(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 666 802**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2012 PCT/EP2012/068472**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013 WO13041591**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2012 E 12766628 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2758388**

(54) Título: **Nuevos derivados de dihidroquinolin-2-ona bicíclicos**

(30) Prioridad:

23.09.2011 WO PCT/CN2011/080078

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

AEBI, JOHANNES;
AMREIN, KURT;
FANTASIA, SERENA, MARIA;
HORNSPERGER, BENOIT;
KUHN, BERND;
LIU, YONGFU;
MAERKI, HANS P.;
MAYWEG, ALEXANDER, V.;
MOHR, PETER;
SCALONE, MICHELANGELO;
TAN, XUEFEI y
ZHOU, MINGWEI

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 666 802 T3

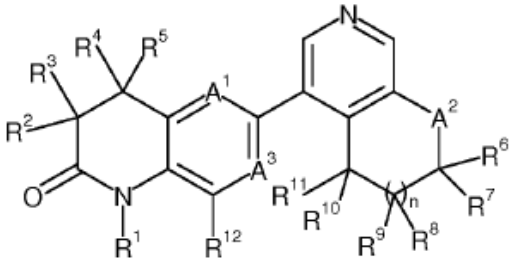
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 dihidroquinolin-2-ona bicíclicos

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

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es alquilo C_1-C_7;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^6 es H, halógeno o alquilo C_1-C_7;

R^7 es H;

R^8 es H;

R^9 es H;

R^{10} es H;

R^{11} es H;

R^{12} es H o halógeno;

A^1 es CR^{13};

A^2 es NR^{14} o $CR^{15}R^{16}$;

A^3 es CR^{17};

R^{13} es H o halógeno;

R^{14} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$, en la que la suma de q, r y p es al menos 2;

R^{15} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$;

R^{16} es H;

o R^6 y R^{16}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un doble enlace;

R^{17} es H;

R^{20} es H;

R^{21} es H;

R^{22} es H;

R^{23} es H;

R^{24} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

R^{25} es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo;

o R^{21} y R^{25} forman juntos $-(CH_2)_t-$;

R^{26} es H;

R^{27} es H, $-S(O)_2R^{31}$, $-C(O)R^{31}$ o $-C(O)OR^{31}$, en la que en caso de que R^{26} sea H y R^{27} sea H, entonces la suma de q, r y p es al menos 1;

R^{31} es alquilo C_1-C_7 o cloropiridinilo, hidroxialquilo C_1-C_7, cicloalquilo C_3-C_8;

n es cero o 1;

p es cero o 1;

q es cero o 1;

r es cero o 1;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se describen inhibidores de la aldosterona sintasa que tienen la capacidad de proteger de un daño orgánico/tisular provocado 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 y mayores, este porcentaje se incrementa hasta por encima de un 60 %. Los sujetos hipertensos presentan un riesgo incrementado de padecer otras complicaciones fisiológicas, que incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y disfunción renal. El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una vía que se ha asociado a la hipertensión, la volemia y el equilibrio salino y, más recientemente, a que contribuye directamente al daño orgánico específico en fases avanzadas de insuficiencia cardíaca o nefropatía. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) se usan con éxito para mejorar la duración y la calidad de vida de los enfermos. Estos fármacos no están ofreciendo la máxima protección. En un número relativamente grande de enfermos, la ECA y los ARA dan lugar al llamado escape de aldosterona, un fenómeno donde los niveles de aldosterona, después de un primer descenso inicial, regresan a niveles patológicos. Se ha demostrado que se pueden minimizar las consecuencias nocivas de los niveles de aldosterona inapropiadamente incrementados (en relación con la ingesta/niveles de sal) mediante el bloqueo de aldosterona con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Se espera que una inhibición directa de la síntesis de aldosterona proporcione una protección incluso mejor, ya que también incluso reducirá los efectos no genómicos de la aldosterona.

Los efectos de la aldosterona sobre el transporte de Na/K dan lugar a una reabsorción incrementada de sodio y agua y la secreción de potasio en los riñones. En conjunto, esto da como resultado una volemia incrementada y, por lo tanto, presión arterial incrementada. 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 con “alto contenido en sodio”. Se ha demostrado que, en dichas condiciones, la aldosterona da lugar a un estrés oxidativo incrementado que, a la larga, puede contribuir a daño orgánico. La infusión de aldosterona en ratas con deterioro renal (mediante tratamiento con alto contenido en sal o bien mediante nefrectomía unilateral) induce una amplia variedad de lesiones en el riñón, que incluyen expansión glomerular, lesión podocitaria, inflamación intersticial, proliferación de células mesangiales y fibrosis reflejadas mediante proteinuria. Más específicamente, se demostró que la aldosterona incrementaba la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en el riñón. La ICAM-1 está implicada de manera crítica en la inflamación glomerular. De manera similar, se demostró que la aldosterona incrementaba la expresión de citocinas inflamatorias, tales como interleucina IL-1b e IL-6, MCP-1 y osteopontina. A un nivel celular, se demostró que en los fibroblastos vasculares la aldosterona incrementaba la expresión de ARNm de colágeno de tipo I, un mediador de la fibrosis. La aldosterona estimula también la acumulación de colágeno de tipo IV en las células mesangiales de rata e induce la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en 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 amplios indicios preclínicos de que los antagonistas de los RM (espironolactona y eplerenona) mejoran la presión arterial y la función cardíaca y renal en varios modelos preclínicos.

Más recientemente, los estudios preclínicos destacan la importante contribución de CYP11B2 a la morbimortalidad cardiovascular y renal. El inhibidor de CYP11B2 FAD286 y el antagonista de los RM espironolactona se evaluaron en un modelo de insuficiencia renal crónica en ratas (exposición a alto contenido en angiotensina II; alto contenido en sal y uninefrectomía). La angiotensina II y el tratamiento con alto contenido en sal provocaron albuminuria, azoemia, hipertrofia renovascular, lesión glomerular, PAI-1 incrementado y expresión de ARNm de osteopontina, así como fibrosis tubulointersticial.

Ambos fármacos previnieron estos efectos renales y atenuaron la hipertrofia de la media aórtica y cardíaca. Después de 4 semanas de tratamiento con FAD286, se redujo la aldosterona en plasma, mientras que la espironolactona incrementó la aldosterona a las 4 y 8 semanas de tratamiento. De manera 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 morfología renales.

La administración de un inhibidor de CYP11B2 activo por vía oral, LCl699, a enfermos con hiperaldosteronismo primario, lleva a la conclusión de que inhibe eficazmente la CYP11B2 en enfermos con hiperaldosteronismo primario, lo que da como resultado niveles de aldosterona circundantes significativamente más bajos, y que corrigió la hipopotasemia y disminuyó ligeramente la presión arterial. Los efectos sobre el eje glucocorticoide fueron consistentes 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. Es importante el logro de una buena selectividad frente a CYP11B1 para liberarse de efectos secundarios indeseados en el eje HHS y diferenciará diferentes inhibidores de CYP11B2.

El documento WO2009/135651 divulga compuestos que son moduladores de la aldosterona sintasa (CYP11B2 o CYP11B1).

Los objetivos 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, intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, dichos compuestos, sales o ésteres para su uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, especialmente en el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo 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 insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

El término “alcoxi” indica un grupo de fórmula -O-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Los grupos alcoxi particulares incluyen metoxi, etoxi y *terc*-butoxi.

El término “alcoxialcoxi” indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

El término “alcoxialcoxialquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

El término “alcoxialquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxialquilo particulares incluyen metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más particular es metoximetilo.

El término “alcoxicarbonilo” indica un grupo de fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo alcoxi. Los 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 o *terc*-butoxi.

El término “alquilo” indica 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. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, isopropilo, etilo y *terc*-butilo. Un grupo alquilo más particular es etilo.

El término “alquilcarbonilo” de fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es metilo o etilo.

El término “alquilcarbonilamino” indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se reemplaza por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en los que R’ es metilo o etilo.

El término “alquilcarbonilaminoalquilo” indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se reemplaza por un grupo alquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en los que R’ es metilo o etilo.

El término “alquilcicloalquilo” indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se reemplaza por un grupo alquilo. Los ejemplos de alquilcicloalquilo incluyen metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo y dimetilciclohexilo. Los grupos alquilcicloalquilo particulares incluyen metilciclopropilo y dimetilciclopropilo.

El término “alquilcicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo alquilcicloalquilo. Los 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.

El término “amino” indica un grupo $-NH_2$.

