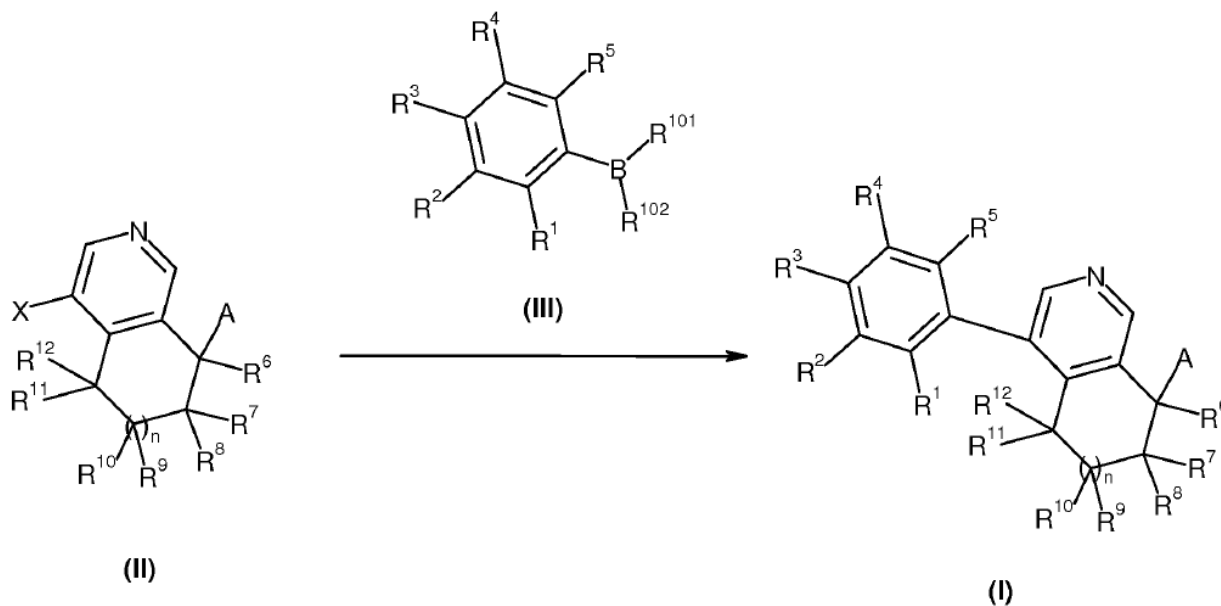
20

De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante reacción de cicloadición de oxazoles **400** con ciclopropanos **401** a temperaturas elevadas (esquema 3e). Esta reacción de hetero-Diels-Alder también se conoce como la reacción de Kondrat'eva (véase J. I. Levin, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4325) y proporciona un acceso conveniente a sistemas anulares de piridina. Los oxazoles sustituidos en la posición 5 (**400**) están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como a partir de aril aldehídos y TOSMIC (isocianuro de toluenosulfonilmetilo, F. Besselièvre, F. Mahuteau-Betzer, D. S. Grierson, S. Piguel, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3278) en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un disolvente como metanol o mediante arilación directa regioselectiva catalizada por paladio(0) de oxazol en presencia de una base como carbonato de potasio, ácido píválico, un ligando de fosfina como 3,4,5,6-tetrametil-*terc*-Bu-X-Phos en un disolvente polar tal como dimetilacetamida o dimetilformamida (N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3578). La reacción de Kondrat'eva se puede realizar en condiciones discontinuas (es decir, usando calentamiento por microondas) o más preferentemente en condiciones de flujo continuo, particularmente debido a la alta volatilidad (es decir, bajo punto de ebullición) de los alquenos de estructura general **401**. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apolar tal como tolueno, clorobenceno o trifluorometilbenceno y en un intervalo de temperatura entre 150 °C y 200 °C, más preferentemente entre 200 °C y 280 °C, y en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético. Las piridinas fusionadas **402** se pueden oxidar en condiciones suaves en la posición bencílica a las cetonas deseadas **101f** con hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) como agente oxidante y un catalizador de valencia mixta de *tetrakis*-caprolactamato de dirrodio(II, III) (la preparación del catalizador se describe en: M. P. Doyle, L. J. Westrum, W. N. E. Wolthuis, M. M. See, W. P. Boone, V. Bagheri, M. M. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 958) en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio (A. J. Catino, J. M. Nichols, H. Choi, S. Gottipamula, M. P. Doyle, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5167). Las cetonas **101f** se transforman luego en las aminas intermedias correspondientes usando los procedimientos ya descritos en el esquema 2a (etapa o) y finalmente se convierten en los compuestos diana de fórmula (I) tales como amidas y sulfonamidas de piridinas fusionadas de acuerdo con los procedimientos descritos en el esquema 2d (etapa a y b).

Esquema 3e



Un modo de realización de la presente invención también es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², A y n son como se define anteriormente, R¹⁰¹ y R¹⁰² se seleccionan independientemente de alquilo y cicloalquilo, o R¹⁰¹ y R¹⁰² junto con el átomo de boro al que están unidos forman un borolano y X es halógeno o triflato.

5 En particular, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, opcionalmente con agua, particularmente etanol o DMF, en presencia de catalizadores, tales como *tri*-*o*-tolilfosfina/acetato de paladio(II), *tetrakis*-(trifenilfosfina)-paladio, cloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloro[1,1'-*bis*-(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II), en particular *tetrakis*-(trifenilfosfina)-paladio o cloruro de *bis*-(trifenilfosfina)paladio(II), en presencia de una base, tal como fosfato de potasio o carbonato de sodio o potasio
10 acuosos o no acuosos, particularmente carbonato de sodio acuoso, en una atmósfera inerte tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperatura preferentemente entre TA y reflujo, particularmente entre TA y 130 °C.

Un objeto de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso como sustancia terapéuticamente activa.

15 Asimismo, un objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

25 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para uso en el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

35 Un modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

Un modo de realización particular de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

Un modo de realización particular de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva.

45 Un modo de realización particular de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

Un modo de realización particular de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

55 Un modo de realización particular de la presente invención es también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica.

60 Un modo de realización particular de la presente invención es también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Un modo de realización particular de la presente invención es también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión.

65

Un modo de realización particular de la presente invención es también el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad renal crónica, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca congestiva, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la hipertensión, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis del aldosteronismo primario, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrica de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos descritos.

Procedimientos de ensayo

En el presente documento identificamos el uso de la línea celular G-402 como célula hospedadora para expresar ectópicamente (transitoria o establemente) enzimas de la familia CYP11. Específicamente, desarrollamos células G-402 estables que expresan ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de macaco de Java o CYP11B2 de macaco de Java. Es importante destacar que la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia CYP11 y que no se detectó actividad enzimática relevante de la familia CYP11 (en comparación con las células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 es especialmente adecuada como célula hospedadora para la expresión ectópica de enzimas de la familia CYP11.

Las células G-402 se pueden obtener de ATCC (CRL-1440) y se derivaron originalmente de un leiomioblastoma renal.

Los plásmidos de expresión contienen el ORF para CYP11B1 o CYP11B2 humano o de macaco de Java bajo el control de un promotor adecuado (promotor de CMV) y un marcador de resistencia adecuado (neomicina). Usando técnicas estándar, el plásmido de expresión se transfecta en células G-402 y estas células se seleccionan después por su expresión de los marcadores de resistencia dados. A continuación, se seleccionan clones celulares individuales y se evalúa la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) o 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Las células G-402 que expresan constructos de CYP11 se establecieron como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio McCoy 5a modificado, n.º catálogo ATCC 30-2007 que contenía 10 % de FCS y 400 µg/ml de G418 (Geneticin) a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO₂/95 % de aire. Los ensayos enzimáticos celulares se realizaron en medio DMEM/F12 que contenía un 2,5 % de FCS tratado con carbón y una concentración apropiada de sustrato (0,3-10 µM de 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona). Para realizar ensayos de actividad enzimática, las células se sembraron en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. A continuación, se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2, cortisol para CYP11B1). Las concentraciones de estos esteroides se pueden determinar usando ensayos HTRF de CisBio analizando la aldosterona o el cortisol.

La inhibición de la liberación de esteroides producidos se puede usar como una medida de la inhibición enzimática respectiva por parte de los compuestos de ensayo añadidos durante el ensayo enzimático celular. La inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por parte de un compuesto se calcula mediante el trazado de las concentraciones de inhibidor añadidas (ejes de abscisas) frente al nivel de esteroide/producto medido (ejes de ordenadas). La inhibición se calcula entonces ajustando la siguiente función sigmoide de 4 parámetros (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos sin procesar usando el procedimiento de mínimos cuadrados:

$$y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

en el que A es el valor y máximo, B es el factor CE₅₀ determinado usando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de la pendiente.

5 El valor máximo A corresponde a la cantidad de esteroide producido en ausencia de un inhibidor, el valor C corresponde a la cantidad de esteroide detectado cuando la enzima está completamente inhibida.

10 Los valores de CE₅₀ para los compuestos reivindicados en el presente documento se analizaron con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. La actividad de la enzima Cyp11B2 se analizó en presencia de desoxicorticosterona 1 μM y cantidades variables de inhibidores; la actividad de la enzima Cyp11B1 se analizó en presencia de desoxicortisol 1 μM y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	CE ₅₀ de CYP11B1	CE ₅₀ de CYP11B2
	humana	humana
	μM	μM
1	0,173	0,042
2	1,094	0,207
3	0,291	0,052
4	2,173	0,220
5	0,760	0,025
6	11,711	0,942
7	0,263	0,010
8	0,422	0,043
9	4,187	0,123
10	0,658	0,067
11	0,031	0,008
12	0,030	0,025
13	0,008	0,010
14	0,073	0,016
15	0,021	0,005
16	0,488	0,072
17	0,511	0,022
18	7,220	0,879
19	0,174	0,012
20	0,480	0,024
21	7,089	0,082
22		6,377
23	3,691	0,031
24	1,423	0,031
25	23,123	0,467
26	0,503	0,017
27	0,625	0,014
28	30,396	0,226
29	0,241	0,004
30	1,503	0,028
31		1,224
32	0,617	0,019
33	14,732	0,159
34	42,446	4,489
35	6,681	0,071
36	1,013	0,014
37	31,356	1,260
38	0,214	0,007
39	3,236	0,029
40	32,542	4,848
41	1,813	0,016
42	2,397	0,109
43	1,148	0,027
44	0,826	0,047
45	0,177	0,003

ES 2 655 066 T3

46	3,758	0,160
47		5,751
48	2,098	0,079
49	4,044	0,079
50		5,773
51	2,255	0,025
52	3,710	0,203
53		9,100
54	3,171	0,089
55	0,184	0,012
56	38,266	3,209
57	0,103	0,007
58	0,156	0,010
59		1,656
60	0,064	0,002
61	3,607	0,044
62	14,651	1,677
63	1,718	0,030
64	12,692	0,730
65	1,080	1,630
66	14,200	0,280
67	8,469	0,764
68	10,690	0,658
69	0,742	0,011
70	3,030	0,042
71	3,023	0,242
72		16,4788
73	1,866	0,0444
74	1,225	0,0328
75	3,543	0,0512
76	23,199	0,1185
77	2,243	0,0588
78	0,276	0,0233
79	1,777	0,0356
80	0,427	0,0045
81	0,012	0,0013
82	0,071	0,0052
83	0,740	0,0169
84	0,005	0,0048
85	2,701	0,0152
86	1,638	0,0304
87	0,028	0,0022
88	0,627	0,0121
89	1,3787	0,0547
90	1,9026	0,0267
91	0,3893	0,3007
92	0,4405	0,0164
93	0,3637	0,0863
94	2,3284	0,1481
95	1,9619	1,8039
96	3,8704	0,3731
97	0,0724	0,0014
98	0,628	0,0196
99	1,1897	0,0659
100	0,4301	0,0129
101	1,2662	0,0269
102	0,040769	0,0011
103	0,0023	0,0002
104	0,7097	0,0146
105	1,6689	0,107
106	0,1589	0,0046
107	7,829043	0,964009
108	0,3036	0,0031

ES 2 655 066 T3

109	0,7915	0,0303
-----	--------	--------

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describen en el presente documento tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,000001 μ M y 1000 μ M, compuestos particulares tienen valores de C_{50} (CYP11B2) entre 0,00005 μ M y 500 μ M, compuestos más particulares tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,0005 μ M y 50 μ M, compuestos más particulares tienen valores de CE_{50} (CYP11B2) entre 0,0005 μ M y 5 μ M. Estos resultados se han obtenido utilizando el ensayo enzimático descrito.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar internamente, tal como oralmente (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (por ejemplo, en forma de pulverizaciones nasales) o rectalmente (por ejemplo, en forma de supositorios). No obstante, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como intramuscular o intravenosamente (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con adyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

20 Los adyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

25 Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

30 Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

35 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumenten la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

40 La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se puede ajustar a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, una dosis diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades, debería ser apropiada. Sin embargo, quedará claro que el límite superior proporcionado en el presente documento se puede exceder cuando se demuestre que está indicado.

45 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades mediadas por aldosterona.

50 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento muestran también una inhibición variable de CYP11B1. Estos compuestos se pueden usar para la inhibición de CYP11B1 en combinación con la inhibición variable de CYP11B2. Dichos compuestos se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de afecciones que muestran niveles/producción excesivos de cortisol o niveles excesivos tanto de cortisol como de aldosterona (por ejemplo, síndrome de Cushing, pacientes con trauma por quemaduras, depresión, trastornos de estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticotróficos, síndrome de Morbus-Cushing).

55 De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de afecciones cardiovasculares (incluyendo hipertensión e insuficiencia cardíaca), afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones vasculares, afecciones inflamatorias, dolor, retinopatía, neuropatía (tal como neuropatía periférica), insulinopatía, edema, disfunción endotelial, disfunción barorreceptora; enfermedades fibróticas, depresión y similares.

60 Las afecciones cardiovasculares incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, arritmia, fibrilación arterial, lesiones cardíacas, disminución de la fracción de eyección, disfunción diastólica y sistólica del corazón,

65

necrosis fibrinoidea de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía hipertrófica, deterioro de la distensibilidad arterial, deterioro del llenado diastólico, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte súbita cardíaca, reestenosis, accidente cerebrovascular, daño vascular.

5 Las afecciones renales incluyen insuficiencia renal aguda y crónica, enfermedad renal en fase terminal, disminución del aclaramiento de creatinina, disminución de la tasa de filtración glomerular, nefropatía diabética, expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa, trombosis focal de capilares glomerulares, necrosis fibrinoidea global, glomeruloesclerosis, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, microalbuminuria, nefropatía, proteinuria, flujo sanguíneo renal reducido, arteriopatía renal, hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semilunas).

10 Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, ascitis hepática, congestión hepática, esteatohepatitis no alcohólica y similares.

15 Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, enfermedad vascular trombótica (tal como necrosis fibrinoide mural, extravasación y fragmentación de glóbulos rojos y trombosis luminal y/o mural), arteriopatía proliferativa (tal como células miointimal hinchadas rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, distensibilidad vascular reducida (tal como rigidez, distensibilidad ventricular reducida y distensibilidad vascular reducida), disfunción endotelial y similares.

20 Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, artritis (por ejemplo, osteoartritis), enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)) y similares.

25 El dolor incluye, pero no se limita a, dolor agudo, dolor crónico (por ejemplo, artralgia) y similares.

El edema incluye, pero no se limita a, edema de tejido periférico, congestión hepática, congestión esplénica, ascitis hepática, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

30 Las insulino patías incluyen, pero no se limitan a, resistencia a la insulina, diabetes *mellitus* de tipo I, diabetes *mellitus* de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, síndrome X y similares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a, fibrosis miocárdica e intrarrenal, fibrosis intersticial renal y fibrosis hepática.

35 Además, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables como se describen en el presente documento también se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de afecciones cardiovasculares seleccionadas del grupo que consiste en hipertensión, insuficiencia cardíaca (particularmente, insuficiencia cardíaca después de miocardio), hipertrofia ventricular izquierda y accidente cerebrovascular.

40 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertensión.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

45 En otro modo de realización, la afección cardiovascular es hipertrofia ventricular izquierda.

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es accidente cerebrovascular.

50 En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de una afección renal.

En otro modo de realización, la afección renal es nefropatía.

55 En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes *mellitus* de tipo II.

En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes *mellitus* de tipo I.

60 La invención se ilustrará en adelante mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden separar mediante los procedimientos descritos en el presente documento o mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

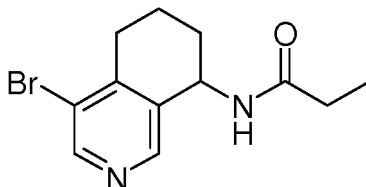
65 **Ejemplos**

Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de argón si no se especifica lo contrario.

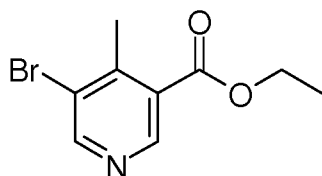
Intermedio A-1

5

(rac)-N-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



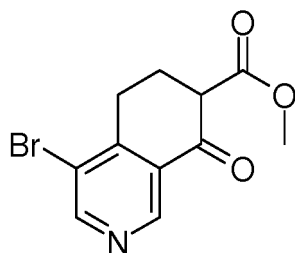
10 **[A] 5-Bromo-4-metilnicotinato de etilo**



15 A una suspensión de color marrón claro agitada de ácido 5-bromo-4-metilnicotínico (10,00 g, 46,3 mmol) y etanol (2,35 g, 2,97 ml, 50,9 mmol) en CH₂Cl₂ (231 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió EDCl (10,9 g, 55,5 mmol) y DMAP (566 mg, 4,63 mmol), se mantuvo la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH₂PO₄ al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. de KH₂PO₄ al 10 %, solución ac. sat. de NaHCO₃ y solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (9,49 g, 84 %) como un sólido marrón. EM: 244,0 (M+H⁺, 1 Br).