El término “aminoalquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminometilpropilo y diaminopropilo.

El término “aminocarbonilo” de fórmula $-C(O)-NH_2$.

El término “arilo” indica un sistema de anillo mono o bicíclico carbocíclico aromático monovalente que comprende de 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupo arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo arilo particular es fenilo.

El término “sistema de anillo bicíclico” indica dos anillos que se fusionan entre sí por medio de un enlace sencillo o doble común (sistema de anillo bicíclico anillado), por medio de una secuencia de tres o más átomos comunes (sistema de anillo bicíclico con puentes) o por medio de un único átomo común (sistema de anillo espirobicíclico). Los sistemas de anillo bicíclicos pueden ser saturados, parcialmente insaturados, insaturados o aromáticos. Los sistemas de anillo bicíclicos pueden comprender heteroátomos seleccionados de N, O y S.

El término “carbonilo” indica un grupo -C(O)-.

El término “ciano” indica un grupo -C≡N.

El término “cicloalcoxi” indica un grupo de fórmula -O-R’, en la que R’ es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.

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

El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. El término bicíclico significa que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo particulares son monocíclicos. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo

cicloalquilo monocíclico particular es ciclopropilo.

El término “cicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

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

El término “cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

El término “cicloalquilcarbonilo” de fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula -C(O)-R’, en la que R’ es ciclopropilo.

El término “cicloalquilcarbonilamino” indica un grupo amino en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se reemplaza por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos en los que R’ es ciclopropilo.

El término “cicloalquilcarbonilaminoalquilo” indica un grupo aminoalquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo $-NH_2$ se reemplaza por un grupo cicloalquilcarbonilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilaminoalquilo incluyen grupos en los que R’ es ciclopropilo.

El término “haloalcoxi” indica 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” indica un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Los grupos haloalcoxi particulares son trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi.

El término “haloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Los 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” indica 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” indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Los grupos haloalquilo particulares son trifluorometilo y trifluoroetilo.

El término “halocicloalquilo” indica 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. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, fluorociclobutilo y difluorociclobutilo.

El término “halocicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halocicloalquilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorociclobutilmetilo, fluorociclobutiletilo, difluorociclobutilmetilo y difluorociclobutiletilo.

Los términos “halógeno” y “halo” se usan indistintamente en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y flúor.

El término “halohidroxialquilo” indica 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 y al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por hidroxi.

El término “heteroarilo” indica un sistema de anillo mono o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, siendo carbono el resto de

átomos de anillo. Los 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. Los grupos heteroarilo particulares incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo más particulares incluyen imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 3 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbono el resto de átomos de anillo. En modos de realización particulares, heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico saturado monovalente de 4 a 7 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbono el resto de átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son aziridinilo, oxiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo y tiacinanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Los ejemplos más particulares de grupo heterocicloalquilo son pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo, oxazepanilo, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo. Los ejemplos más particulares de un heterocicloalquilo son pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, tiacinanilo y 2,6-diaza-espiro[3.3]heptanilo.

El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Un ejemplo particular es hidroximetilo.

El término “oxo” indica un átomo de oxígeno divalente =O.

El término “fenilalquilo” indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un fenilo. Los ejemplos de fenilalquilo son bencilo y feniletilo. Un ejemplo particular de fenilalquilo es bencilo.

El término “tetrazolilalquilo” indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un tetrazolilo. Los ejemplos de tetrazolilalquilo son tetrazolilmetilo y tetrazoliletilo. Un ejemplo particular de tetrazolilalquilo es tetrazolilmetilo.

El término “triazolilalquilo” indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un triazolilo. Los ejemplos de triazolilalquilo son triazolilmetilo y triazoliletilo. Un ejemplo particular de triazolilalquilo es triazolilmetilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales que conservan 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, en particular, 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, se pueden preparar estas sales 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, poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” significa que los compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se puedan convertir de nuevo en los compuestos

precursores *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueda producir los compuestos precursores de fórmula general (I) *in vivo*, está dentro del alcance de la presente invención.

El término “grupo protector” (GP) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de tal manera 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. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxilo o grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores particulares son *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Los grupos protectores particulares adicionales son *terc*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *terc*-butoxicarbonilo (Boc).

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

Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, la presente invención abarca también variantes marcadas isotópicamente de la presente invención que son idénticas a las citadas en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene la masa atómica o el número másico diferente de la masa atómica o el número másico predominante encontrado normalmente en la naturaleza para el átomo. Se contemplan todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^{2}H (“D”), ^{3}H (“T”), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I y ^{125}I. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^{3}H o ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (^{3}H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución adicional con isótopos más pesados, tales como deuterio (es decir, ^{2}H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida), y, por ende, puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente mediante los siguientes procedimientos análogos a los divulgados en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación en el presente documento, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente con un reactivo marcado isotópicamente. En particular, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de H se han reemplazado por un átomo de ^{2}H son también un modo de realización de la presente invención.

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 diastereoisómeros o mezclas de racematos diastereoisómeros.

De acuerdo con el convenio de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede ser de configuración “R” o “S”.

Un modo de realización de la presente invención son también 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.

Un modo de realización de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que

R^1 es alquilo C_1-C_7;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^6 es H o alquilo C_1-C_7;

R^7 es H;

R^8 es H;

R^9 es H;

R^{10} es H;

R^{11} es H;

R^{12} es H o halógeno;

A^1 es CR^{13};

A^2 es NR^{14} o $CR^{15}R^{16}$;

A^3 es CR^{17};

R^{13} es H o halógeno;

R^{14} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$, en la que la suma de q, r y p es al menos 2;

R^{15} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$;

R^{16} es H;

R^{17} es H;

R^{20} es H;

R^{21} es H;

R^{22} es H;

R^{23} es H;

R^{24} es H;

R^{25} es H

R^{26} es H;

R^{27} es H, $-S(O)_2R^{31}$, $-C(O)R^{31}$ o $-C(O)OR^{31}$, en la que en caso de que R^{26} sea H y R^{27} sea H, entonces la suma de q, r y p es al menos 1;

R^{31} es alquilo C_1-C_7, hidroxialquilo C_1-C_7, cicloalquilo C_3-C_8 o cloropiridinilo;

n es cero o 1;

p es cero o 1;

q es cero o 1;

r es cero o 1;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

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^1 es metilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^6 es H.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{12} es H.

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^2 es NR^{14}.

Un modo de realización de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A^2 es $CR^{15}R^{16}$.

Otro 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^{13} es H.

Un modo de realización particular de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{14} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$, en la que la suma de q, r y p es al menos 2.

Un modo de realización de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{27} es $-S(O)_2R^{31}$ o $-C(O)R^{31}$.

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^{27} es $-S(O)_2R^{31}$.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R^{27} es $-C(O)R^{31}$.

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^{31} es alquilo o cloropiridinilo.

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^{31} es alquilo.

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^{31} es etilo o *terc*-butilo.

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^{31} es etilo.

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

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es 1.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que la suma de q, r y p es cero o 2.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que q, r y p son cero.

La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que la suma de q, r y p es 2.

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

(rac)-N-[4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(S)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(-)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(S)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(-)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(S)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-carbámico;

clorhidrato de 6-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,7]naftiridin-5-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-propionamida;

N-(2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil)etanosulfonamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También, los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

(2R,S)-2-hidroxi-N-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(2R)-2-hidroxi-N-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(2S)-2-hidroxi-N-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(+)-(2R)-2-hidroxi-N-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(-)-(2R)-2-hidroxi-N-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(-)-(2S)-2-hidroxi-N-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(+)-(2S)-2-hidroxi-N-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(rac)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(-)-(S o R)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(-)-(S o R)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(rac)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-(S o R)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-(R o S)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-(S o R)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(+)-(R o S)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(rac)-N-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(rac)-[4-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[(R o S)-4-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(rac)-[4-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(rac)-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(+)-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(-)-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(-)-N-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

(+)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(rac)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(-)-(S o R)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

(rac)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(S o R)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(R o S)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

1-metil-6-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

N-[4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También, otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(+)-(R o S)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

(+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un ejemplo más particular de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento es (+)-(S o R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

También, un ejemplo más particular de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