20

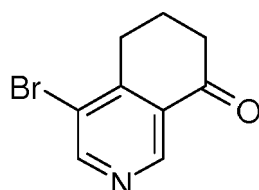
[B] 4-Bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo



25 Se añadió 5-bromo-4-metilnicotinato de etilo (7,04 g, 28,8 mmol) en THF (28,8 ml) durante un período de 20 minutos a una solución de LDA (31,7 mmol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (4,52 ml, 31,7 mmol) y *n*-butil-litio (19,8 ml, 31,7 mmol, 1,6 M en hexano) en THF (144 ml)] a -78 °C. La solución roja oscura resultante se agitó durante 20 minutos y, a continuación, se añadió acrilato de metilo (6,5 ml, 72,1 mmol) en THF (28,8 ml) durante 15 minutos. La reacción se agitó durante 1,5 h adicionales, luego se añadió solución ac. de AcOH al 10 % (57,8 ml, 101 mmol) (pH 4-5) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de la evaporación, el residuo se repartió entre solución ac. sat. de NaHCO₃ y EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (7,80 g, 95 % con una pureza del 70 % y 30 % de material de partida) como un sólido marrón. EM: 280,0 (M+H⁺, 1 Br).

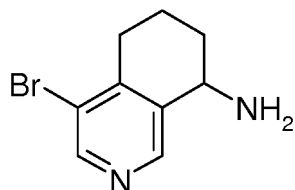
35

[C] 4-Bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona



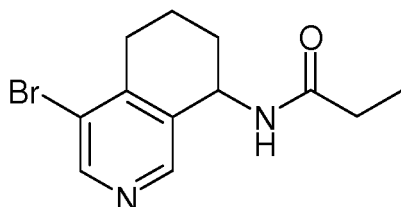
5 El 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo en bruto (7,79 g, 27,4 mmol) se disolvió (una pequeña cantidad de material no disuelto) en HCl ac. 6 M (84,1 ml, 505 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 h (solución marrón oscuro, sin material de partida visible en TLC). La solución ácida se concentró a vacío, se suspendió en agua (aproximadamente 25 ml), se enfrió en hielo y se alcalinizó con KOH 6,0 M. La solución acuosa se lavó con Et₂O (2 x) y CH₂Cl₂ (3 x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar, después del secado a alto vacío, el compuesto del título (4,30 g, 69 %) como un sólido marrón. EM: 226,0 (M+H⁺, 1 Br).

10 **[D] (rac)-4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina**



15 4-Bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (4,81 g, 21,3 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (12,5 ml, 42,6 mmol) y amoniaco, solución 2,0 M en MeOH (53,2 ml, 106 mmol) se agitaron a TA durante 5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (1,21 g, 31,9 mmol) en partes durante 10 min; la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h adicionales. La reacción se inactivó vertiéndola en hidróxido de amonio ac. (25 %), el precipitado se filtró y se lavó con EtOAc (3 x, cada vez suspendido en AcOEt y agitado durante 5 min). La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con HCl 1 M. Los extractos acuosos ácidos se lavaron con acetato de etilo (1 x), luego se trataron con hidróxido de sodio acuoso (2 M) para dar pH 10-12 y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los segundos extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (4,11 g, 85 %) como un sólido marrón. EM: 225 (M⁺, 1 Br).

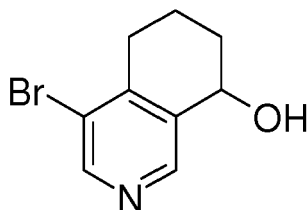
25 **[E] (rac)-N-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida**



30 A una solución negra agitada de (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (317 mg, 1,4 mmol) y ácido propiónico (115 µl, 1,54 mmol) en CH₂Cl₂ (7,0 ml) a 0 °C se añadió EDCI (295 mg, 1,54 mmol), la agitación se mantuvo durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH₂PO₄ al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. de KH₂PO₄ al 10 %, solución ac. sat. de NaHCO₃ y solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por precipitación en CH₂Cl₂/*n*-pentano para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 92 %) como un sólido de color marrón claro. EM: 283,0 (M+H⁺, 1 Br).

Intermedio A-2

40 **(rac)-4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol**

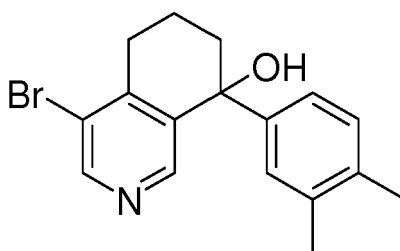


45 Una suspensión de 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (intermedio A-1 [C]) (2,135 g, 9,44 mmol) en MeOH (18,9 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con NaBH₄ (357 mg, 9,44 mmol) en 5 partes durante 30 min. La reacción se agitó

durante 3/4 hora a 0 °C, luego se añadió AcOH gota a gota hasta pH ~ 5-6 y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó con agua y se vertió sobre una solución ac. sat. de NaHCO₃, seguido de extracción con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. sat. de NaHCO₃ y con solución ac. de NaCl al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se precipitó con CH₂Cl₂/*n* pentano para proporcionar el compuesto del título (1,98 g, 92 %) como un aceite viscoso de color marrón oscuro. EM: 227 (M⁺, 1 Br).

Intermedio A-3

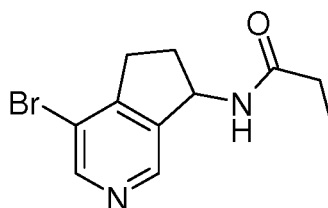
(rac)-4-Bromo-8-(3,4-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol



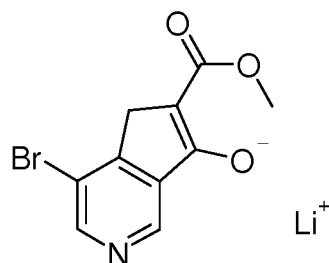
Una solución de 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (78,6 mg, 425 μmol) en THF (1,3 ml) se enfrió (-78 °C) y se trató con *n*-BuLi (1,6 M en *n*-hexano, 265 μl, 425 μmol). Después de 15 minutos, se añadió una solución de 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (intermedio A-1 [C]) (80 mg, 354 μmol) en THF (1,3 ml) y, después de 1 h, se dejó que la suspensión marrón alcanzara 0 °C. La mezcla se vertió sobre una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas se lavaron con solución ac. sat. de NaHCO₃ y solución ac. sat. de NaCl al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (1 a 2 %)) proporcionó el compuesto del título (75 mg, 64 %) como una espuma blanquecina. EM: 332,1 (M+H⁺, 1 Br).

Intermedio A-4

(rac)-*N*-(4-Bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

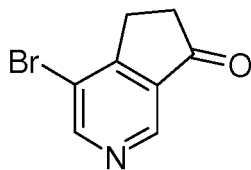


[A] 4-Bromo-6-(metoxicarbonil)-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-olato de litio



Se añadió 5-bromonicotinato de etilo (5 g, 21,7 mmol) en THF (22 ml) durante un período de 20 minutos a una solución de LDA (23,9 mmol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (3,41 ml, 23,9 mmol) y *n*-butil-litio (14,9 ml, 23,9 mmol, 1,6 M en hexano) en THF (95 ml)] a -78 °C. La solución roja oscura resultante se agitó durante 30 minutos y, a continuación, se añadió acrilato de metilo (4,9 ml, 54,3 mmol) en THF (22 ml) durante 15 minutos. La reacción se agitó durante 1,5 h adicionales, luego se añadió solución ac. de AcOH al 10 % (43,5 ml, 76,1 mmol) (para obtener un pH 4-5) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. La evaporación a presión reducida proporcionó el compuesto del título (con un 50 % de pureza, determinada por ¹H-RMN) como un sólido amorfo de color verde oscuro. EM: 270,0 (M+H⁺, 1 Br).

[B] 4-Bromo-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7(6*H*)-ona



5 El 4-bromo-6-(metoxicarbonil)-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-olato de sodio en bruto (20,0 mmol) se disolvió en HCl ac. 6 M, (54 ml) y se calentó a reflujo durante 1,5 h. La solución ácida se enfrió en hielo, se vertió en Et₂O, se alcalinizó con. KOH ac. 6 M (para dar un pH ~ 9) y se extrajo con Et₂O (2 x). Las fases de Et₂O se recogieron, secaron sobre Na₂SO₄, concentraron y purificaron por cromatografía flash (20 g de SiO₂, i-PrOH (1 %)/CH₂Cl₂) para proporcionar, después de trituración con una pequeña cantidad de Et₂O, el compuesto del título (0,69 g, 16 % en 2 etapas) como un sólido rosa. EM: 212,0 (M+H⁺, 1 Br).

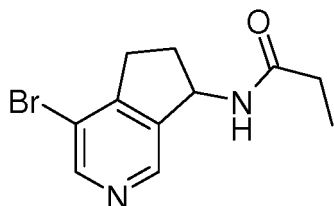
10 **[C1] (rac)-4-Bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-amina y [C2] (rac)-4-Bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol**

	<p>Intermedio A-4 [C1]</p>
	<p>Intermedio A-4 [C2]</p>

15 4-Bromo-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7(6*H*)-ona (1,01 g, 4,76 mmol), isopropóxido de titanio(IV) (2,79 ml, 9,53 mmol) y amoníaco, solución 2,0 M en MeOH (11,9 ml, 23,8 mmol) se agitaron a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (270 mg, 7,14 mmol) en tres partes durante 20 min; la mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h adicionales. La reacción se inactivó vertiéndola en hidróxido de amonio (25 %) (24,8 ml, pH 9-10), el precipitado se filtró y se lavó con AcOEt (3 x, cada vez suspendido en AcOEt y agitado durante 5 min). La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con HCl ac. 1 M. Los extractos acuosos ácidos se lavaron con EtOAc (1 x), luego se trataron con hidróxido de sodio ac. (2 M) para dar un pH de 10-12 y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los segundos extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (530 mg, rendimiento del 52 % con un 70 % de pureza, determinada por ¹H-RMN) de (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-amina (intermedio A-4 [C]) como un sólido amorfo de color verde oscuro. EM: 213,0 (M+H⁺, 1 Br).

30 El lavado ácido de EtOAc se evaporó y se purificó por cromatografía flash (SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/2-propanol (2,5 a 20 %)) para proporcionar 116 mg (rendimiento del 11 % con un 88 % de pureza, determinada por ¹H-RMN) de (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-4 [C2]) como un sólido negro. EM: 215,0 (M+H⁺, 1 Br).

[D] (rac)-*N*-(4-Bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

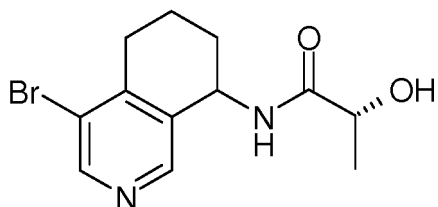


35 A una solución negra agitada de (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-amina (intermedio A-4 [C]) (213 mg, 1 mmol) y ácido propiónico (82,1 μl, 1,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) a 0 °C se añadió EDCI (230 mg, 1,2 mmol), la agitación se mantuvo durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara TA. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH₂PO₄ al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las

fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, solución ac. sat. de NaHCO_3 y solución ac. sat. de NaCl . Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía flash (75 g de SiO_2 , cartucho Telos, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2 %)) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 39 %) como un sólido gris oscuro. EM: 269,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1 Br).

Intermedio A-5

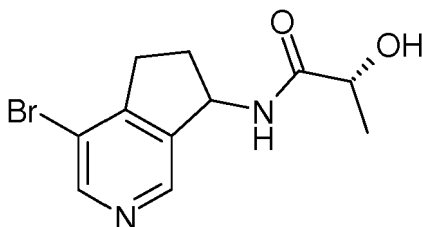
(R)-N-((R,S)-4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-hidroxi-propionamida



A una solución amarilla agitada de (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-1 [D]) (182,0 mg, 0,80 mmol), 1-hidroxilbenzotriazol.monohidrato (138,0 mg, 0,88 mmol), ácido (R)-2-hidroxi-propanoico (86,5 mg, 0,96 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,168 ml, 0,96 mmol) en CH_2Cl_2 (6,4 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió EDCI (184,0 mg, 0,96 mmol). La agitación se mantuvo durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, solución ac. sat. de NaHCO_3 y solución ac. sat. de NaCl ; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se evaporaron y se precipitaron en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ para proporcionar el compuesto del título (183 mg, 77 %) como un polvo de color amarillo claro. EM: 299,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1 Br).

Intermedio A-6

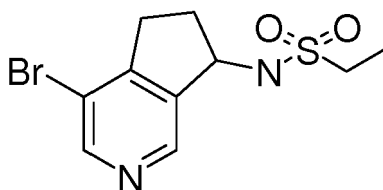
(R)-N-((R,S)-4-Bromo-6,7-dihidro-5H-[2]piridin-7-il)-2-hidroxi-propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-5, (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina (intermedio A-4 [C]) y ácido (R)-2-hidroxi-propanoico proporcionaron, después de cromatografía flash (SiO_2 , cartucho Telos, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (2,5 a 3 %)) el compuesto del título como un sólido verde oscuro con un rendimiento del 29 %. EM: 285,0 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1 Br).

Intermedio A-7

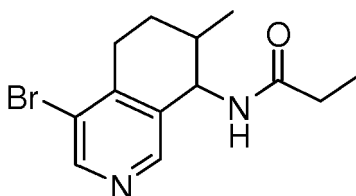
(rac)-N-(4-Bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida



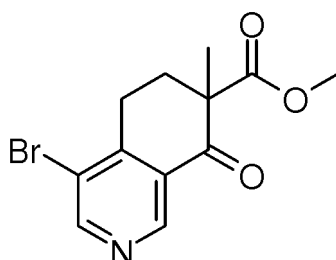
De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2, (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina (intermedio A-4 [C]) y cloruro de etanosulfonilo proporcionaron el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 94 %. EM: 304,99 ($\text{M}+\text{H}^+$, 1 Br).

Intermedio A-8

(todos rac)-*N*-(4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



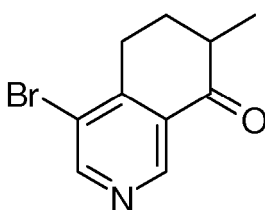
5 **[A] Éster metílico del ácido (rac)-4-bromo-7-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico**



10 A una solución agitada de (rac)-4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (3,5 g, 12,3 mmol) (intermedio A-1 [B]) en DMF (10 ml) y THF (50 ml) se añadió NaH al 60 % (750 mg, 18,5 mmol) en partes a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos antes de añadir yoduro de metilo (1,6 ml, 24,6 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad.

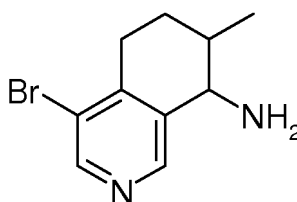
15 El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente EtOAc-heptano del 0 al 30 % para proporcionar el compuesto del título (3,3 g, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM: 297,9 y 299,9 (M+H)⁺.

20 **[B] (rac)-4-Bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona**



25 El éster metílico del ácido (rac)-4-bromo-7-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico (3,3 g, 11,0 mmol) se disolvió en HCl ac. 6 N (28,0 ml, 168 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La solución ácida se concentró a vacío, se resuspendió en agua (aproximadamente 25 ml), se enfrió en un baño de hielo y agua y se alcalinizó con solución ac. 6 N de KOH. A continuación, la solución acuosa se lavó con Et₂O (2 x) y CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,38 g, 90 % de rendimiento) como un sólido marrón. EM: 240,1 y 242,1 (M+H)⁺.

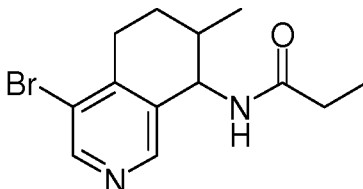
30 **[C] (todos rac)-4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina**



35 Una mezcla de (rac)-4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-8-ona (2,2 g, 9,2 mmol), NaBH₃CN (864 mg, 13,8 mmol) y CH₃COONH₄ (7,1 g, 92 mmol) en isopropanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Después, se dejó que la solución alcanzara temperatura ambiente; a continuación, se concentró a vacío para proporcionar un

aceite amarillo, que se extrajo con agua/EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,77 g, 80 %) como un sólido marrón. EM: 241,1 y 243,1 (M+H)⁺.

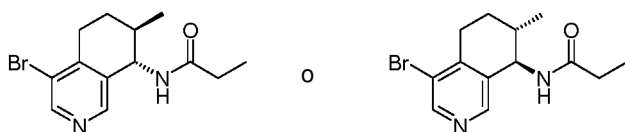
5 **[D] (todos rac)-N-(4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida**



10 A una solución agitada de (all rac)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (1,7 g, 7,1 mmol) y Et₃N (1,0 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió cloruro de propionilo (0,74 ml, 8,52 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, se extrajo con agua/EtOAc (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con un gradiente EtOAc-heptano del 0 al 30 % para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 57 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. EM: 297,1 y 299,1 (M+H)⁺.

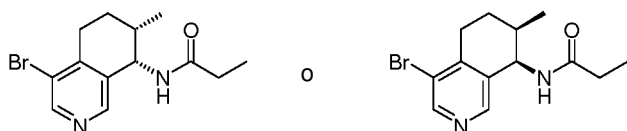
15 **Intermedio A-9a**

N-((7R,8S o 7S,8R)-4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



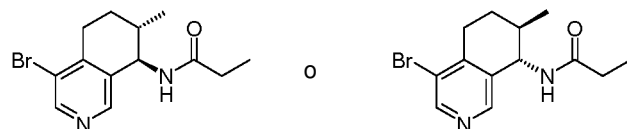
20 **Intermedio A-9b**

N-((7S,8S o 7R,8R)-4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



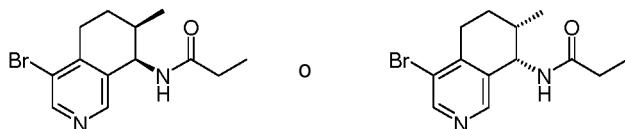
25 **Intermedio A-9c**

N-((7S,8R o 7R,8S)-4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



30 **Intermedio A-9d**

N-((7R,8R o 7S,8S)-4-Bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida

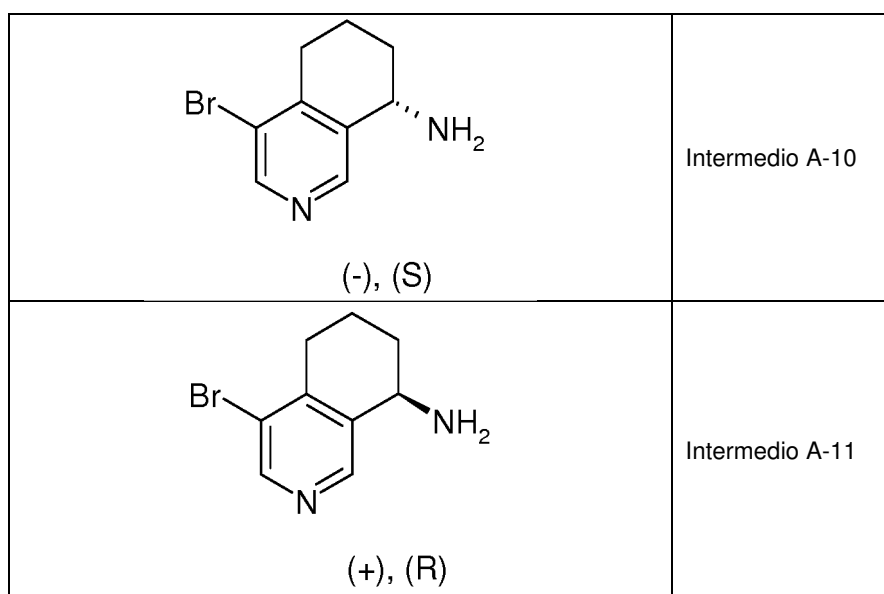


Los intermedios del título se prepararon por separación quiral de (all rac)-N-(4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-

5 isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-8, 1,2 g) en una columna Chiralpak AD (40 % de etanol en n-hexano) para dar un 34 % de *N*-((7*R*,8*S* o 7*S*,8*R*)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9a) como un aceite amarillo claro, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$) y 35 % de *N*-((7*S*,8*S* o 7*R*,8*R*)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9b) como un sólido blanquecino, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$) y 33 % de *N*-((7*S*,8*R* o 7*R*,8*S*)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9c) como un aceite amarillo claro, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$) y 38% de *N*-((7*R*,8*R* o 7*S*,8*S*)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9d) como un sólido blanquecino, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$)⁺.

10 **Intermedios A-10 y A-11**

(-)-(S)-4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina y (+)-(R)-4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina



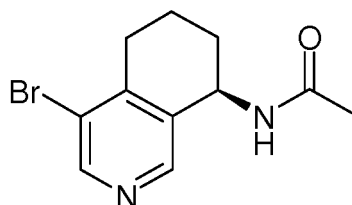
15 Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (*rac*)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-1 [D]) en una columna Chiralpak AD (40 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH_2Cl_2 con n-pentano, un 37 % de (-)-(S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-10) como cristales de color marrón claro; EM: 227,0 ($M+H^+$, 1 Br), $[\alpha]_D^{20} = -8,72$, ($c = 0,41$ en MeOH); y un 36 % de (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-11) como cristales de color marrón claro. EM: 227,0 ($M+H^+$, 1 Br), $[\alpha]_D^{20} = +7,998$, ($c = 1,0$ en MeOH).

20 La cristalización de (-)-(S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-10) en n-pentano proporcionó monocristales; el análisis cristalográfico por rayos X permitió asignar la configuración absoluta (S).

25 **Intermedio A-12**

(+)-(R)-*N*-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida

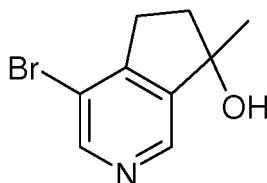
Quiral



30 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-4 [D], (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-11) y ácido acético proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 91 %. EM: 269,0 ($M+H^+$, 1 Br).

35 **Intermedio A-13**

35

(rac)-4-Bromo-7-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol

- 5 Una suspensión marrón de 4-bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona (intermedio A-4 [B]) (424 mg, 2,0 mmol) en THF (5 ml) se enfrió (-78 °C) y se trató durante 10 minutos con bromuro de metilmagnesio (2,1 ml, 3,0 mmol, 1,4 M en THF:tolueno 1:3). Se dejó que la reacción alcanzara TA durante 3 h y luego se agitó durante 1,5 h a TA. La mezcla se vertió sobre una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (4 %)) proporcionó el compuesto del título (180 mg, 40 %) como un aceite viscoso de color verde oscuro. EM: 228,0 (M+H⁺, 1 Br).

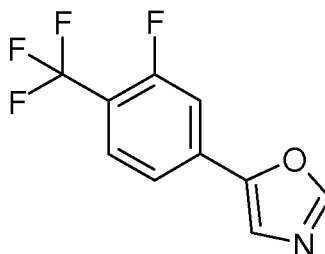
Intermedios A-14 [C1] y A-14 [C2]

- 15 **4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona y 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-5-ona**

	<u>Intermedio A-14 [C1]</u>
	<u>Intermedio A-14 [C2]</u>

[A] 5-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-oxazol

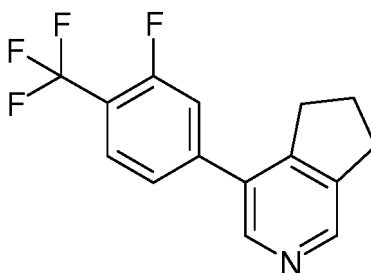
20



- 25 Una solución de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,40 g, 7,07 mmol) e isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo (1,53 g, 7,68 mmol; TosMIC) en MeOH (100 ml) se trató con carbonato de potasio (1,97 g, 14,14 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo durante 14 h. Después de dejar que alcanzara temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se trituró con agua a 0 °C (2 x 25 ml). El precipitado ligeramente anaranjado se recogió por filtración y se secó a vacío (4,46 g, 92 %). EM: 232,0 (M+H)⁺.

[B] 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindina

30



Una solución de 5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-oxazol (0,50 g, 2,16 mmol), ciclopenteno (2,95 g, 43,3 mmol) y ácido trifluoroacético (0,49 g, 4,33 mmol) en *o*-diclorobenceno (12 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 220 °C durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió trietilamina (5 ml) y la mezcla de disolventes se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (70 g de SiO₂, cartucho Telos) eluyendo con un gradiente EtOAc/*n*-heptano del 0 al 50 % proporcionó el compuesto del título (266 mg, 44 %) como un sólido ligeramente marrón. EM: 282,5 (M+H)⁺.

De forma alternativa, esta etapa de reacción también se ha llevado a cabo en condiciones de flujo:

La reacción se realizó en un sistema de flujo hecho a medida que consistía en una bomba Dionex P580 y un horno de cromatografía de gases HP Serie 6890 utilizado como fuente de calefacción. El horno GC estaba equipado con un reactor de bobina de acero inoxidable (53 ml de volumen) fabricado a partir de un tubo de acero inoxidable Supelco (DI = 2,1 mm). Después de calentar a 230 °C usando tolueno como disolvente del sistema, se inyectó una mezcla de ciclopenteno (1,77 g, 26,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,30 g, 2,60 mmol) en tolueno (1,0 ml), una mezcla de 5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)oxazol (0,30 g, 1,30 mmol), ciclopenteno (1,77 g, 26,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,30 g, 2,60 mmol) en tolueno (1,0 ml) y, finalmente, una mezcla de ciclopenteno (1,77 g, 26,0 mmol) y ácido trifluoroacético (0,30 g, 2,60 mmol) en tolueno (1,0 ml) en el reactor de bobina de acero inoxidable en orden secuencial. El sistema se ejecutó a un caudal de 0,35 ml/min que equivale a un tiempo de residencia nominal de $t_R = 150$ min y un tiempo de residencia efectivo de $t_{R,ef} = 120$ min teniendo en cuenta la expansión del volumen del 25 % del tolueno a 230 °C (R. E. Martin *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 47-52). Se utilizó un regulador de contrapresión de 750 psi con un protector (relleno de arena/lana de vidrio) a la salida del reactor para mantener la presión del sistema. La mezcla de reacción se recogió en un matraz de fondo redondo, se añadió trietilamina (5 ml) y la mezcla de disolventes se eliminó a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos) eluyendo con un gradiente EtOAc/*n*-heptano del 0 al 50 % proporcionó el compuesto del título (183 mg, 50 %) como un sólido ligeramente marrón. EM: 282,5 (M+H)⁺.

[C1] 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona y [C2] 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-[2]pirindin-5-ona

	Intermedio A-14 [C1]
	Intermedio A-14 [C2]

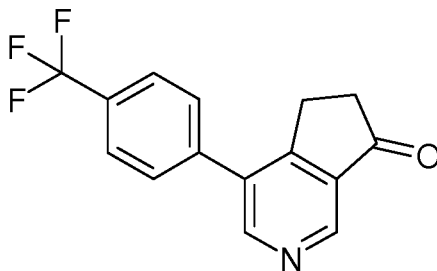
A una solución de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindina (76,0 mg, 0,27 mmol) y tetrakis-caprolactamato de dirrodio(II,III) (1,8 mg, 0,0027 mmol); la síntesis se describe en M. P. Doyle *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 958-964) en diclorometano (0,5 ml) se añadió bicarbonato de sodio (22,7 mg, 0,27 mmol) e hidropéroxido de *tert*-butilo (0,25 ml, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Durante este período de tiempo, se añadieron equivalentes adicionales de hidropéroxido de *tert*-butilo

(1,25 ml, 6,75 mmol) en pequeñas partes. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía flash (20 g de SiO₂, cartucho Telos) eluyendo con un gradiente EtOAc-heptano del 0 al 50 % para proporcionar 15,5 mg (19 %) de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona (intermedio A-14 [C1]) como un sólido ligeramente amarillo; EM: 296,1 (M+H)⁺;

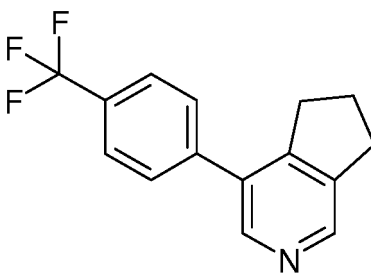
y 17,4 mg (22 %) de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-[2]pirindin-5-ona (intermedio A-14 [C2]) como un sólido ligeramente amarillo. EM: 296,4 (M+H)⁺.

Intermedio A-15

4-(4-Trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona

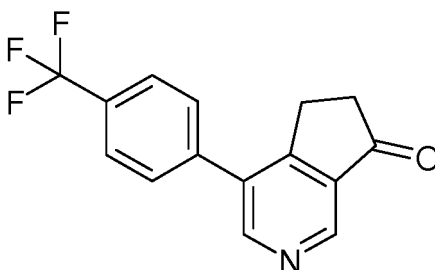


[A] 4-(4-Trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindina



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindina (intermedio A-14 [B], aproximación por lotes), pero reemplazando 5-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-oxazol por 5-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol (CAS [87150-14-9]), el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 32 %. EM: 264,1 (M+H)⁺.

[B] 4-(4-Trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona

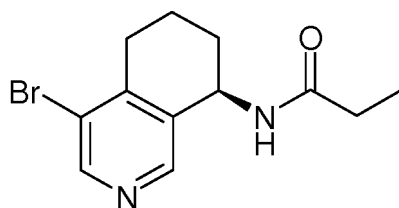


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona (intermedio A-14 [C1]), pero reemplazando 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindina por 4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindina, el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 24 %. EM: 278,1 (M+H)⁺.

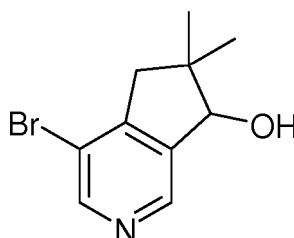
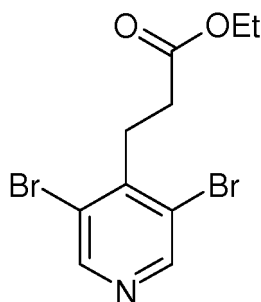
Intermedio A-16

(R)-N-(4-Bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida

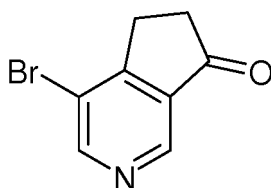
Quiral



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-4 [D], (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-amina (intermedio A-11) y ácido propiónico proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 97 %. EM: 283,5 ($M+H^+$, 1 Br).

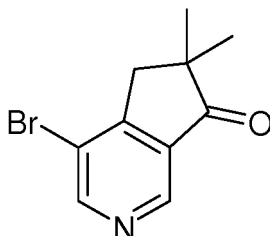
Intermedio A-17**(rac)-4-Bromo-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol****[A] 3-(3,5-Dibromopiridin-4-il)propanoato de etilo**

A una solución de LDA (0,308 mol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (31,2 g, 0,308 mol) y *n*-BuLi (123 ml, 0,308 mol, 2,5 M en hexano) en 800 ml de THF] se añadió lentamente una solución de 3,5-dibromo-4-metilpiridina (70 g, 0,28 mol) en THF (300 ml) mientras la temperatura interna se mantuvo por debajo de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de añadir lentamente bromoacetato de etilo (116,9 g, 0,7 mol) y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante otras 1,5 h. Se añadió AcOH ac. al 10 % (pH resultante = 4-5) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se vertió sobre una solución ac. sat. de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (1 l x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (*n*-pentano: EtOAc = 15:1 ~ 5:1) para proporcionar el compuesto del título (30 g, 32 %) como un sólido gris. EM: 337,7 ($M+H^+$, 2 Br).

[B] 4-Bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona

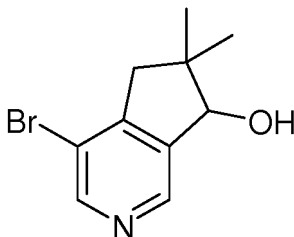
5 A una solución de 3-(3,5-dibromopiridin-4-il)propanoato de etilo (30 g, 89 mmol) en THF (50 ml) se añadió lentamente n-BuLi (71,2 ml, 178 mmol, 2,5 M en hexano) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos a -78 °C antes de inactivarse con agua, y se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (n-pentano:EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (7 g, 37 %) como un sólido blanco. EM: 211,8 (M+H⁺, 1 Br).

[C] 4-Bromo-6,6-dimetil-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona



10 A una mezcla de 4-bromo-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona (3 g, 14,15 mmol) y MeI (22 g, 155 mmol) en THF seco (60 ml) se añadió lentamente LiHMDS (37 ml, 37 mmol, 1 M en THF) a -20 °C. Después de agitarse durante 1 h, se dejó que la reacción alcanzara 18 °C y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se inactivó con solución ac. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (n-pentano:EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 32 %) como un sólido blanco. EM: 239,7 (M+H⁺, 1 Br).

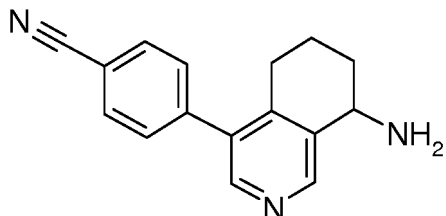
20 **[D] (rac)-4-Bromo-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol**



25 A una solución de 4-bromo-6,6-dimetil-5H-ciclopenta[c]piridin-7(6H)-ona (1,1 g, 4,58 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió NaBH₄ (261,3 mg, 6,88 mmol) en partes. La mezcla resultante se agitó durante 1 h antes de inactivarse con agua. La solución se concentró a vacío y el residuo se extrajo entre EtOAc y H₂O (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título en bruto. EM: 243,7 (M+H⁺, 1 Br).

30 **Ejemplo 1**

(rac)-4-(8-Amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo



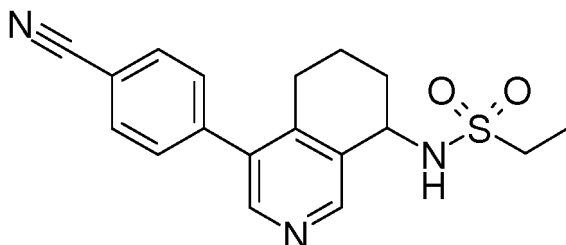
35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvieron (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-1 [D]) (681 mg, 3 mmol) y ácido 4-cianofenilborónico (540 mg, 3,6 mmol) en etanol (54 ml) para obtener una solución de color marrón claro. Se añadió Na₂CO₃ (350 mg, 3,3 mmol) disuelto en agua (8,9 ml), seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 90 μmol) después de evacuación y reemplazo 5 veces con argón. La solución se calentó luego a 85 °C durante la noche. La reacción se trató con una solución ac. de NaCl al 10 % y se extrajo con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron de nuevo con una solución ac. de NaCl al 10 %, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 1,39 g de espuma

40

marrón, que se purificó por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (5 a 7,5 %)) y se precipitó en CH₂Cl₂ con n-pentano para proporcionar el compuesto del título (605 mg, 81 %) como una espuma de color marrón claro. EM: 250,1 (M+H⁺).

5 Ejemplo 2

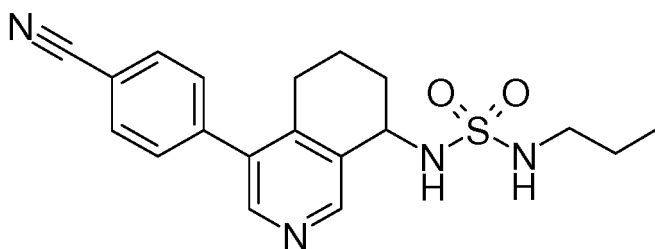
(rac)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida



10 Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) (62,3 mg, 250 μmol) en CH₂Cl₂ (3,6 ml) se trató con cloruro de etanosulfonilo (26,6 μl, 275 μmol) y Et₃N (41,8 μl, 300 μmol). Después de 1/2 h, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió (0 °C) y se trató de nuevo con cloruro de etanosulfonilo (7,3 μl, 75 μmol) y Et₃N (11,5 μl, 82,5 μmol). Después de 2 h a temperatura ambiente, la
15 mezcla se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash (20 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (0,5 a 1,5 %)) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, el compuesto del título puro (43 mg, 50 %) como un polvo blanquecino. EM: 342,1 (M+H⁺).