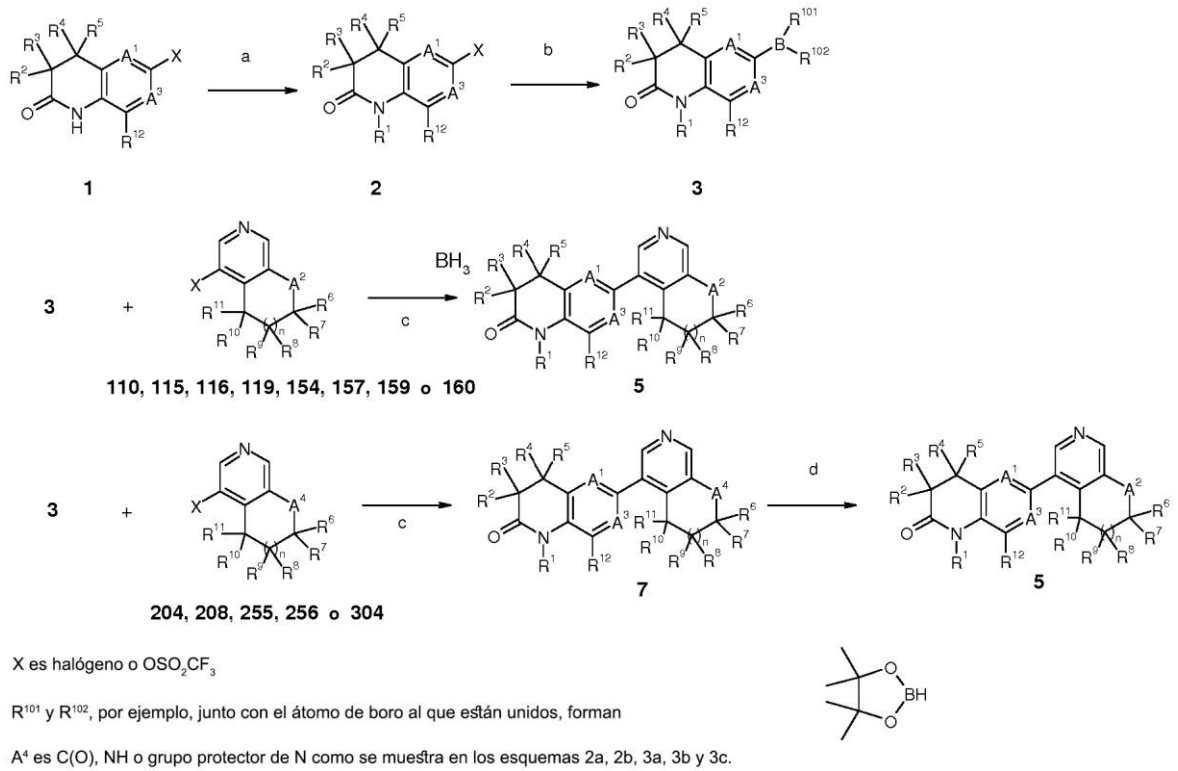
Se puede llevar a cabo la preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. En caso de que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, 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 usadosen la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente texto:

AcOH = ácido acético, BOC = butiloxicarbonilo, BuLi = butillitio, CDI= 1,1-carbonildiimidazol, CH_2Cl_2 = 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, DCM = diclorometano, DMA = *N,N*-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = *N,N*-dimetiformamida, EDCI = clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et_2O = éter dietílico, Et_3N = trietilamina, eq = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento, HOBT = 1-hidroxibenzotriazol, base de Hünig = iPr_2NEt = *N*-etildiisopropilamina, IPA = 2-propanol, IPC= control durante el procedimiento, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, $LiBH_4$ = borohidruro de litio, MeOH = metanol, $NaBH_3CN$, cianoborohidruro de sodio, $NaBH_4$ = 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.

Esquema 1a

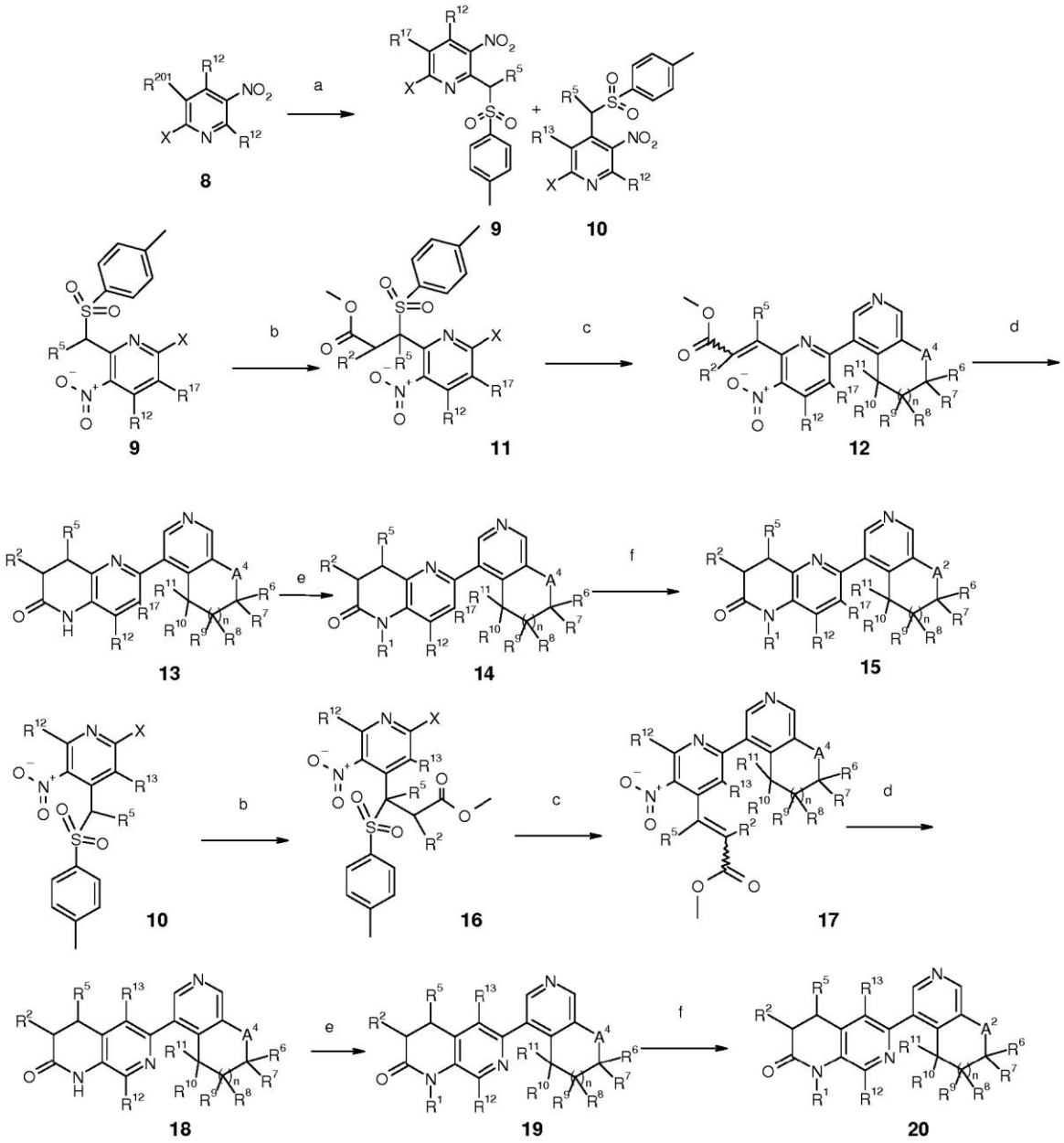


Los compuestos de lactama **1** (esquema 1a) son conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos descritos en el presente documento o son conocidos por el experto en la técnica; los compuestos **1** se pueden alquilar en el nitrógeno usando una base como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de sodio o potasio, seguido de adición de un agente alquilante como un haluro de alquilo o cicloalquilo, tosilato de alquilo o cicloalquilo o un mesilato de alquilo o cicloalquilo en un disolvente como DMF o THF preferentemente en un intervalo de temperatura entre 0 °C y aproximadamente 80 °C, para dar las lactamas *N*-alquiladas **2** (etapa a).