20 Ejemplo 3

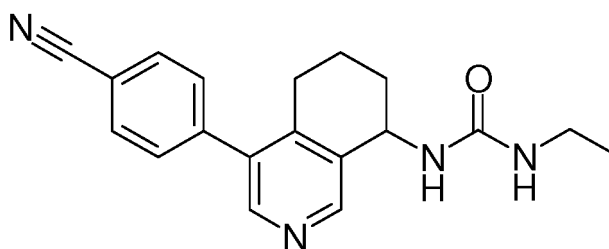
(rac)-N-[4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]-N'-propilsulfonamidamida



25 Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) (62,3 mg, 250 μmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se trató con cloruro de propilsulfamoilo (98,5 mg, 625 μmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y Et₃N (69,7 μl, 500 μmol). Después de 1 h, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió (0 °C) y se trató de nuevo con Et₃N (69,7 μl, 500 μmol). Después de 1/2 h a temperatura ambiente, la mezcla se trató con MeOH (0,2 ml) y se extrajo con agua/AcOEt (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se
30 filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (1 a 3 %)) y la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano proporcionaron el compuesto del título (63 mg, 68 %) como un polvo blanquecino. EM: 371,2 (M+H⁺).

35 Ejemplo 4

(rac)-1-[4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]-3-etilurea

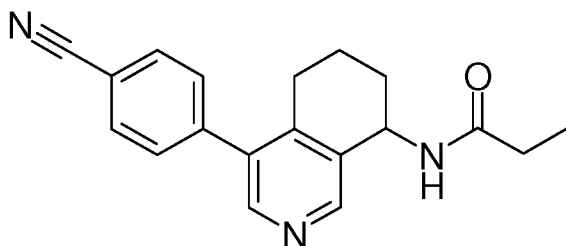


40 Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) (62,3 mg,

250 μmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con isocianato de etilo (51,6 μl , 625 μmol) en CH_2Cl_2 (0,6 ml) y Et_3N (69,7 ml, 500 μmol). Después de 1/2 h, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se trató con MeOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se purificaron por cromatografía flash (50 g de SiO_2 , cartucho Telos, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1 a 3 %)). La precipitación en CH_2Cl_2 con n-pentano proporcionó el compuesto del título (64 mg, 80 %) como un polvo blanquecino. EM: 321,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 5

(rac)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



A una solución agitada de (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) (480 mg, 1,93 mmol) y ácido propiónico (158 μl , 2,12 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C en atmósfera de argón se añadió EDCI (406 mg, 2,12 mmol). La agitación se mantuvo durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, solución ac. sat. de NaHCO_3 y solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (558 mg, 95 %) como un sólido marrón claro. EM: 306,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 6 y Ejemplo 7

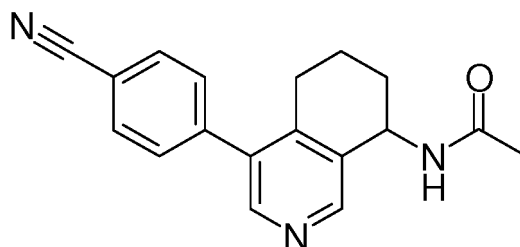
(-)-(S o R)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

<p>(-)</p>	Ejemplo 6
<p>(+)</p>	Ejemplo 7

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 5) en una columna Chiralpak AD (30 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH_2Cl_2 con n-pentano, un 36 % de (-)-(S o R)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 6) como un sólido blanquecino, 306,2 ($\text{M}+\text{H}^+$) y un 37 % de (+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 7) como un sólido blanquecino. EM: 306,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

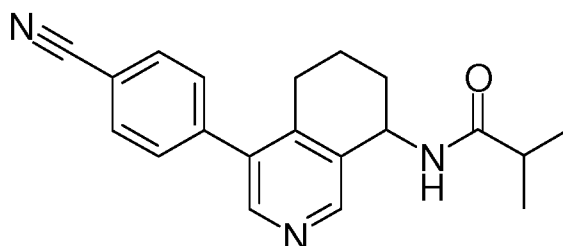
Ejemplo 8**(rac)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida**

5



Una solución enfriada (-20 °C) de (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) (62,3 mg, 250 μmol) en CH₂Cl₂ (3,6 ml) se trató con cloruro de acetilo (21,3 μl, 275 μmol) y Et₃N (41,8 μl, 300 μmol). Después de 1/2 h, se añadió una gota adicional de cloruro de acetilo y, después de 5 min, la mezcla se trató con MeOH (0,2 ml) y se extrajo con agua/AcOEt (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (2 a 3 %)) y la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano proporcionaron el compuesto del título (32 mg, 44 %) como un polvo blanquecino. EM: 292,1 (M+H⁺).

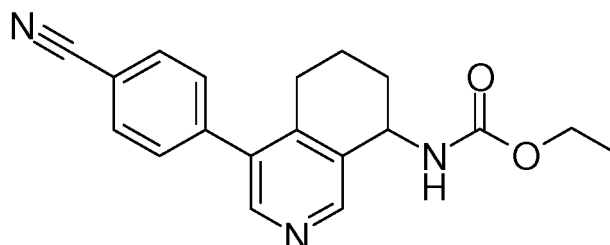
15

Ejemplo 9**(rac)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)isobutiramida**

20

De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 8, se hizo reaccionar (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) con cloruro de isobutirilo para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino con un rendimiento del 63 %. EM: 320,2 (M+H⁺).

25

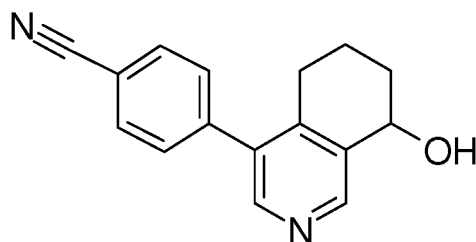
Ejemplo 10**(rac)-4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il-carbamato de etilo**

30

De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 3, se hizo reaccionar (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 1) con cloroformiato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino con un rendimiento del 39 %. EM: 322,2 (M+H⁺).

35

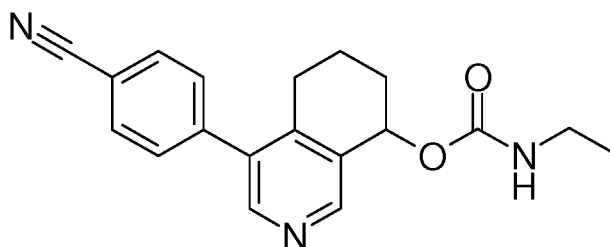
Ejemplo 11**(rac)-4-(8-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo**



5 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-ol (intermedio A-2) con ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar compuesto del título como un polvo marrón claro con un rendimiento del 83 %. EM: 251,1 (M+H⁺).

Ejemplo 12

10 **(rac)-4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il-etilcarbamato**

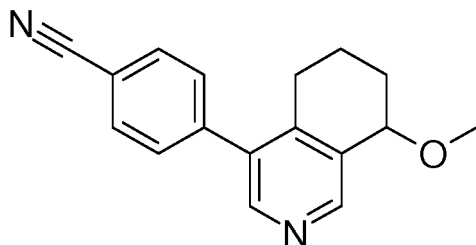


15 Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 11) (50 mg, 200 μmol) en CH₂Cl₂ (1,4 ml) se trató con isocianato de etilo (24,8 μl, 300 μmol) y Et₃N (24,8 μl, 300 μmol). Después de agitar 1 noche a temperatura ambiente y 1 h a reflujo, se añadieron nuevamente isocianato de etilo (24,8 μl, 300 μmol) y Et₃N (24,8 μl, 300 μmol). La solución se calentó a reflujo durante 9 h, se trató de nuevo con isocianato de etilo (24,8 μl, 300 μmol), Et₃N (24,8 μl, 300 μmol) y DMAP (2,4 mg, 20 μmol). Después de 1 noche a temperatura ambiente, se añadió MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se vertió sobre una solución ac. sat. de NaHCO₃, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se purificaron por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (1 %)). La precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano proporcionó el compuesto del título (33 mg, 51 %) como una espuma blanquecina. EM: 322,2 (M+H⁺).

20

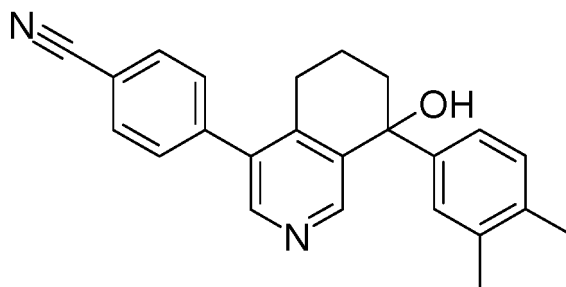
Ejemplo 13

25 **(rac)-4-(8-Metoxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo**



30 Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 11) (50 mg, 200 μmol) en DMF (1,4 ml) se trató con NaH (55 % en aceite, 9,6 mg, 220 μmol) y, después de 1/2 h, con yoduro de metilo (13,7 μl, 220 μmol) en DMF (0,2 ml). Después de agitar 1 h a 0 °C y 1,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución ac. sat. de NaHCO₃, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución ac. sat. de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se purificaron por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, CH₂Cl₂/MeOH (1 %)). La precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano proporcionó el compuesto del título (17 mg, 32 %) como un polvo blanquecino. EM: 265,1 (M+H⁺).

35

Ejemplo 14**(rac)-4-(8-(3,4-Dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo**

5

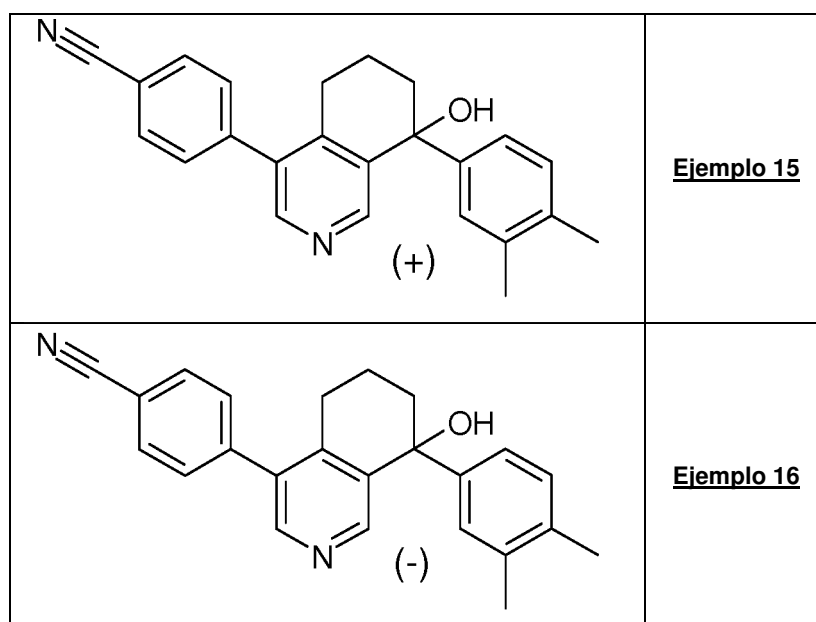
De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-8-(3,4-dimetilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (intermedio A-3) con ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco con un rendimiento del 79 %. EM: 355,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 15 y Ejemplo 16

(+)-(S o R)-4-(8-(3,4-Dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo y (-)-(R o S)-4-(8-(3,4-Dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo

15



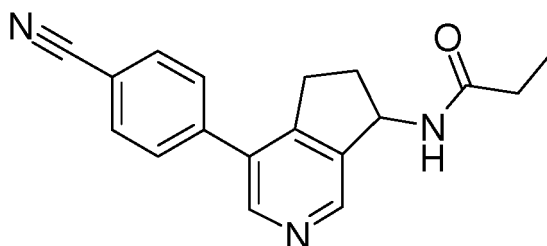
Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 14) en una columna Chiralpak AD (40 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 39 % de (+)-(S o R)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 15) como un polvo blanquecino, EM: 355,2 (M+H⁺) y un 34 % de (-)-(R o S)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)benzonitrilo (ejemplo 16) como un polvo blanquecino. EM: 355,2 (M+H⁺).

20

Ejemplo 17

25

(rac)-N-(4-(4-Cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-4) con ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un polvo verde claro con un rendimiento del 79 %. EM: 292,1 (M+H⁺).

Ejemplo 18 y Ejemplo 19

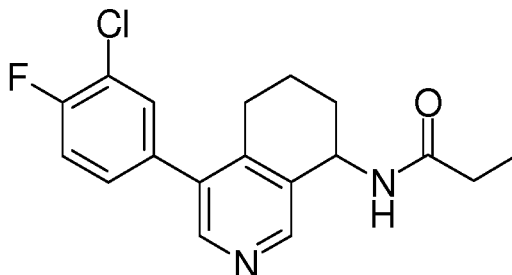
(-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Cianofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Cianofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

	<u>Ejemplo 18</u>
	<u>Ejemplo 19</u>

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 17) en una columna Chiralpak AD (20 % de 2-propanol en *n*-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con *n*-pentano, un 31 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 18) como un polvo blanquecino, EM: 292,1 (M+H⁺) y un 33 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 19) como un polvo blanquecino. EM: 292,1 (M+H⁺).

Ejemplo 20

(rac)-*N*-(4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



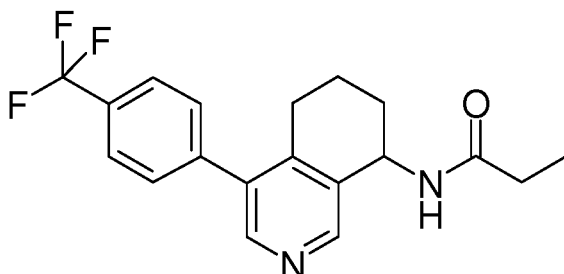
De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico para

proporcionar el compuesto del título como una espuma de color gris claro con un rendimiento del 74 %. EM: 333,1 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 21

5

(rac)-N-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



10 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-N-(4-bromo-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color gris claro con un rendimiento del 86 %. EM: 349,2 (M+H⁺).

Ejemplo 22 y Ejemplo 23

(-)-(S o R)-N-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-N-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

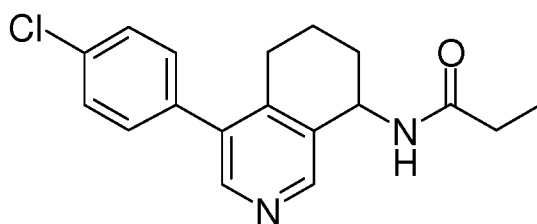
	<u>Ejemplo 22</u>
	<u>Ejemplo 23</u>

20 Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 21) en una columna Chiralpak AD (25 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 39 % de (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 22) como un sólido blanquecino, EM: 349,2 (M+H⁺) y un 41 % de (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 23) como un sólido blanquecino. EM: 349,2 (M+H⁺).

25

Ejemplo 24

30 **(rac)-N-(4-(4-Clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida**



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 4-clorofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro con un rendimiento del 86 %. EM: 315,5 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 25 y Ejemplo 26

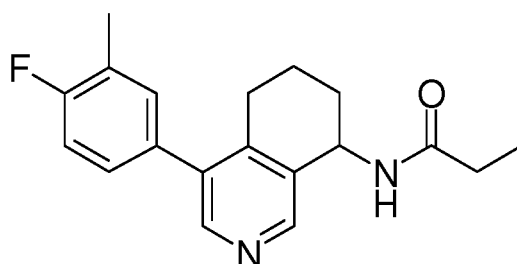
10 (-)-(S o R)-N-(4-(4-Clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-N-(4-(4-Clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

	<u>Ejemplo 25</u>
	<u>Ejemplo 26</u>

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 24) en una columna Chiralpak AD (25 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 42 % de (-)-(S o R)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 25) como un polvo blanquecino, EM: 315,4 (M+H⁺, 1 Cl) y un 40 % de (+)-(R o S)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 26) como un polvo blanquecino. EM: 315,4 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 27

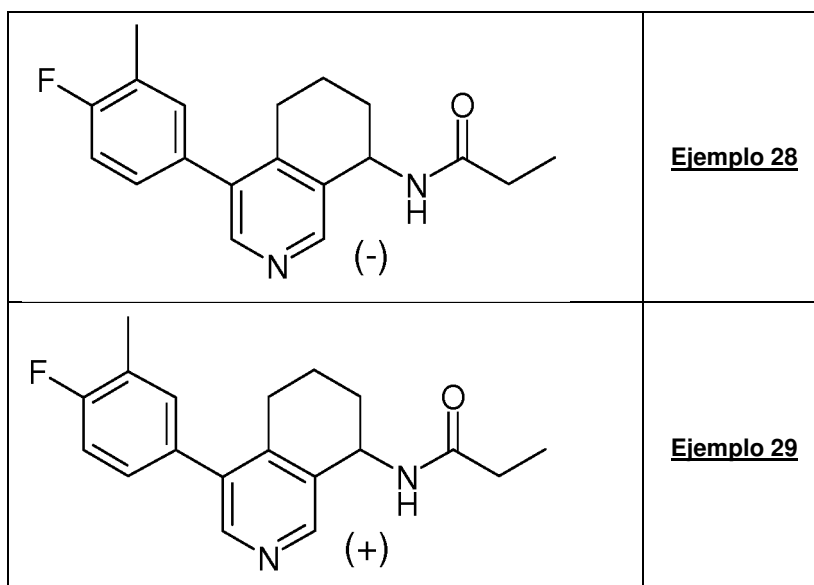
(rac)-N-(4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro con un rendimiento del 82 %. EM: 313,5 (M+H⁺).