La reacción de las lactamas **2**, por ejemplo, con 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 con diclorometano 1:1) a temperaturas de hasta aproximadamente 100 °C da los compuestos de éster borónico **3** (etapa b). La condensación de los compuestos de éster borónico **3** con los haluros de arilo adecuados **110, 115, 116, 119, 152, 153, 154, 155, 156,157,159,160, 204, 208, 212, 255, 256 o 304** (para las posibles síntesis de los haluros de arilo **110, 115, 116, 119, 152, 153, 154,155, 156,157,159,160, 204, 208, 212, 255, 256 o 304,** véanse los esquemas 2a, 2b, 3a, 3b y 3c) se puede realizar usando las condiciones de *Suzuki*, por ejemplo, en presencia de catalizadores, tales como *tri*-o-tolilfosfina/acetato de paladio (II), *tetraquis*-(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, carbonato de sodio o potasio acuoso o no acuoso, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperatura preferentemente entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C para dar lugar a los aductos **5** o **7** (etapas c). Los compuestos **7** se pueden transformar adicionalmente en los compuestos de fórmula general **5** mediante procedimientos descritos en los siguientes esquemas, los ejemplos o mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (etapa d). Véase también el esquema 1b para las síntesis alternativas de los compuestos **5** y **7**.

Esquema 1b



X es halógeno o OSO_2CF_3

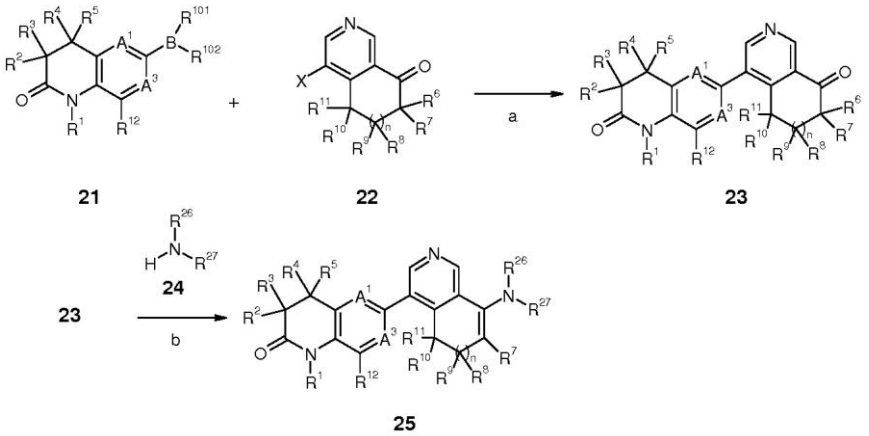
A^4 es A^2, C(O), NH o grupo protector de N como se muestra en los esquemas 2a, 2b, 3a, 3b y 3c.

R^{201} es H, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o halocicloalquilo

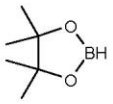
Los compuestos de halonitropiridina **8** (esquema 1b) con al menos un hidrógeno sustituyente R^{12} orto con respecto al grupo nitro reaccionan con 1-cloro-1-R^5-metanosulfonil-4-metil-benceno en disolventes como THF y en presencia de una base como *terc*-BuOK en un intervalo de temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente para dar las sulfonas regioisómeras **9** y **10** (etapa a). El tratamiento de las sulfonas **9** y **10** con un compuesto de éster del ácido

haloacético en un disolvente como *N*,*N*-dimetilformamida y en presencia de una base débil, como, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio preferentemente en un intervalo de temperatura entre la temperatura ambiente y aproximadamente 80 °C da los aductos de éster del ácido acético **11** y **16** (etapa b). Las reacciones de *Suzuki* de los aductos **11** y **16** con derivados de ácido heterobiarilborónico adecuados en condiciones como se describe para la etapa c (esquema 1a) da los aductos **12** y **17** que contienen restos de éster acrílico mediante eliminación simultánea de los grupos 4-metil-benceno-sulfonilo (etapa c). La hidrogenación catalítica, por ejemplo, usando Pd/C y AcOH en metanol a temperatura elevada y con presión de H_2 de aproximadamente 0,34-1,38 MPa (50-200 psi) da los compuestos de lactama **13** y **18** (etapa d). El tratamiento de los compuestos de lactama **13** y **18** con un agente alquilante como un haluro de alquilo o cicloalquilo, tosilato de alquilo o cicloalquilo o un mesilato de alquilo o cicloalquilo en un disolvente como THF o *N*,*N*-dimetilformamida en presencia de una base como hidruro de sodio o potasio preferentemente alrededor de 0 °C da los compuestos de lactama alquilada **14** y **19** (etapa e). Los compuestos de lactama alquilada **14** y **19** se pueden transformar adicionalmente en los compuestos de fórmula general **15** o **20** mediante procedimientos descritos en los siguientes esquemas, los ejemplos o mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (etapa f).

Esquema 1c

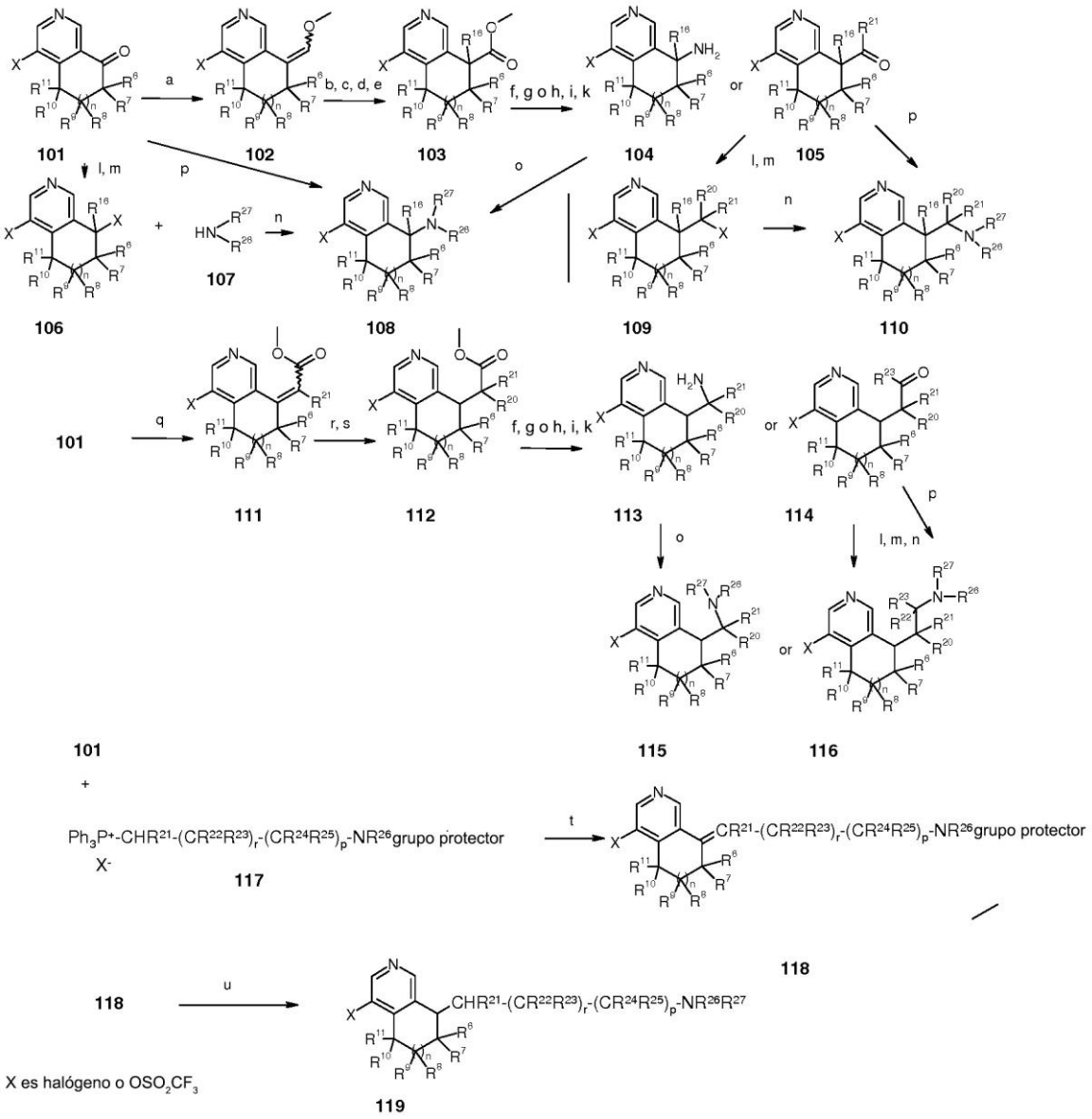


R^{101} y R^{102}, por ejemplo, junto con el átomo de boro al que están unidos, forman



La reacción de *Suzuki* entre los compuestos de éster borónico **21** y los compuestos de 4-halo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5H)-ona **22** (esquema 1c) como se describe en el esquema 1a, etapa c, da los compuestos de cetona cíclica **23** (etapa a). El tratamiento de los compuestos de cetona **23** con los restos amino **24** (en los que R^{27} es arilo sustituido, heteroarilo sustituido, $-S(O)_2R^{31}$, $-S(O)_2OR^{31}$, $-S(O)_2NR^{31}R^{32}$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$ o $-C(O)NR^{31}R^{32}$) en un disolvente como, por ejemplo, tolueno, trifluorotolueno y un ácido fuerte como, por ejemplo, ácido trifluorometanosulfónico a temperaturas alrededor de 100 °C da los compuestos de enamino **25** (etapa b).