Ejemplo 28 y Ejemplo 29

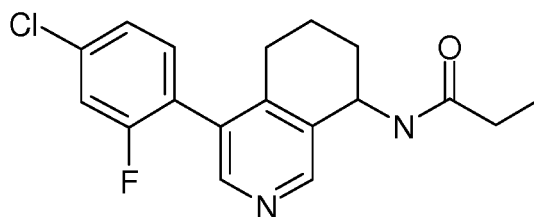
5 (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



10 Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 27) en una columna Chiralpak AD (30 % de etanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación de CH₂Cl₂ con n-pentano, un 40 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 28) como una espuma blanquecina, EM: 313,5 (M+H⁺) y un 40 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 29) como una espuma blanquecina. EM: 313,5 (M+H⁺).

15 **Ejemplo 30**

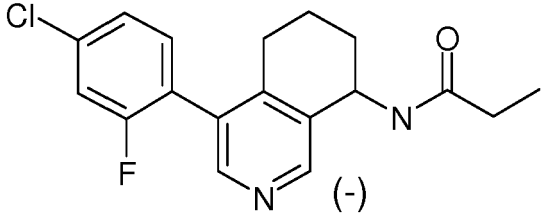
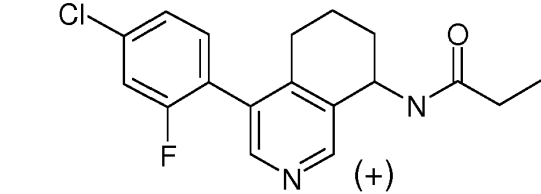
(rac)-*N*-(4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



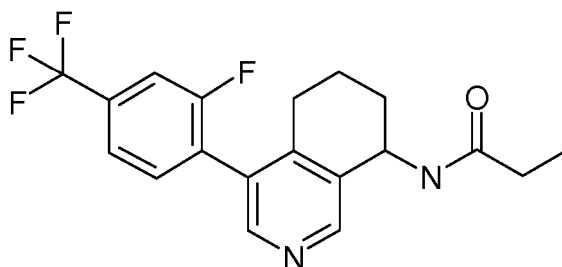
20 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico. La mezcla en bruto obtenida después del tratamiento se hizo reaccionar una segunda vez en las condiciones del ejemplo 1 con ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico para producir, después de la purificación, el compuesto del título
25 como una espuma blanquecina con un rendimiento del 70 %. EM: 333,4 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 31 y Ejemplo 32

30 (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

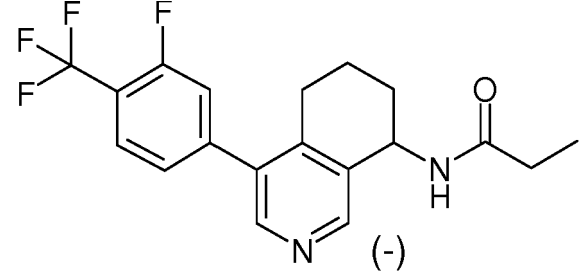
	Ejemplo 31
	Ejemplo 32

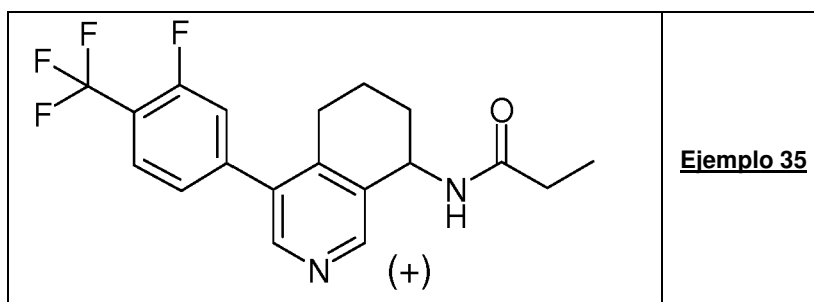
Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 30) en una columna Chiralpak AD (20 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 38 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 31) como un polvo blanco, EM: 333,4 (M+H⁺, 1 Cl) y un 39 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 32) como un polvo blanquecino. EM: 333,0 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 33**(rac)-*N*-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida**

De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico. La mezcla en bruto obtenida después del tratamiento se hizo reaccionar una segunda vez en las condiciones del ejemplo 1 con ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para producir, después de la purificación, el compuesto del título como una espuma blanquecina con un rendimiento del 63 %. EM: 367,4 (M+H⁺).

Ejemplo 34 y Ejemplo 35**(-)-(S o R)-*N*-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida**

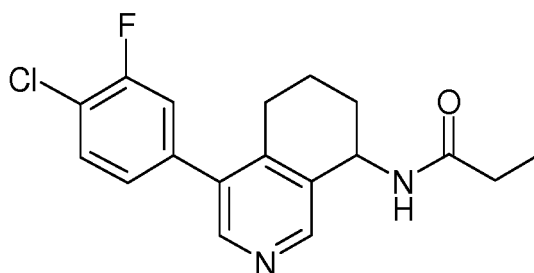
	Ejemplo 34
---	-------------------



Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 33) en una columna Chiralpak AD (20 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 41 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 34) como un polvo blanco, EM: 367,2 (M+H⁺) y un 41 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 35) como un polvo blanquecino. EM: 367,2 (M+H⁺).

Ejemplo 36

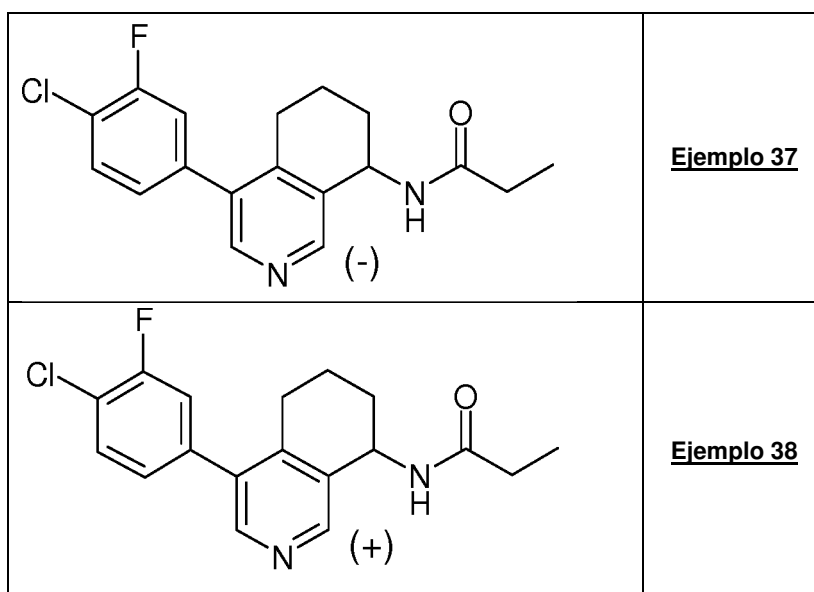
(rac)-*N*-(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color marrón claro con un rendimiento del 83 %. EM: 333,4 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 37 y Ejemplo 38

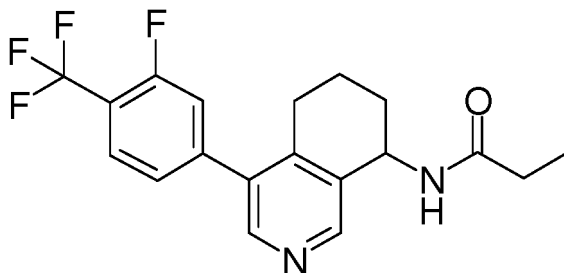
(-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 36) en una columna Chiralpak AD (40 % de etanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 37 % de (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 37) como un polvo blanquecino, EM: 333,1 (M+H⁺, 1 Cl) y un 41 % de (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 38) como un polvo blanquecino. EM: 333,1 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 39

(rac)-N-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color marrón claro con un rendimiento del 80 %. EM: 367,1 (M+H⁺).

Ejemplo 40 y Ejemplo 41

(-)-(S o R)-N-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(R o S)-N-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

	Ejemplo 40
	Ejemplo 41

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 39) en una columna Chiralpak AD (20 % de 2-propanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 40 % de (-)-(S o R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 40) como un polvo blanco, EM: 367,1 (M+H⁺) y un 38 % de (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 41) como un sólido blanco. EM: 367,1 (M+H⁺).

Ejemplos 42 a 45

De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-N-(4-

bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida (intermedio A-1) con el ácido borónico apropiado para proporcionar el compuesto del título.

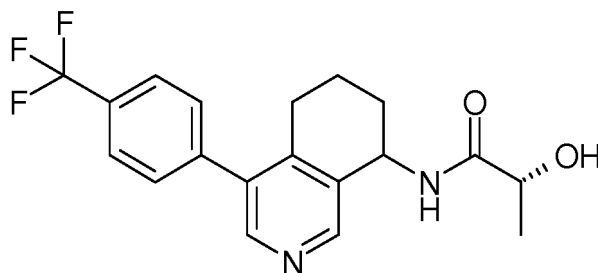
Ej.	Ácido borónico	Nombre y estructura (rendimiento y forma física)	EM (ISP) m/z [[M+H] ⁺]
42	Ácido difluorofenilborónico 2,4-	(rac)-N-(4-(2,4-Difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida (62 %, espuma marrón claro)	317,1
43	Ácido trifluorofenilborónico 2,4,5-	(rac)-N-(4-(2,4,5-Trifluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida (40 %, espuma blanca)	335,1
44	Ácido difluorofenilborónico 3,4-	(rac)-N-(4-(3,4-Difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida (85 %, espuma marrón claro)	317,1
45	Ácido diclorofenilborónico 3,4-	(rac)-N-(4-(3,4-Diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida (87 %, polvo blanquecino)	349,1, 2Cl

- 5 En el caso del ejemplo 43, la mezcla en bruto obtenida después del tratamiento se hizo reaccionar una segunda vez en las condiciones del ejemplo 1 con el ácido borónico apropiado (ácido 2,4,5-trifluorofenilborónico) para producir, después de la purificación, el compuesto del título del ejemplo 43.

Ejemplo 46

10

(R)-2-Hidroxi-N-[(S,R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (R)-N-((R,S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-2-hidroxi-propionamida (intermedio A-5) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un polvo gris claro con un rendimiento del 84 %. EM: 365,2 (M+H⁺).

Ejemplo 47 y Ejemplo 48

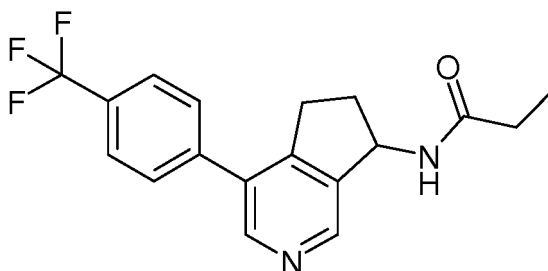
(+)-(R)-2-Hidroxi-N-[(R o S)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida y (-)-(R)-2-Hidroxi-N-[(S o R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

	Ejemplo 47
	Ejemplo 48

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (R)-2-hidroxi-N-[(S,R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 46) en una columna Lux 5u Amylose-2 (15 % de etanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 32 % de (+)-(R)-2-hidroxi-N-[(R o S)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 47) como un sólido blanco, EM: 365,4 (M+H⁺) y un 31 % de (-)-(R)-2-hidroxi-N-[(S o R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 48) como un sólido blanco. EM: 365,7 (M+H⁺).

Ejemplo 49

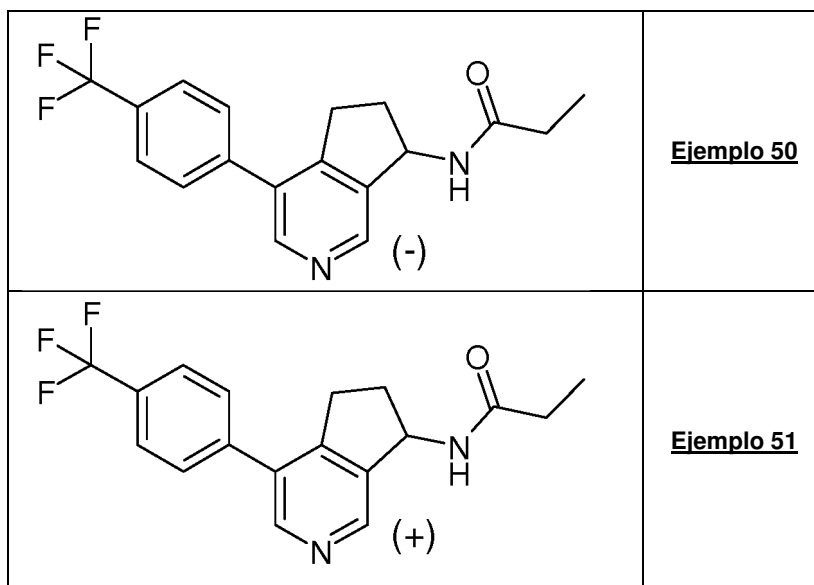
(rac)-N-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-4) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 87 %. EM: 335,1 (M+H⁺).

Ejemplo 50 y Ejemplo 51

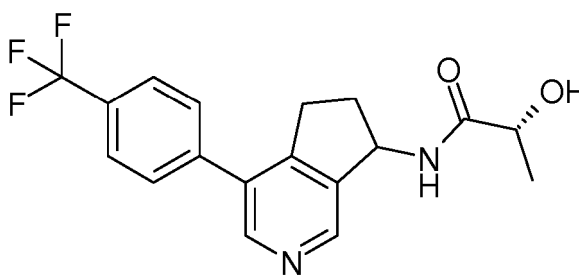
(-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida



Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 49) en una columna Reprosil Chiral-NR (15 % de 2-propanol en *n*-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con *n*-pentano, un 36 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 50) como un sólido blanco, EM: 335,1 (M+H⁺) y un 43 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 51) como un sólido blanco. EM: 335,1 (M+H⁺).

Ejemplo 52

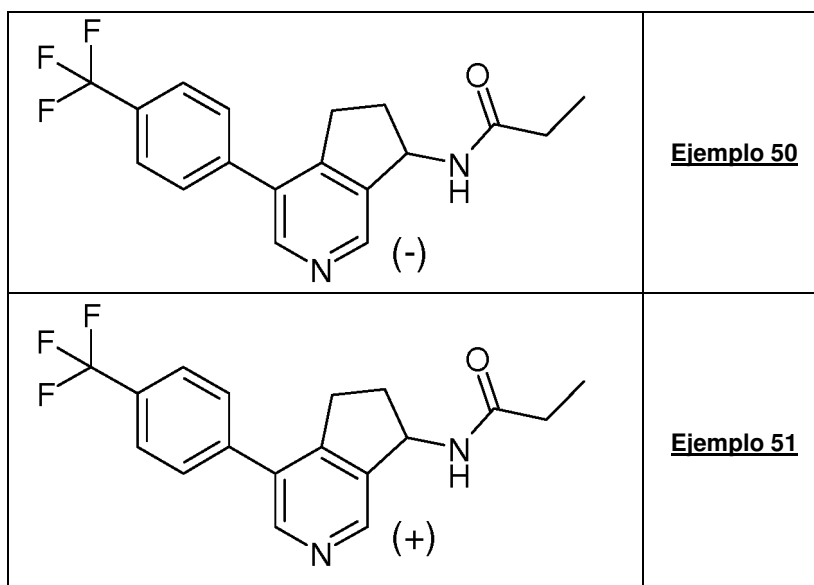
(R)-2-Hidroxi-*N*-((R,S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propanamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (R)-*N*-((R,S)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-[2]piridin-7-il)-2-hidroxi-propionamida (compuesto intermedio A-6) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde oscuro con un rendimiento del 79 %. EM: 351,1 (M+H⁺).

Ejemplo 53 y Ejemplo 54

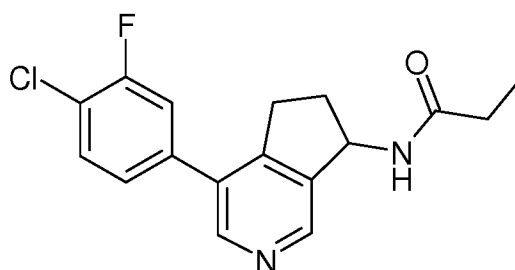
(-)-(R)-2-Hidroxi-*N*-((S o R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propanamida y (+)-(R)-2-Hidroxi-*N*-((R o S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propanamida



Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (R)-2-hidroxi-*N*-((R,S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propanamida (ejemplo 52) en una columna Chiralpak AD (40 % de etanol en n-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 36 % de (-)-(R)-2 hidroxi-*N*-((S o R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propanamida (ejemplo 53) como un sólido blanquecino, EM: 351,1 (M+H⁺) y un 36 % de (+)-(R)-2-hidroxi-*N*-((R o S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propanamida (ejemplo 54) como un sólido gris claro. EM: 351,1 (M+H⁺).

Ejemplo 55

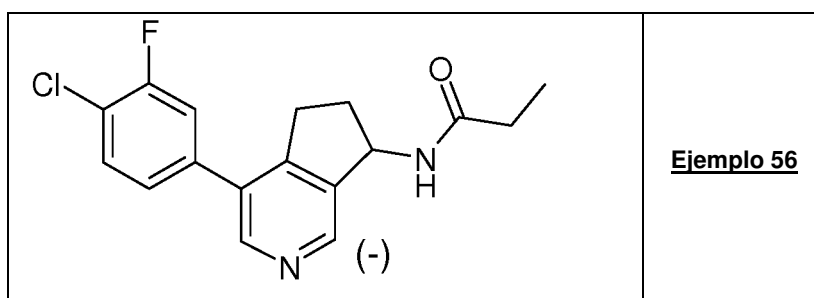
(rac)-*N*-(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

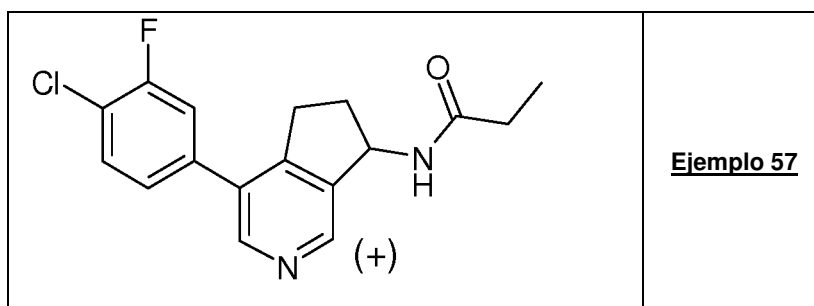


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-4) con ácido 4-cloro-3-fluorofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 87 %. EM: 319,1 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 56 y Ejemplo 57

(-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

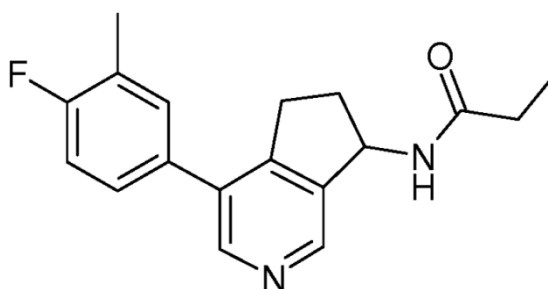




Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 55) en una columna Reprosil Chiral NR (15 % de 2-propanol en *n*-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con *n*-pentano, un 41 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 56) como un sólido blanco, EM: 319,1 (M+H⁺, 1 Cl) y un 43 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 57) como un sólido blanco. EM: 319,1 (M+H⁺, 1 Cl).

Ejemplo 58

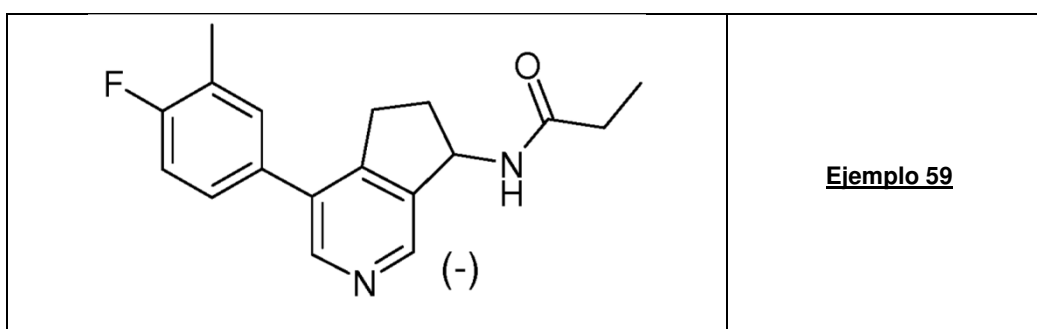
(rac)-*N*-(4-(4-Fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

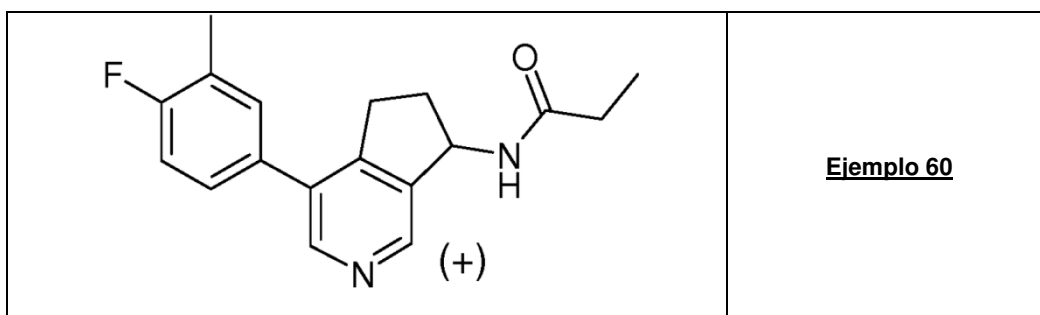


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-4) con ácido 4-fluoro-3-metilfenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 86 %. EM: 299,2 (M+H⁺).

Ejemplo 59 y Ejemplo 60

(-)-(S o R)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

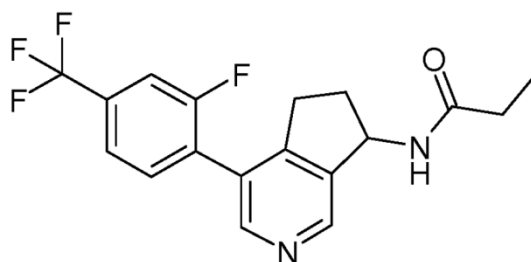




Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 58) en una columna Reprosil Chiral NR (15 % de etanol en *n*-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con *n*-pentano, un 40 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 59) como un sólido blanco, EM: 299,2 (M+H⁺) y un 40 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 60) como un sólido blanco. EM: 299,2 (M+H⁺).

Ejemplo 61

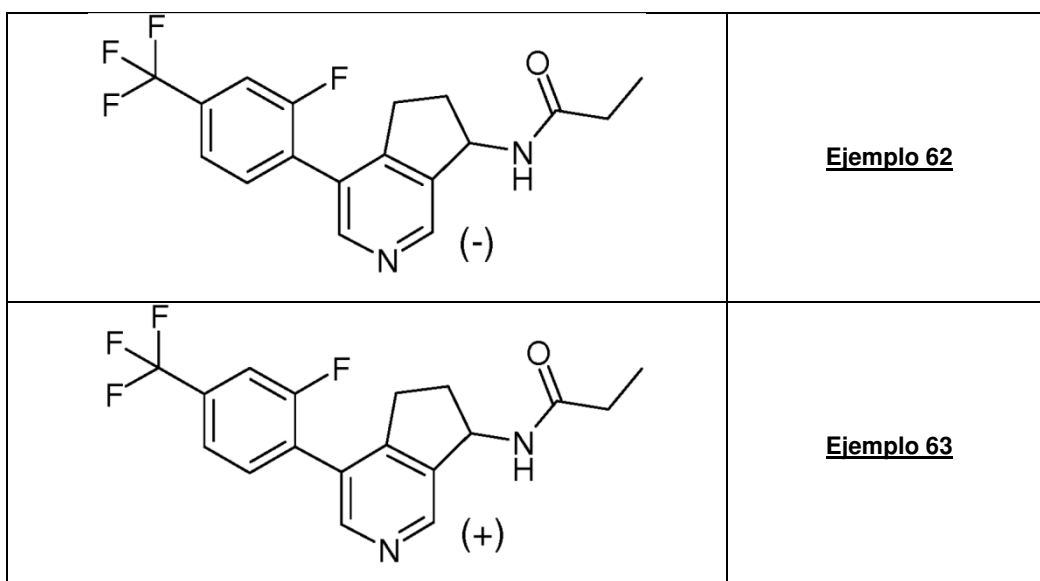
(rac)-*N*-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-4) con ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 76 %. EM: 353,1 (M+H⁺).

Ejemplo 62 y Ejemplo 63

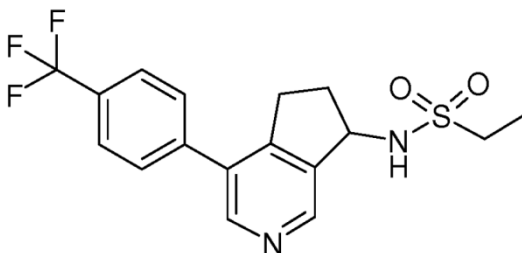
(-)-(S o R)-*N*-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida



Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 61) en una columna Chiralpak AD (15 % de etanol en *n*-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con *n*-pentano, un 40 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 62) como un sólido blanquecino, EM: 353,1 (M+H⁺) y un 40 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 63) como un sólido blanquecino. EM: 353,1 (M+H⁺).

Ejemplo 64

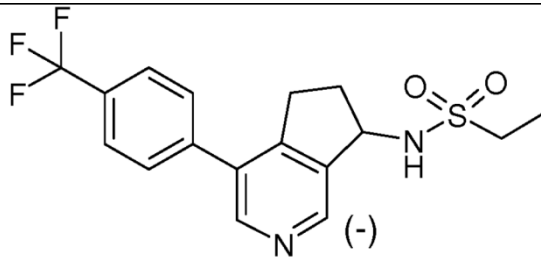
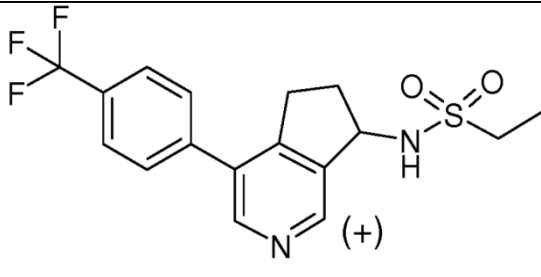
10 **(rac)-*N*-(4-(4-Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida**



15 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (intermedio A-7) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 79 %. EM: 371,1 (M+H⁺).

Ejemplo 65 y Ejemplo 66

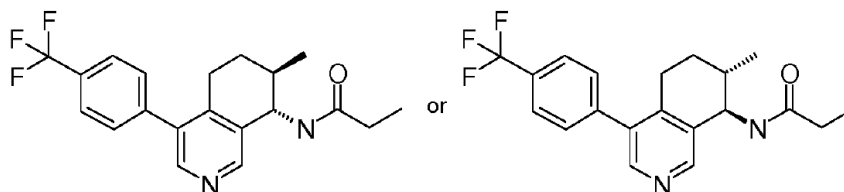
20 **(-)-(S o R)-*N*-(4-(4-Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida**

	<u>Ejemplo 65</u>
	<u>Ejemplo 66</u>

25 Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 64) primero en una columna Chiralpak AD (40 % de etanol en *n*-heptano) para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con *n*-pentano, un 22 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 65) como un sólido blanquecino, EM: 371,1 (M+H⁺). El segundo isómero tuvo que purificarse nuevamente con una columna Lux 5u Cellulose-2 (20 % de etanol en *n*-heptano) para proporcionar un 5 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 66) como un sólido blanquecino. EM: 371,1 (M+H⁺).

Ejemplo 67

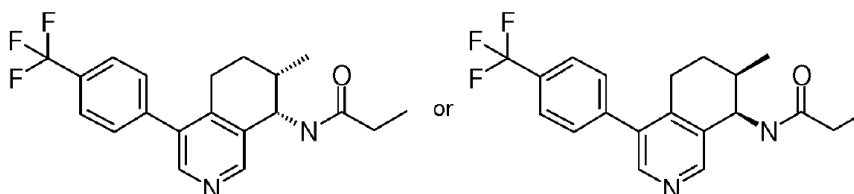
35 ***N*-[(7*R*,8*S* o 7*S*,8*R*)-7-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



Una mezcla de *N*-((7R,8S o 7S,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (50 mg, 0,168 mmol) (intermedio A-9a) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (40 mg, 0,202 mmol) en DMF (1,5 ml) se purgó con argón durante 1 min antes de añadir cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (12 mg, 0,017 mmol) y solución ac. 2 N de Na₂CO₃ (0,168 ml, 0,336 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con argón durante 2 min y luego se calentó a 100 °C durante 30 min en un microondas. Después de dejar que alcanzara temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se filtró a través de Dicalite y se lavó con agua/EtOAc (2 x). El filtrado resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó a continuación mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 32,9 %) como una espuma blanca. EM: 363,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

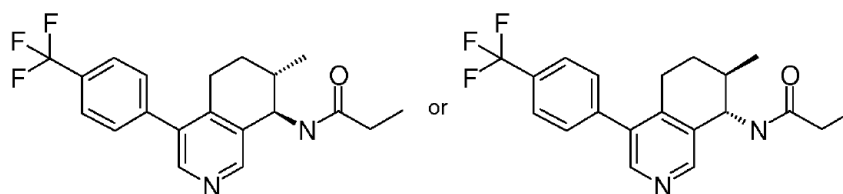
***N*-[(7S,8S o 7R,8R)-7-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 67, *N*-((7S,8S o 7R,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9b) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico proporcionaron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento del 28 %. EM: 363,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 69

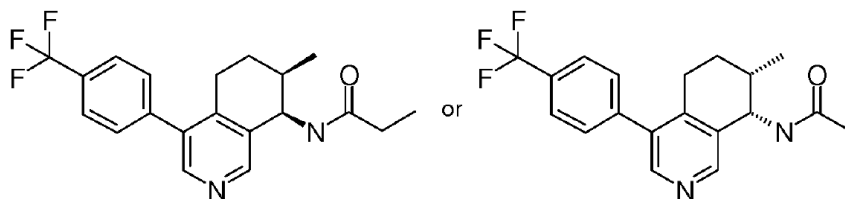
***N*-[(7S,8R o 7R,8S)-7-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 67, *N*-((7S,8R o 7R,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9c) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico proporcionaron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento del 22%. EM: 363,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

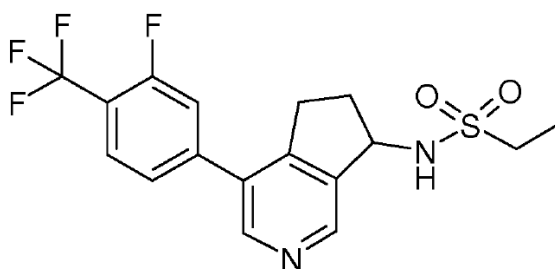
***N*-[(7R,8R o 7S,8S)-7-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 67, *N*-((7R,8R o 7S,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio A-9d) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico proporcionaron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento del 29 %. EM: 363,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

(rac)-*N*-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (intermedio A-7) con ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 72 %. EM: 389,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 72 y Ejemplo 73

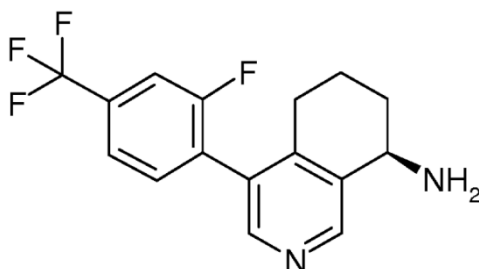
(-)-(S o R)-*N*-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida

	<u>Ejemplo 72</u>
	<u>Ejemplo 73</u>

Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-*N*-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida. (ejemplo 71) en una columna Chiralpak IC [n-heptano/(EtOH + 0,1 % *N,N*-dietilamina) 70/30] para proporcionar un 42 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 72) como un sólido blanco, EM: 389,1 (M+H)⁺ y un 42 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 73) como un sólido blanco. EM: 389,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 74**(+)-(R)-4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina**

5

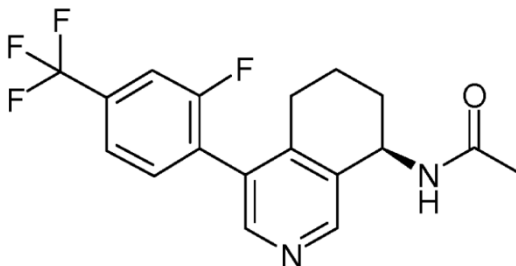


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-11) con ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso marrón con un rendimiento del 55 %. EM: 311,1 (M+H⁺).

10

Ejemplo 75**(+)-(R)-N-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida**

15

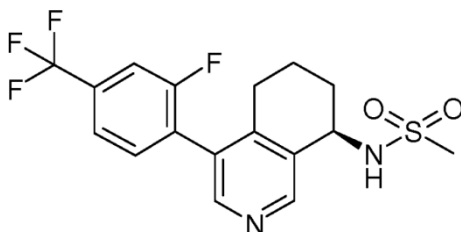


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del intermediario A-4 [D], (+)-(R)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (ejemplo 74) y ácido acético proporcionaron el compuesto del título como un sólido amorfo blanquecino con un rendimiento del 90 %. EM: 353,1 (M+H⁺).

20

Ejemplo 76**(+)-(R)-N-(4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanosulfonamida**

25

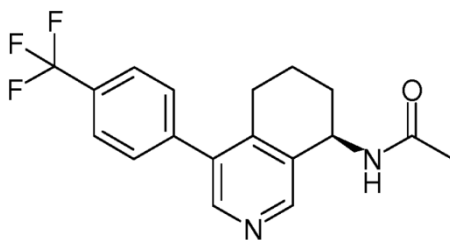


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 2, (+)-(R)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (ejemplo 74) y cloruro de metanosulfonilo proporcionaron el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 60 %. EM: 389,1 (M+H⁺).

30

Ejemplo 77**(+)-(R)-N-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida**

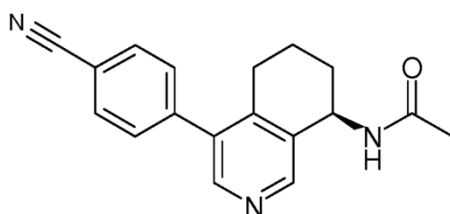
35



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida (intermedio A-12) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 87 %. EM: 335,1 (M+H⁺).

Ejemplo 78

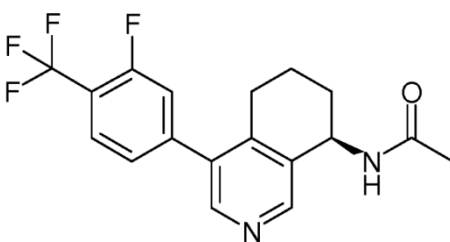
(+)-(R)-N-(4-(4-Cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida (intermedio A-12) con ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento del 87 %. EM: 292,1 (M+H⁺).

Ejemplo 79

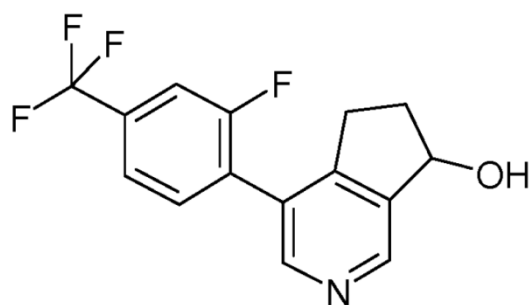
(+)-(R)-N-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (+)-(R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida (intermedio A-12) con ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris claro con un rendimiento del 83 %. EM: 353,1 (M+H⁺).