Esquema 2a



Los esquemas 2a, 2b, 3a, 3b y 3c describen ejemplos de compuestos que pueden servir como intermedios **110**, **115**, **116**, **119**,**152-157**, **159**, **160**, **204**, **208**, **212**, **255**, **256** o **304** (esquema 1a).

El tratamiento de las cetonas **101** mediante una reacción de *Wittig* usando cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio como reactivo (etapa a), tratamiento posterior del producto de *Wittig* **102** con ácido y oxidación del aldehído formado da los ácidos correspondientes (por ejemplo, usando clorato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio en una mezcla de *terc*-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 de éster adecuados **103** (R^{16} = H) (etapas b, c, d). Dichos compuestos de éster **103** se pueden tratar con una base como LDA o HMDS en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y la temperatura ambiente para dar los compuestos de éster **103** con un sustituyente R^{16} diferente de H (etapa e). Los compuestos de éster **103** se pueden convertir en los compuestos de amino **104** por medio de la formación de las amidas primarias correspondientes (por ejemplo, mediante formación de amidas con amoníaco en un disolvente adecuado como metanol, o mediante saponificación seguida de acoplamiento de amida estándar con amoníaco) seguido de una transposición de *Hofmann*: tratamiento con hidróxido de sodio, y bromo en un disolvente como etanol preferentemente entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo del disolvente (etapas f, g). Entonces, los sustituyentes R^{26} y R^{27} se pueden unir a los compuestos de amino **104** usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, sustituyentes, por ejemplo, como se describe para la conversión de los compuestos **151** en los compuestos **152-157**, **159** (esquema 2b) (etapas o).

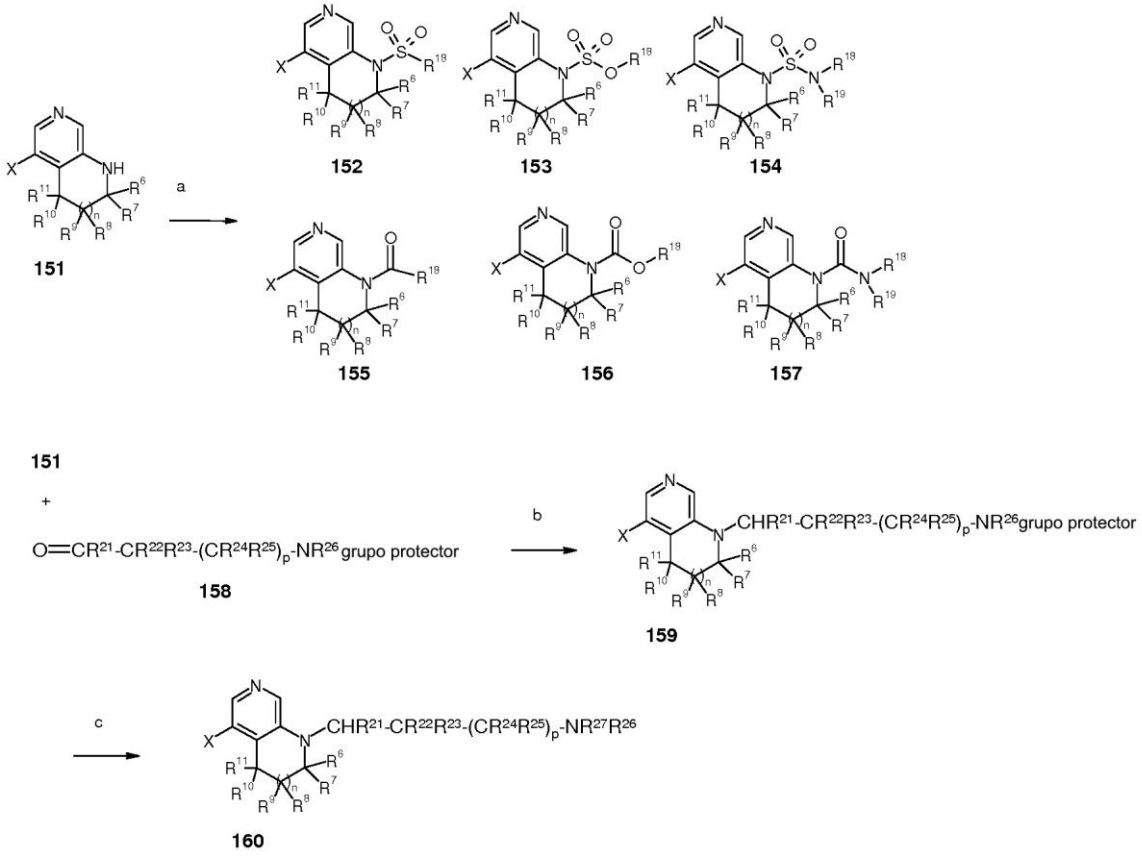
De manera alternativa, los compuestos de éster **103** se pueden convertir en las cetonas **105** por medio de amidas de *Weinreb*: transformación en metoxi-*N*-metil-amidas seguida de reacción con los reactivos de Grignard $R^{21}MgX$ o los reactivos de litio $R^{21}Li$ en disolventes como THF en un intervalo de temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente para dar las cetonas **105** (etapas h, i, k). Las cetonas **101** y **105** pueden reaccionar con un agente reductor de hidruro como borohidruro de sodio (por ejemplo, en metanol alrededor de la temperatura ambiente) o con un reactivo de Grignard $R^{16}MgX$ o $R^{20}MgX$ o con un reactivo de litio $R^{16}Li$ o $R^{20}Li$ en disolventes como THF en un intervalo de temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente para dar compuestos de alcohol secundario o terciario, que se pueden convertir en los haluros, mesilatos o tosilatos correspondientes **106** o **109** mediante procedimientos bien conocidos en la técnica (etapas l, m). Los haluros, mesilatos o tosilatos **106** o **109** reaccionan con los compuestos de amino **107** bien *per se* potencialmente en presencia de una base como base de Hünig o después de la formación de aniones, por ejemplo, con hidruro de sodio en disolventes como *N*,*N*'-dimetilformamida en un intervalo de temperatura entre 0 °C y aproximadamente 100 °C para dar los compuestos de amino sustituidos **108** o **110** (etapa n).

El tratamiento de las cetonas **101** mediante reacciones de *Horner-Emmons* usando, por ejemplo, reactivos como (metoxicarbonil)metilfosfonato de dimetilo, opcionalmente con un sustituyente R^{21} 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 dar los ésteres insaturados **111** (etapa q). La reducción del doble enlace en 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 la temperatura ambiente y da lugar a los compuestos de éster **112** (R^{20}=H) (etapa r). El tratamiento de los compuestos de éster **112** (R^{20}=H) con una base como LDA o HMDS en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de uno o secuencialmente dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo diferentes, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y la temperatura ambiente, da los compuestos de éster **112** (R^{20} *distinto de* H) (etapa s). La formación de amidas y la degradación de *Hofmann* o formación de cetonas por medio de amidas de *Weinreb* seguido de transformaciones posteriores análogas como se describe anteriormente da los compuestos **113**, **114**, **115** y **116**.

Opcionalmente, los procedimientos de aminación reductora adecuados pueden convertir los aldehídos o cetonas **101**, **105** o **114** en los compuestos **108**, **110** o **116** (R^{16}=H, R^{20}=H, R^{22}=H), por ejemplo, mediante tratamiento con aminas adecuadas, por ejemplo, NH_4OAc o de fórmula $HNR^{26}R^{27}$, y $NaBH(OAc)_3$ en un procedimiento de una etapa en un disolvente como metanol preferentemente alrededor de la temperatura ambiente, o entre la temperatura ambiente y reflujo, o en un procedimiento de dos etapas mediante un primer tratamiento con aminas adecuadas, por ejemplo, amoníaco en metanol, e isopropóxido de titanio (IV) en disolventes como metanol o tolueno preferentemente a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de los disolventes seguido de reacción con $NaBH_4$ preferentemente entre 0 °C y la temperatura ambiente (etapa p).