Ejemplo 80

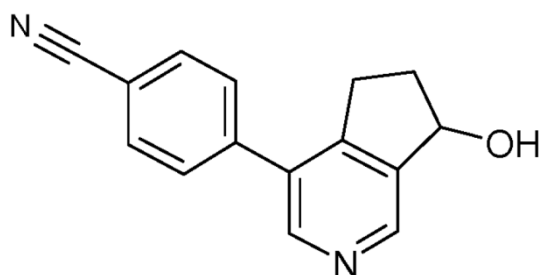
(rac)-4-(2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-4 [C2]) con ácido 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso marrón con un rendimiento del 42 %. EM: 298,1 (M+H⁺).

Ejemplo 81

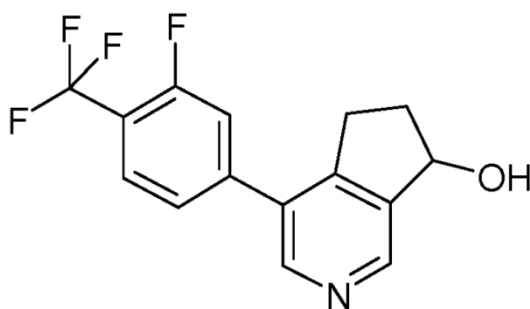
(rac)-4-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-4-il)benzoniitrilo



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-4 [C2]) con ácido 4-cianofenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso marrón con un rendimiento del 69 %. EM: 237,1 (M+H⁺).

Ejemplo 82

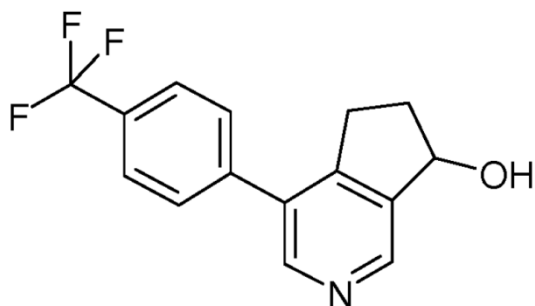
(rac)-4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-4 [C2]) con ácido 3-fluoro-4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 55 %. EM: 298,1 (M+H⁺).

Ejemplo 83

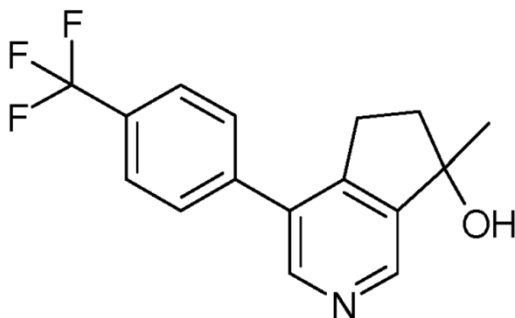
(rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-4 [C2]) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 97 %. EM: 280,1 (M+H⁺).

Ejemplo 84

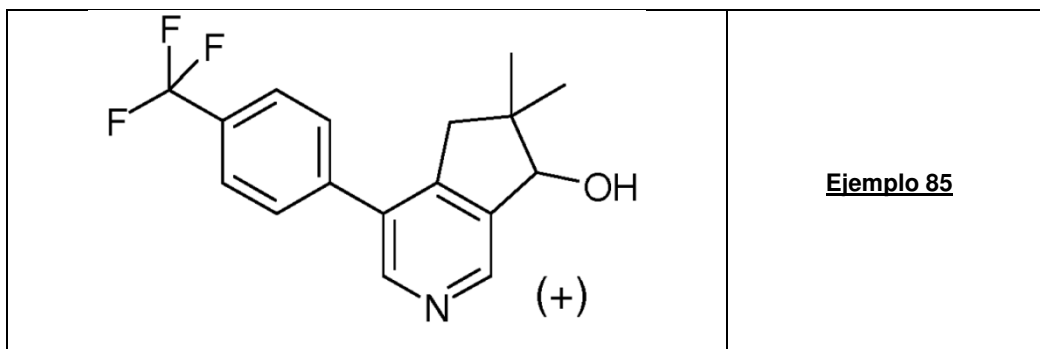
(rac)-7-Metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol

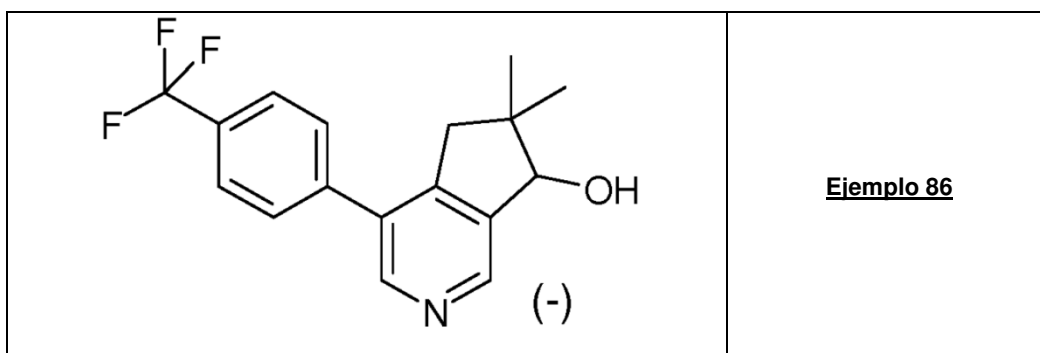


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (rac)-4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-13) con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento del 85 %. EM: 294,1 (M+H⁺).

Ejemplo 85 y Ejemplo 86

(+)-(7*R* o 7*S*)-6,6-Dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-7-ol y (-)-(7*S* o 7*R*)-6,6-Dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-7-ol

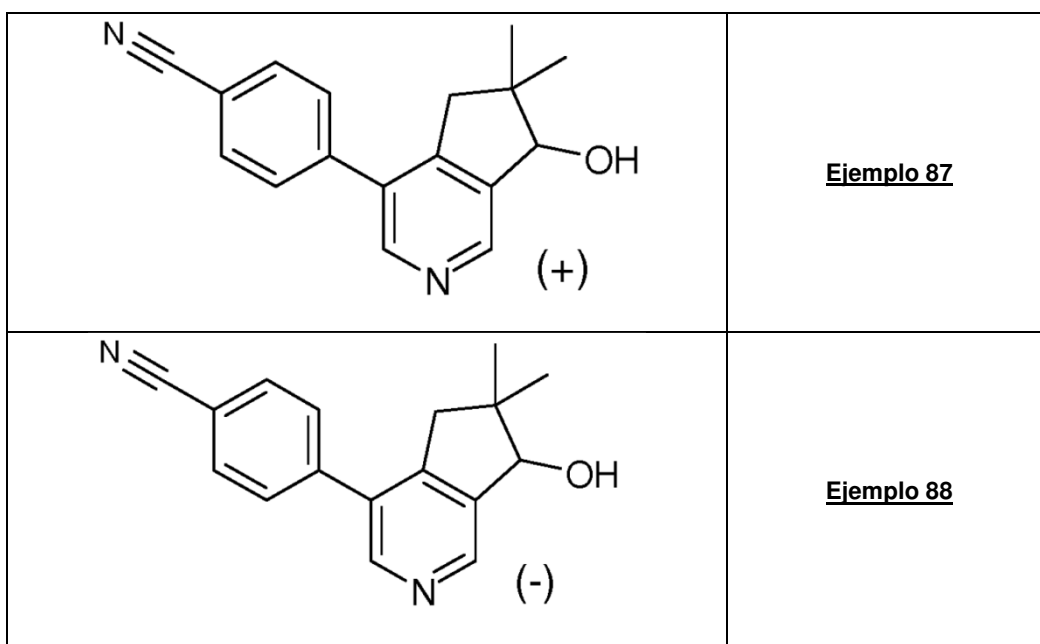




Una mezcla de 4-bromo-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-17) (0,25 g, 1,03 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (217 mg, 1,14 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,1 mmol) y Cs₂CO₃ (1,01 g, 3,1 mmol) en dioxano/H₂O (12 ml, 5: 1 (v/v) se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. Después de enfriar, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (15 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar los dos compuestos del título como una mezcla racémica. La posterior separación por SFC (columna: AD 250 mm*30 mm, 5 μM; fase móvil A: CO₂ supercrítico; fase móvil B: MeOH (0,05 % de amoníaco); A: B = 60: 40 a 50 ml/min) proporciona los dos enantiómeros del título como sólidos blancos. EM: 307,9 (M+H⁺).

Ejemplo 87 y Ejemplo 88

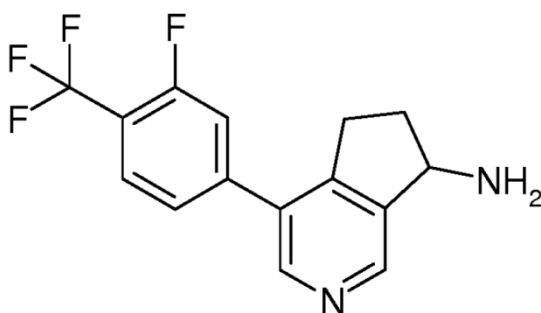
(+)-4-[(7*R* o 7*S*)-7-Hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-4-il]benzonitrilo y (-)-4-[(7*S* o 7*R*)-7-Hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-4-il] benzonitrilo



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de los ejemplos 85 y 86, 4-bromo-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-ol (intermedio A-17) y ácido 4-cianofenilborónico proporcionaron 4-[7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-4-il]benzonitrilo racémico. La separación por SFC proporcionó (+)-4-[(7*R* o 7*S*)-7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-4-il]benzonitrilo (ejemplo 87) y (-)-4-[(7*S* o 7*R*)-7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[*c*]piridin-4-il]benzonitrilo (ejemplo 88) como sólidos blancos. EM: 264,9 (M+H⁺).

Ejemplo 89

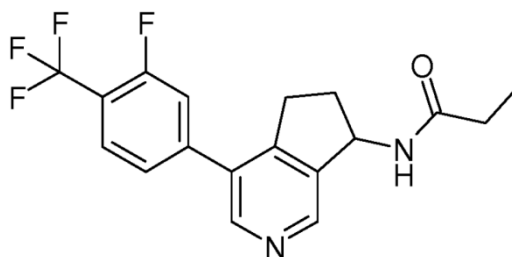
(rac)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5*H*-[2]pirindin-7-ilamina



Una solución de acetato de amonio (117 mg, 1,52 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-
 5 fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona (intermedio A-14 [C1]) (15 mg, 0,051 mmol) disuelto en etanol (0,5 ml) y la mezcla
 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió cianoborohidruro de sodio (11,2 mg, 0,18 mmol)
 y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente. Después de 15 min, la mezcla de reacción se calentó a reflujo
 durante 30 min. El disolvente se eliminó a presión reducida, se añadió una solución ac. sat. de cloruro de amonio
 (2 ml) y una solución 1 M de HCl (1 ml) y la fase acuosa se lavó con diclorometano (3 x 5 ml). Se añadió una
 10 solución 1 M de NaOH (2 ml) a la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Las fases orgánicas
 combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El compuesto del título se aisló como
 un sólido marrón claro (3,8 mg, 25 %). EM: 297,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 90

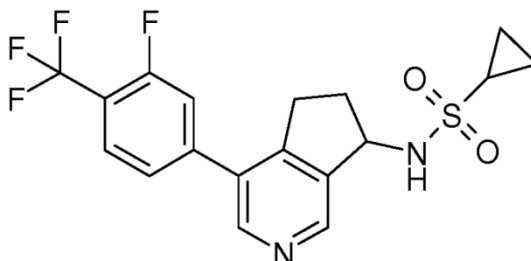
15 **(rac)-N-(4-(3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida**



Una solución de (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (ejemplo 89) (40 mg,
 20 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,071 ml, 0,41 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con cloruro de propionilo
 (0,018 ml, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación por
 HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 4,0 mg (7 %) del
 compuesto del título como un aceite marrón claro. EM: 353,5 (M+H)⁺.

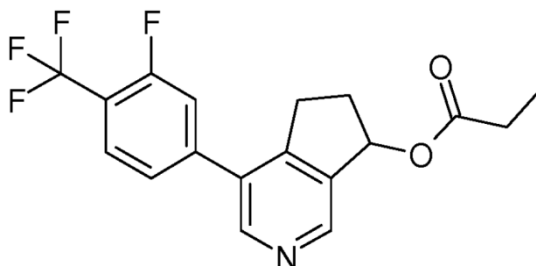
Ejemplo 91

(rac)-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

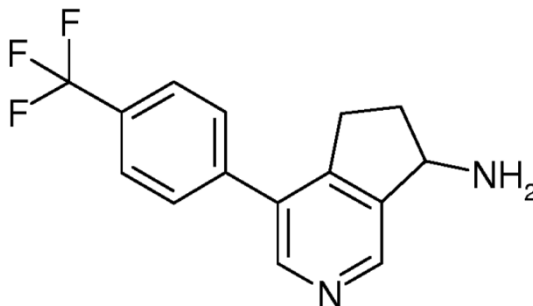


30 Una solución de (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (ejemplo 89) (40 mg,
 0,14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,071 ml, 0,41 mmol) en DMF (0,5 ml) se trató con cloruro de
 ciclopropanosulfonilo (0,021 ml, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante
 la noche. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua
 35 proporcionó 1,5 mg (3 %) del compuesto del título como un aceite marrón claro. EM: 401,4 (M+H)⁺.

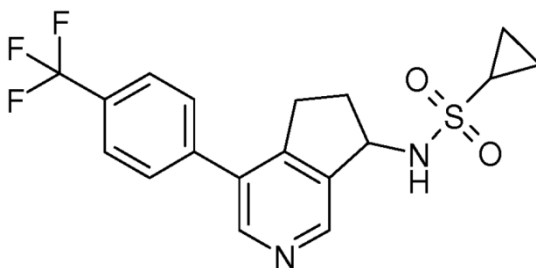
Ejemplo 92

(rac)-4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-iléster del ácido propiónico

5 Una solución de (rac)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol (ejemplo 82) (24 mg, 0,081 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,028 ml, 0,162 mmol) en DMF (0,2 ml) se trató con cloruro de propionilo (0,021 ml, 0,243 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 h, se añadió otra alícuota de cloruro de propionilo (0,021 ml, 0,243 mmol), se aumentó la temperatura a 50 °C y se mantuvo la agitación durante 2 h. La mezcla de reacción en bruto se vertió sobre una solución 1 M de hidróxido de sodio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución sat. de cloruro de sodio (10 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionó 3,2 mg (11 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro. EM: 354,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 93**(rac)-4-(4-Trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina**

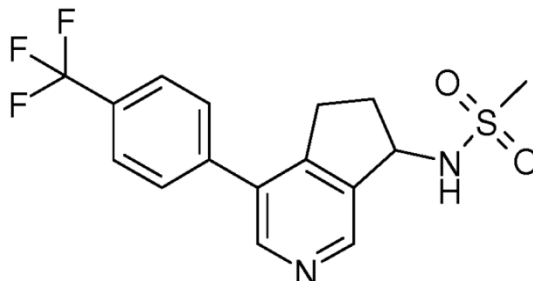
20 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (ejemplo 89), pero reemplazando 4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona por 4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona (intermedio A-15), el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 49 %. EM: 279,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 94**(rac)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico**

35 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del (rac)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (ejemplo 91), pero reemplazando (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina por (rac)-4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina (ejemplo 93), el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 4 %. EM: 383,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 95**(rac)-N-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-metanosulfonamida**

5

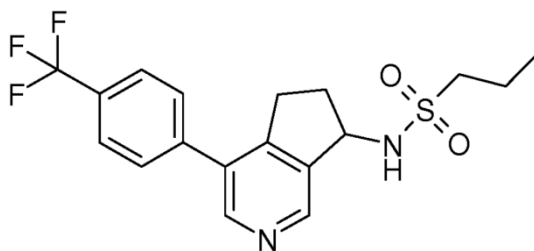


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de (rac)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (ejemplo 94), pero reemplazando cloruro de ciclopropanosulfonilo por cloruro de metanosulfonilo, el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 15 %. EM: 357,4 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 96**(rac)-[4-(4-Trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido propano-1-sulfónico**

15

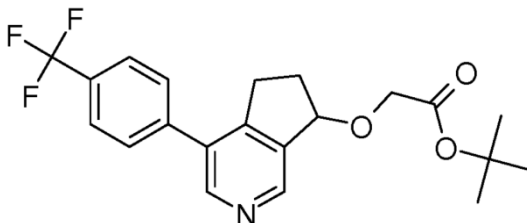


De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de (rac)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico (ejemplo 94), pero reemplazando cloruro de ciclopropanosulfonilo por cloruro de propano-1-sulfonilo, el compuesto del título se obtuvo como un aceite marrón claro con un rendimiento del 5 %. EM: 385,5 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 97**(rac)-2-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetato de *terc*-butilo**

25

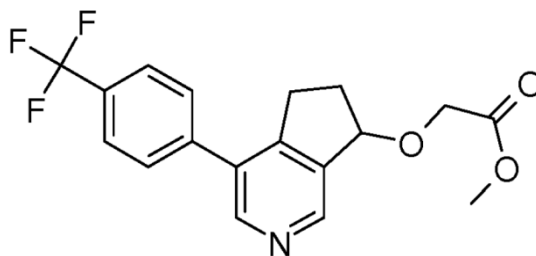


Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol (ejemplo 83) (400 mg, 1,43 mmol) en DMF (4 ml) se trató con NaH (55 % en aceite, 100 mg, 2,29 mmol) y, después de 1/2 h, con 2-bromoacetato de *terc*-butilo (201 µl, 1,36 mmol) en DMF (4 ml). Después de dejar que alcanzara temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH₂PO₄ al 10 %, seguido de extracción con Et₂O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de NaCl al 10 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se purificaron por cromatografía flash (50 g de SiO₂, cartucho Telos, 2 % de 2-propanol en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 53 %) como un aceite marrón oscuro. EM: 394,2 (M+H)⁺.