Los compuestos **101** pueden reaccionar con las sales de fosfonio adecuadas **117** en una reacción de *Wittig* para dar las olefinas **118**. La hidrogenación del doble enlace y la eliminación del grupo protector seguida de introducción de los sustituyentes R^{27} da los compuestos **119** (etapas t, u).

Esquema 2b

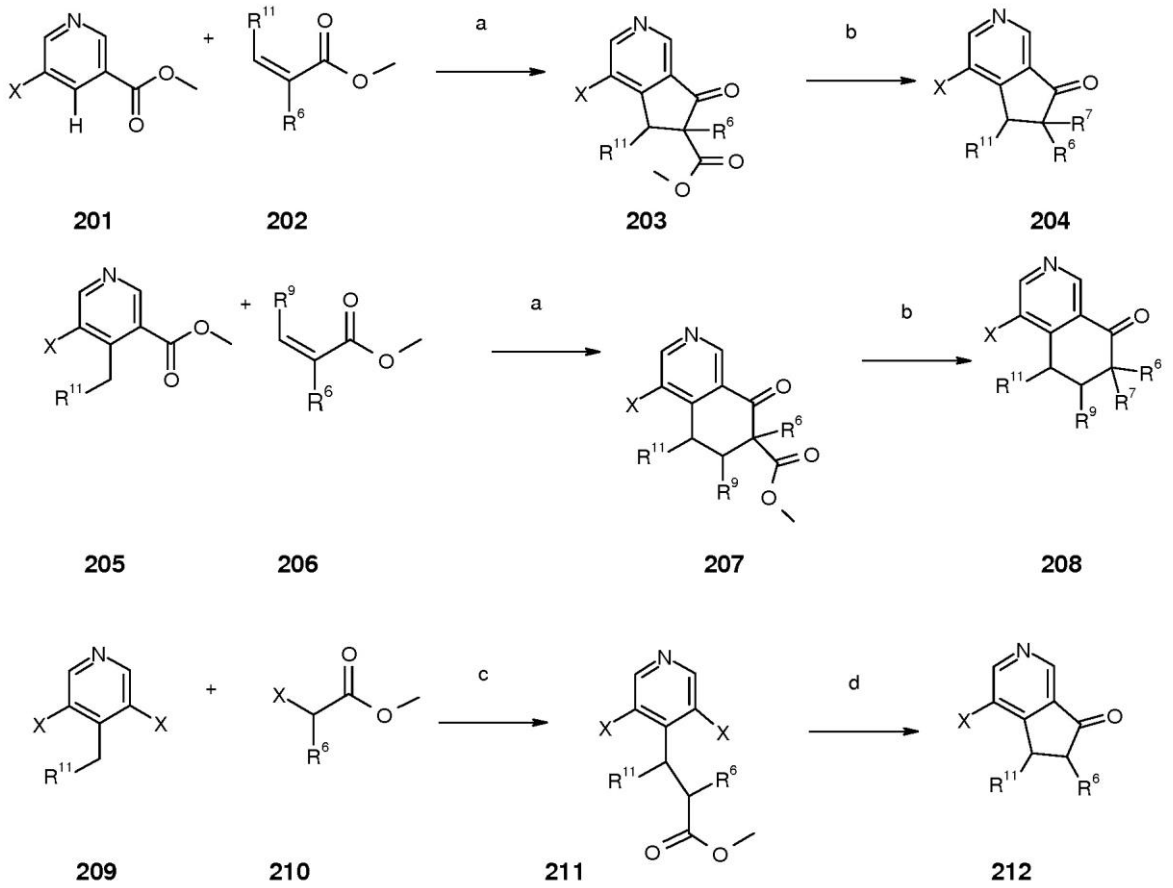


X es halógeno o OSO_2CF_3

Los compuestos **151** reaccionan con cloruros de ácido carboxílico $ClC(O)R^{18}$, cloroformiatos $ClC(O)OR^{18}$, isocianatos $O=C=NR^{18}$, cloruros de carbamoilo $ClC(O)NR^{18}R^{19}$, cloruros de sulfonilo $-S(O)_2R^{18}$, así como con $ClS(O)_2OR^{18}$ y $ClS(O)_2NR^{18}R^{19}$ para dar los compuestos de acilo o sulfonilo correspondientes **152**, **153**, **154**, **155**, **156** y **157** en presencia de una base como trietilamina o base de Hünig (*N*-etildiisopropilamina) en disolventes como THF, *N*,*N*-dimetilformamida, piridina y opcionalmente un catalizador como DMAP (4-dimetilaminopiridina) en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 0 °C y la temperatura de reflujo de los disolventes (etapa a). De manera alternativa, los compuestos de amida **155** se pueden formar mediante reacciones de acoplamiento de amida entre los compuestos **151** y los ácidos $HOC(O)R^{18}$ usando procedimientos de acoplamiento bien conocidos como, por ejemplo, usando EDCI (clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de HOBT (1-hidroxibenzotriazol) o DMAP (4-dimetilaminopiridina) y una base como base de Hünig (*N*-etildiisopropilamina) en disolventes como *N*,*N*-dimetilformamida preferentemente entre 0 °C y la temperatura ambiente o mediante el uso de HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio), trietilamina, en *N*,*N*-dimetilformamida preferentemente entre 0 °C y la temperatura ambiente (etapa a).

Los procedimientos de aminación reductora adecuados convierten los compuestos de amino **151** y los aldehídos o cetonas **158** en los compuestos **159**, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente reductor, tal como el complejo piridina-BH_3, $NaBH(OAc)_3$ o $NaCNBH_3$ en condiciones ácidas (por ejemplo, ácido acético, ácido fórmico), usando un ácido de Lewis (por ejemplo, $Ti(iPrO)_4$, $ZnCl_2$) o en condiciones tamponadas, por ejemplo, en presencia de ácido acético y una amina terciaria como *N*-etil-diisopropilamina o trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano (DCM), dicloroetano, etanol o isopropanol (o mezclas de los mismos) a temperatura ambiente o elevadas usando calentamiento convencional o calentamiento mediante radiación por microondas (etapa b). La eliminación del grupo protector en los compuestos **159** seguida de introducción de los sustituyentes R^{27} da los compuestos **160** (etapas b, c).