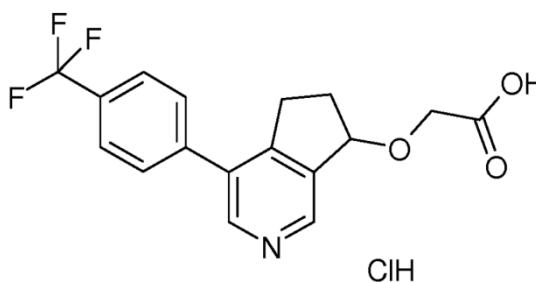
30

35

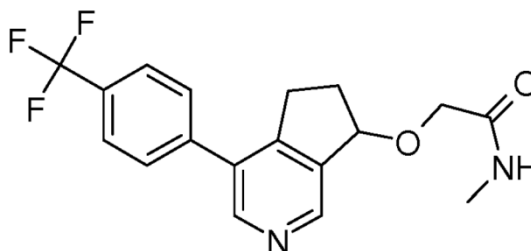
Ejemplo 98

(rac)-2-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetato de metilo

5 A una solución enfriada (0 °C) de (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetato de *tert*-butilo (ejemplo 97) (102 mg, 0,26 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (0,26 ml, 1,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se enfrió (0°C) de nuevo y se trató con HCl 4 M en dioxano (0,39 ml, 1,56 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en EtOAc, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 51 %, 80 % de pureza con 20 % del ácido correspondiente) como un sólido gris. EM: 352,5 (M+H⁺).

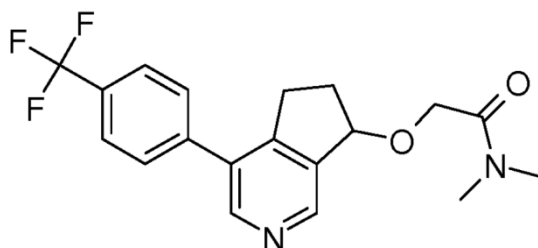
Ejemplo 99**15 Hidrocloruro de ácido (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acético**

20 A una solución enfriada (0 °C) de (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetato de *tert*-butilo (ejemplo 97) (235 mg, 0,597 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (1,49 ml, 5,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título (221 mg, 99 %) como un sólido gris. EM: 338,5 (M+H⁺).

Ejemplo 100**25 (rac)-N-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetamida**

30 A una solución de hidrocloreuro de ácido (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acético (ejemplo 99) (70 mg, 0,19 mmol) en THF (0,6 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (131 µl, 0,75 mmol), metilamina 8 M en EtOH (47 µl, 0,38 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (284 µl, 0,47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía flash (20 g de SiO₂, cartucho Telos, 2 a 10 % de 2-propanol en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 63 %) como un aceite de color amarillo claro. EM: 351,5 (M+H⁺).

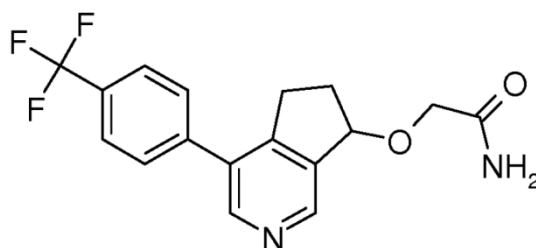
Ejemplo 101**40 (rac)-N,N-Dimetil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetamida**



A una solución de hidrocloreuro de ácido (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acético (ejemplo 99) (70 mg, 0,19 mmol) en THF (0,6 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (131 μ l, 0,75 mmol), solución de *N,N*-dimetilamina al 33 % en EtOH (67 μ l, 0,38 mmol) y anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico (284 μ l, 0,47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y se purificó por cromatografía flash (20 g de SiO₂, cartucho Telos, 4 % de 2-propanol en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 72 %) como un aceite amarillo. EM: 365,6 (M+H⁺).

10 Ejemplo 102

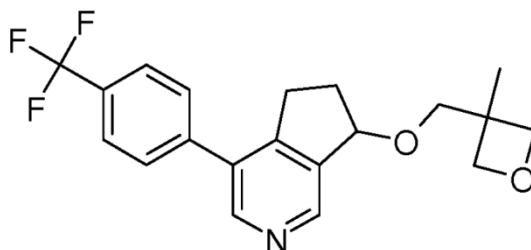
(rac)-2-(4-(4-(Trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acetamida



A una solución de hidrocloreuro de ácido (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-iloxi)acético (ejemplo 99) (34,6 mg, 0,093 mmol) en DMF (1 ml) se añadió *N,N*-trietilamina (31 μ l, 0,22 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (18,0 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió (0 °C) y se trató con solución ac. de amoníaco al 25 % (0,87 ml, 5,55 mmol) y se evaporó después de 30 min para proporcionar una mezcla 1:1 de material de partida y producto. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El aceite se disolvió de nuevo en DMF (1 ml) y se añadieron *N,N*-trietilamina (15,5 μ l, 0,11 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (18,0 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió (0 °C) y se trató con solución ac. de amoníaco al 25 % (0,87 ml, 5,55 mmol) y se evaporó después de 30 min a temperatura ambiente. La solución se evaporó, se secó a vacío y se purificó por cromatografía flash (20 g de SiO₂, cartucho Telos, 3 % de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 48 %) como un sólido blanquecino. EM: 337,1 (M+H⁺).

30 Ejemplo 103

(rac)-7-((3-Metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina



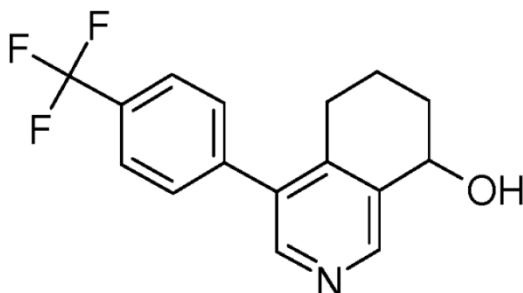
Una solución enfriada (0 °C) de (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol (ejemplo 83) (75 mg, 0,27 mmol) en DMF (1,4 ml) se trató con NaH (55 % en aceite, 18,7 mg, 0,43 mmol) y, después de 1/2 h, con 3-(yodometil)-3-metiloxetano (209 mg, 0,59 mmol, sintetizado por reflujo de 3-(clorometil)-3-metiloxetano con 5 eq. de yoduro de sodio en acetona durante la noche) en DMF (1 ml). Después de dejar que alcanzara temperatura ambiente durante 5 h, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa de KH₂PO₄ al 10 %, seguido de extracción con Et₂O (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de NaCl al 10 %. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se purificaron por cromatografía flash (20 g de SiO₂,

cartucho Telos, 1 a 3 % de 2-propanol en CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 29 %) como un aceite marrón. EM: 364,5 (M+H⁺).

Ejemplo 104

5

(rac)-4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol



10 De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (intermedio A-2) se hizo reaccionar con ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento del 86 %. EM: 294,1 (M+H⁺).

Ejemplo 105 y Ejemplo 106

15

(-)-(S o R)-4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol y (+)-(R o S)-4-(4-(Trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol

	<u>Ejemplo 105</u>
	<u>Ejemplo 106</u>

20 Los compuestos del título se prepararon por separación quiral de (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (ejemplo 104) en una columna Chiralpak AD con 40 % de etanol en n-heptano como eluyente para proporcionar, después de la precipitación en CH₂Cl₂ con n-pentano, un 44 % de (+)-(R o S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (ejemplo 106) como un sólido blanquecino, EM: 294,1 (M+H⁺) y un 45 % de (-)-(S o R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol (ejemplo 105) como un sólido blanquecino. EM: 294,1 (M+H⁺).

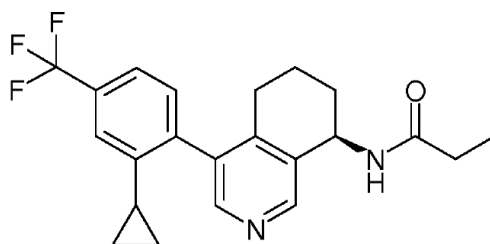
25

EM: 294,1 (M+H⁺).

Ejemplo 107

30

(R)-N-(4-(2-Ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida



De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 1, se hizo reaccionar (R)-N-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-yl)propionamida (intermedio A-16) con éster pinacolínico del ácido 4-trifluorometil-6-ciclopropilfenilborónico para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro con un rendimiento del 84 %. EM: 389,2 (M+H⁺).

Ejemplo 108 y Ejemplo 109

(+)-(7R o 7S)-4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol y (-)-(7S o 7R)-4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol

<p>(+)</p>	<p>Ejemplo 108</p>
<p>(-)</p>	<p>Ejemplo 109</p>

De manera análoga al procedimiento descrito para la preparación de los ejemplos 85 y 86, 4-bromo-6,6-dimetil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol (intermedio A-17) y ácido 3-fluoro-4-trifluorometil-fenilborónico proporcionaron 4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol racémico. La separación por SFC proporcionó (+)-(7R)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol (ejemplo 108) y (-)-(7S)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol (ejemplo 109) como sólidos blancos. EM: 309,0 (M+H⁺).

Ejemplo A

Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Principio activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Maicena	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

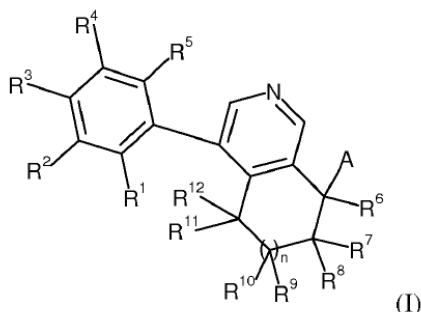
Ejemplo B

5 Un compuesto de fórmula (I) se puede usar de una manera conocida *per se* como el principio activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

	<u>Por cápsula</u>
Principio activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1 Compuestos de fórmula (I)



5

en la que

10 R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, nitro, alcóxicarbonilo, cicloalcóxicarbonilo, aminocarbonilo sustituido, aminosulfonilo sustituido, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y cicloalcoxi, en la que el aminocarbonilo sustituido y el aminosulfonilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo y alcóxialquilo;

15 R⁵ es H, halógeno, alquilo o cicloalquilo;

R⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, en la que el arilo sustituido o el heteroarilo sustituido están sustituidos con R¹⁹, R²⁰ y R²¹;

20 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo y haloalquilo;

A es $-(CR^{13}R^{14})_p-NR^{15}R^{16}$ o $-(CR^{13}R^{14})_p-OR^{16}$;

R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y halocicloalquilo;

25 R¹⁵ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o haloalcoxialquilo;

30 R¹⁶ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, haloalcoxialquilo, oxetanilalquilo, $-CH_2-C(O)OH$, $-CH_2-C(O)OR^{17}$, $-CH_2-C(O)-NR^{17}R^{18}$, $-S(O)R^{17}$, $-S(O)_2R^{17}$, $-S(O)_2OR^{17}$, $-S(O)_2NR^{17}R^{18}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$ o $-C(O)NR^{17}R^{18}$;

35 R¹⁷ es alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcóxialquilo, haloalcoxialquilo, alcóxialcoxialquilo o heteroarilo sustituido, en la que el heteroarilo sustituido está sustituido con R²², R²³ y R²⁴;

R¹⁸ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcóxialquilo, haloalcoxialquilo o hidroxialquilo;

40 R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

n es cero, 1 o 2;

p es cero o 1;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables;

45 y en la que el término «alquilo» denota un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono.

50 2 Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1, en el que R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, alquilo y haloalquilo.

3 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R⁶ es H.

55 4 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹⁶ es $-S(O)_2R^{17}$ o $-C(O)R^{17}$.

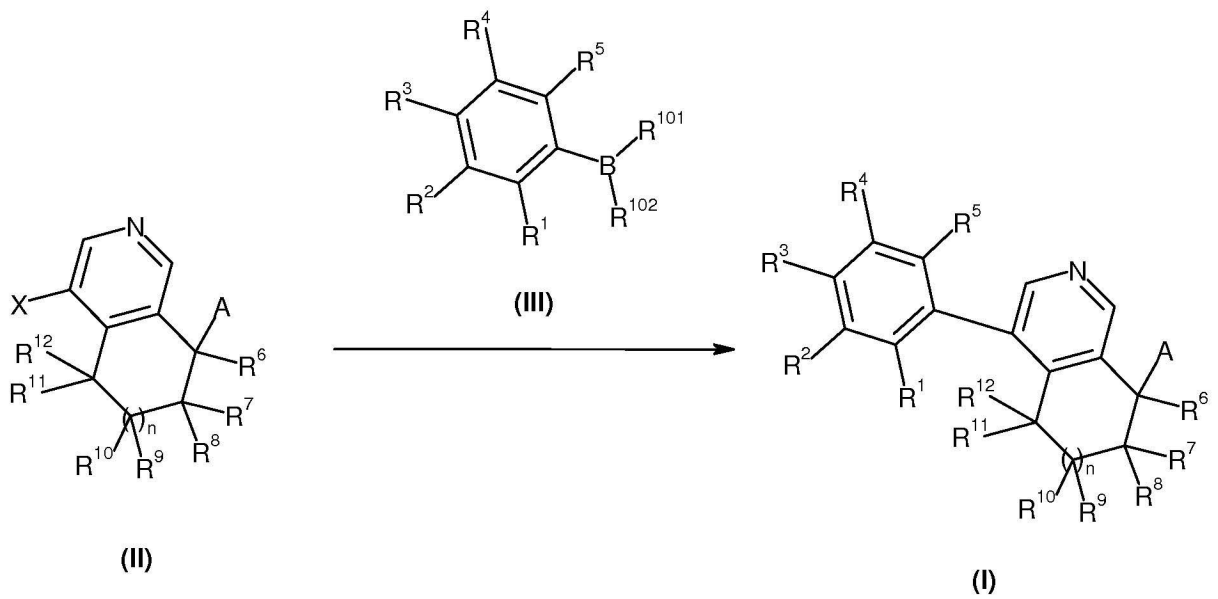
- 5 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹⁷ es alquilo o hidroxialquilo.
- 6 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹⁹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan independientemente de H y alquilo.
- 7 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de
- (rac)-4-(8-amino-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;
- (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;
- (rac)-N-[4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il]-N'-propilsulfonadiamida;
- (rac)-1-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)-3-etilurea;
- (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)acetamida;
- (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)isobutiramida;
- (rac)-4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il-carbamato de etilo;
- (rac)-4-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;
- (rac)-4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il-etilcarbamato;
- (rac)-4-(8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;
- (rac)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;
- (+)-(S o R)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;
- (-)-(R o S)-4-(8-(3,4-dimetilfenil)-8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)benzonitrilo;
- (rac)-N-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(3-cloro-4-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-8-il)propionamida;

ES 2 655 066 T3

- (rac)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 5 (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 10 (-)-(S o R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 15 (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 20 (-)-(S o R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 25 (rac)-N-(4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(2,4,5-trifluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(3,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 30 (rac)-N-(4-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetraidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (R)-2-idroxi-N-[(S,R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- 35 (+)-(R)-2-idroxi-N-[(R o S)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- (-)-(R)-2-idroxi-N-[(S o R)-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetraidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 40 (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 45 (R)-2-idroxi-N-((R,S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanamida;
- (-)-(R)-2-idroxi-N-((S o R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanamida;
- (+)-(R)-2-idroxi-N-((R o S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propanamida;
- 50 (rac)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 55 (+)-(R o S)-N-(4-(4-cloro-3-fluorofenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (-)-(S o R)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 60 (+)-(R o S)-N-(4-(4-fluoro-3-metilfenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (rac)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 65 (-)-(S o R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

- (+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
 (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- 5 (-)-(S o R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
 (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- 10 N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]propionamida;
 N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]propionamida;
 N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]propionamida;
- 15 N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]propionamida;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 8 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de
- 20 (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
 (-)-(S o R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
- 25 (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;
 (+)-(R)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina;
- 30 (+)-(R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
 (+)-(R)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)metanosulfonamida;
- 35 (+)-(R)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
 (+)-(R)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
- 40 (+)-(R)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)acetamida;
 (rac)-4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- 45 (rac)-4-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-il)benzonitrilo;
 (rac)-4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- 50 (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
 (rac)-7-metil-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-ol;
- 55 (+)-(7R o 7S)-6,6-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
 (-)-(7S o 7R)-6,6-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
- 60 (+)-4-[(7R o 7S)-7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-4-il]benzonitrilo;
 (-)-4-[(7S o 7R)-7-hidroxi-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-4-il]benzonitrilo;
- (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ilamina;
 (rac)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- 65 (rac)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;
 (rac)-4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-iléster del ácido propiónico;
- (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-amina;

- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)ciclopropanosulfonamida;
- (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)metanosulfonamida;
- 5 (rac)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propano-1-sulfonamida;
- (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetato de *tert*-butilo;
- (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetato de metilo;
- 10 hidrocloreto de ácido (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acético;
- (rac)-N-metil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;
- 15 (rac)-N,N-dimetil-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;
- (rac)-2-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)acetamida;
- (rac)-7-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina;
- 20 (rac)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol;
- (-)-(S)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol;
- 25 (+)-(R)-4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-ol;
- (R)-N-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(7R o 7S)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
- 30 (-)-(7S o 7R)-4-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-6,6-dimetil-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 9 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 40 (+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;
- 45 (+)-(R o S)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- (+)-(R o S)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;
- N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(4-trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il-propionamida;
- 50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 u 8, seleccionado de
- 55 (+)-(7R o 7S)-6,6-dimetil-4-[4-(trifluorometil)fenil]-5,7-dihidrociclopenta[c]piridin-7-ol;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 60 11 Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



5 en el que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , A y n son como se define anteriormente, R^{101} y R^{102} se seleccionan independientemente de alquilo y cicloalquilo, o R^{101} y R^{102} junto con el átomo de boro al que están unidos forman un borolano y X es halógeno o triflato.

12 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 13 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 14 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento o la profilaxis de enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, aldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

15 15 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, cuando se fabrica de acuerdo con un procedimiento de la reivindicación 11.