Esquema 3a

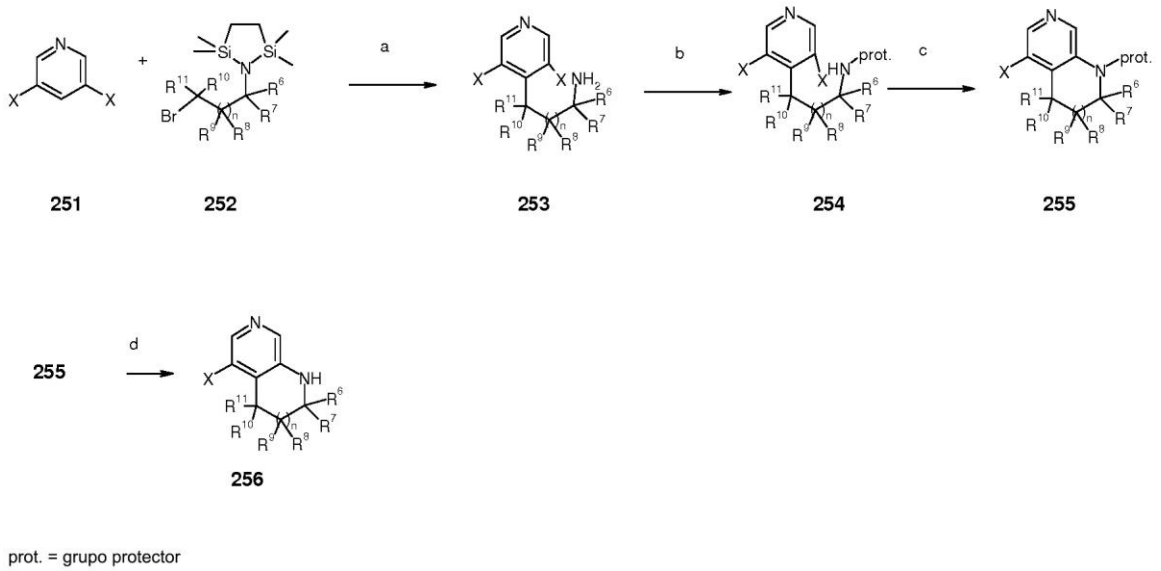


X es halógeno o OSO_2CF_3

Los compuestos de ácido 5-halo-nicotínico **201** o **205** (esquema 3a) reaccionan con los compuestos de éster del ácido acrílico **202** o **206** después de la desprotonación con una base como LDA o LiHMDS en disolventes como THF preferentemente alrededor de -78 °C, para dar los compuestos de beta-cetoéster cíclico **203** y **207** (etapa a). Los compuestos de éster **203** o **207** con R^6 = H se pueden tratar con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo, o, por ejemplo, una *N*-halobencenosulfonamida, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y la temperatura ambiente, para dar los compuestos de éster **203** o **207** con un sustituyente R^6 diferente de H. El tratamiento de los compuestos de beta-cetoéster **203** o **207** con ácido acuoso preferentemente a reflujo induce la hidrólisis del éster y la descarboxilación posterior, proporcionando las cetonas **204** y **208** (etapa b). Las cetonas **204** y **208** con R^6 = H y/o R^7 = H se pueden tratar con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DMF, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de uno o posteriormente dos haluros, mesilatos o tosilatos de alquilo o cicloalquilo diferentes, o, por ejemplo, *N*-halobencenosulfonamidas, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y la temperatura ambiente, para dar las cetonas **204** y **208** con al menos uno de los sustituyentes R^6 o R^7 diferente de H. Opcionalmente, las cetonas **204** y **208** se pueden convertir en las iminas correspondientes (por ejemplo, con *N*-butilamina usando un catalizador como ácido toluenosulfónico o p-toluenosulfonato de piridinio en un disolvente como etanol preferentemente a reflujo); dichas iminas con R^7 = H se pueden hacer reaccionar, porejemplo, 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 tamices moleculares preferentemente a temperatura ambiente para dar iminas con sustituyentes fluoro, y, después de la hidrólisis de la imina (por ejemplo, con ácido clorhídrico en acetonitrilo), las cetonas **204** y **208** con R^7 = F. El tratamiento de los compuestos de dihalopiridina **209** con una base como LDA o LiHMDS en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-

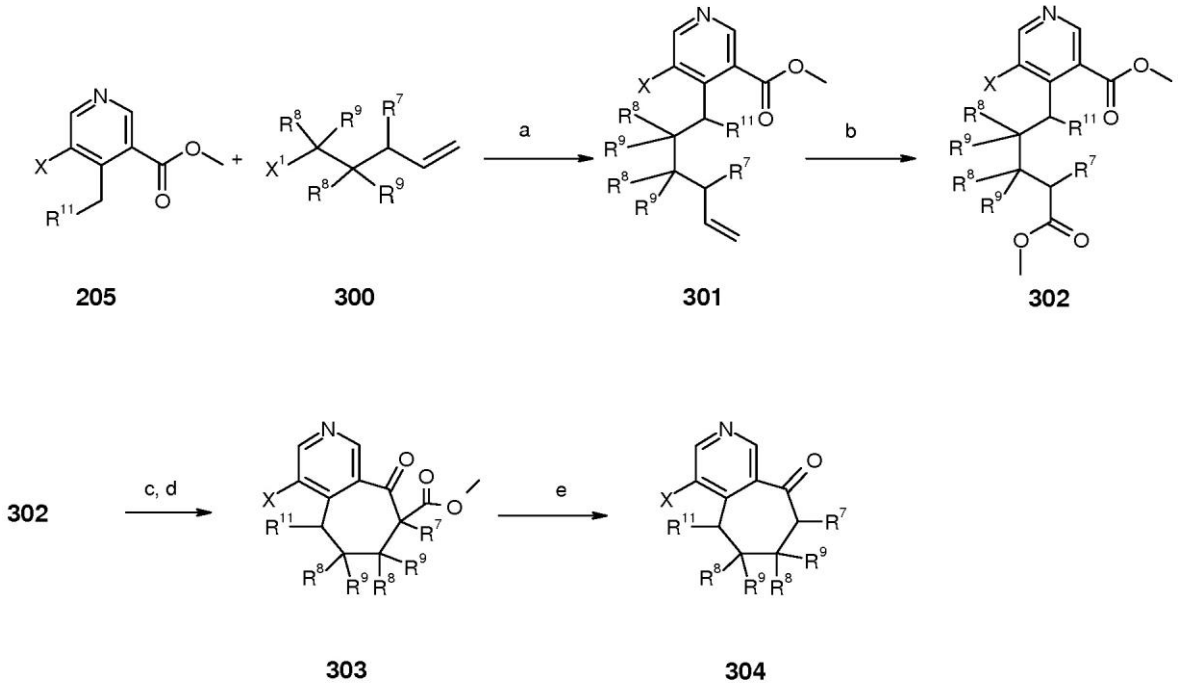
dimetoxietano, seguido de adicción de un derivado de ácido haloacético **210**, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y la temperatura ambiente, da los compuestos de éster enlazados a piridina **211** (etapa c). La ciclación de los compuestos **211** a los compuestos **212** se puede realizar mediante reacción, por ejemplo, con *n*-butillitio en disolventes como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano preferentemente realizada entre -78 °C y la temperatura ambiente (etapa d).

Esquema 3b



Los compuestos de dihalopiridina **251** (esquema 3b) reaccionan con reactivos de bromo-tetrametil-azadisilolidina **252** después de la desprotonación con diisopropilamida de litio en disolventes como tetrahidrofurano entre -78 °C y 0 °C para dar las piridinas sustituidas con aminoalquilo **253** (etapa a). Después de la unión de un grupo protector a los compuestos **253** (por ejemplo, introduciendo un grupo protector BOC o SES mediante reacción con BOC_2O o cloruro de 2-trimetilsilanil-etanosulfonilo, trietilamina, DMF alrededor y a 0 °C), el tratamiento de los compuestos de piridina aminoprotegidos **254** con una base como carbonato de potasio, en un disolvente como tolueno, y en presencia de un catalizador como *tetraquis*-(trifenilfosfina)-paladio a temperaturas alrededor de 100 °C da los compuestos bicíclicos **255**, con todavía un grupo protector (etapa b, c). Entonces, la eliminación del BOC estándar o uso de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado, acetonitrilo preferentemente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del acetonitrilo, da los compuestos bicíclicos **256** (etapa d).

Esquema 3c

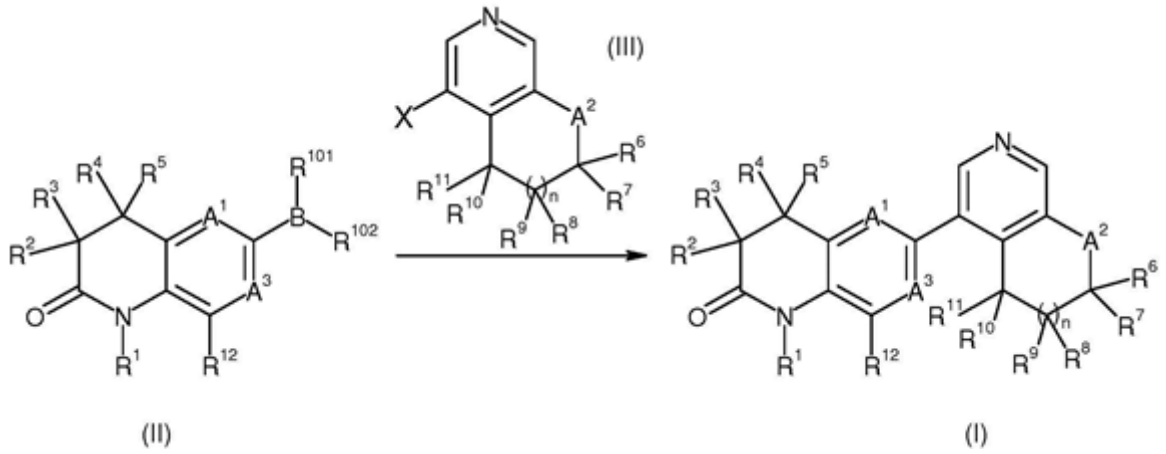


X es halógeno o $OSOCF_3$

X^1 es halógeno, mesilato o tosilato

Los compuestos de ácido 5-halo-nicotínico **205** (esquema 3c) reaccionan con los compuestos de alqueno **300** después de la desprotonación con una base como LDA o LiHMDS en disolventes como THF preferentemente alrededor de -78 °C, para dar los alquenos **301** (etapa a). Los compuestos de diéster **302** se pueden sintetizar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante ozonólisis de alquenos **301** en presencia de NaOH metanólico para dar los compuestos **302** (etapa b), que se pueden ciclar usando las condiciones de condensación de Dieckmann para dar los compuestos de beta-cetoéster **303** (etapa c). El tratamiento de los compuestos de beta-cetoéster **303** con ácido acuoso preferentemente a temperatura de reflujo induce la hidrólisis del éster y la descarboxilación posterior proporcionando las cetonas **304** (etapa e). Los compuestos de éster **303** se pueden tratar con una base como NaH, LDA o LiHMDS en disolventes como DML, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano, seguido de adición de un haluro, mesilato o tosilato de alquilo o cicloalquilo, o, por ejemplo, una *N*-halobencenosulfonamida, una reacción realizada preferentemente entre -78 °C y la temperatura ambiente, para dar los compuestos de éster **303** con un sustituyente R^7 diferente de H (etapa d). Las hidrólisis y la descarboxilación como se describe anteriormente da las cetonas **304** (etapa e).

Un modo de realización de la presente invención es también 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 las que A^1, A^2, A^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} y n son como se define anteriormente y en las que X es halógeno o triflato, R^{101} y R^{102} son alquilo, cicloalquilo, o junto con el átomo de boro al que están unidos, forman juntos un borolanilo.

En particular, en presencia de catalizadores, tales como *tri*-o-tolilfosfina/acetato de paladio (II), *tetraquis*-(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, carbonato de sodio o potasio acuoso o no acuoso, en un disolvente, tal como dimetilsulfóxido, tolueno, etanol, dioxano, tetrahidrofurano o *N*,*N*-dimetilformamida, y en una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, en un intervalo de temperatura particularmente entre la temperatura ambiente y aproximadamente 130 °C.

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

Un objetivo de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Asimismo, un objetivo 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.

Asimismo, un objetivo 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, en la que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

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

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de fibrosis renal o cardíaca.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de nefropatía diabética, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de fibrosis renal o cardíaca, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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

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

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

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

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 insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo 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 nefropatía diabética.

Otro 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 fibrosis renal o cardíaca.

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 insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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 nefropatía diabética, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

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 fibrosis renal o cardíaca, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. 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 insuficiencia 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 insuficiencia cardíaca congestiva.

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 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 de hiperaldosteronismo primario.

La presente invención se refiere también 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 insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

La presente invención se refiere también 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 nefropatía diabética.

La presente invención se refiere también 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 fibrosis renal o cardíaca.

La presente invención se refiere también 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 insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención se refiere también 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 nefropatía diabética, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención se refiere también 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 fibrosis renal o cardíaca, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Un modo de realización 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 insuficiencia renal crónica.

Un modo de realización 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 insuficiencia cardíaca congestiva.

Un modo de realización 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 hipertensión.

Un modo de realización 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 hiperaldosteronismo primario.

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo 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.

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

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

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo 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, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de nefropatía diabética, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de fibrosis renal o cardíaca, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia 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.

Se divulga también un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de 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.

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

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

Un modo de realización de la presente invención es también un compuesto de 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 se identificó el uso de la línea celular G-402 como célula huésped para expresar ectópicamente (de manera transitoria o estable) enzimas de la familia de CYP11. Específicamente, se desarrollaron células G-402 estables que expresaban ectópicamente actividad enzimática de CYP11B1 humana, CYP11B2 humana, CYP11A1 humana, CYP11B1 de macaco de Java o CYP11B2 de macaco de Java. De manera importante, la línea celular identificada G-402 expresa cofactores (adrenodoxina y adrenodoxina reductasa) importantes para la actividad de la familia de CYP11 y no se detectó actividad enzimática pertinente de la familia de CYP11 (en comparación con las células H295R) en estas células. Por lo tanto, la línea celular G-402 es adecuada de manera única como célula huésped para la expresión ectópica de enzimas de la familia de 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 bien CYP11B2 humana/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 entonces se seleccionan por expresar los marcadores de resistencia dados. Entonces, se seleccionan clones celulares individuales y se evalúan por presentar la actividad enzimática deseada usando 11-desoxicorticosterona (Cyp11B2) o 11-desoxicortisol (Cyp11B1) como sustrato.

Se establecieron las células G-402 que expresaban construcciones de CYP11 como se describe anteriormente y se mantuvieron en medio de McCoy 5a modificado, n.º de catálogo de ATCC 30-2007, que contenía FCS al 10 % y 400 µg/ml de G418 (Geneticin) a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO_2/95 % de aire. Los ensayos enzimáticos celulares se realizaron en medio DMEM/F12 que contenía un FCS al 2,5 % tratado con carbón y una concentración apropiada de sustrato (0,3-10 uM de 11-desoxicorticosterona, 11-desoxicortisol o corticosterona). Para someter a ensayo la actividad enzimática, se sembraron las células en placas de 96 pocillos y se incubaron durante 16 h. Entonces, se transfiere una alícuota del sobrenadante y se analiza para determinar la concentración del producto esperado (aldosterona para CYP11B2, cortisol para CYP11B1). Se pueden determinar las concentraciones de estos esteroides usando ensayos de HTRF de CisBio, que analizan aldosterona o bien cortisol.

Se puede usar la inhibición de la liberación de esteroides producidos como una medida de la inhibición enzimática respectiva por los compuestos de prueba añadidos durante el ensayo enzimático celular. Se calcula la inhibición dependiente de la dosis de la actividad enzimática por un compuesto por medio de la representación de las concentraciones de inhibidor añadidas (ejes de las X) frente al nivel de esteroide/producto medido (ejes de las Y). Entonces se calcula la inhibición ajustando la siguiente función sigmoidal de 4 parámetros (modelo de Morgan-Mercer-Flodin (MMF)) a los puntos de datos brutos usando el procedimiento de los mínimos cuadrados:

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

en la que A es el valor y máximo, B es el factor CE_{50} determinado usando XLFit, C es el valor y mínimo y D es el valor de la pendiente.

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 se inhibe completamente.

Se sometieron a prueba los valores de CE_{50} para los compuestos reivindicados en el presente documento con el sistema de ensayo basado en G402 descrito. Se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B2 en presencia

de desoxicorticosterona 1 μM y cantidades variables de inhibidores; se sometió a prueba la actividad enzimática de Cyp11B1 en presencia de desoxicortisol 1 μM y cantidades variables de inhibidores.

Ejemplo	CE_{50} para CYP11B2 humana μM	CE_{50} para CYP11B1 humana μM
1	0,030	2,37
2	1,020	12,12
3	0,014	0,98
3-1	0,014	0,98
4	0,097	4,92
5	1,287	11,85
6	0,048	1,75
7	0,012	1,11
9	0,013	0,57
10	0,059	4,17
11	0,023	0,42
12	0,004	1,88
13	0,014	1,81
14	0,011	0,21
15	0,0773	0,5738
16	0,0308	1,0524
17	0,0316	0,8851
18	0,0279	1,4893
19	0,493	13,2014
20	0,8234	25,4873
21	0,028	0,5979
22	0,0102	1,2012
23	1,3779	
24	0,0038	0,4663
25	0,0334	2,9822
26	4,5516	
27	0,0112	1,8854
28	0,0749	6,8159
29	1,7916	42,551
30	0,03	3,683
31	1,0353	14,4935
32	0,0782	4,2438
33	0,0798	11,5797
34	0,3859	34,7195
35	1,7737	

Ejemplo	CE_{50} para CYP11B2 humana μM	CE_{50} para CYP11B1 humana μM
36	0,2388	20,7493
37	0,1993	13,4626
38	0,422	15,9147
39	0,1303	
40	0,1255	
41	0,0166	3,5316
42	0,0145	0,5236
43	0,4522	32,0002
44	0,5288	2,0486
45	0,0549	2,6176
46	0,4666	19,3261
47	1,824	
48	0,0261	2,8786
49	0,0442	3,9499
50	4,3249	
51	1,4652	32,2976
52	0,0258	1,5939
53	0,122	3,568
54	0,0388	2,3897
55	0,1575	2,7561
56	2,7774	14,9483
57	0,8836	20,3224
58	0,0446	7,6039
59	3,2948	
60	0,0088	1,1736
61	0,0056	0,4499
62	0,0053	0,5585
63	0,0048	1,1942
64	0,0462	2,3598
65	0,017	1,9268
66	0,0355	0,3188
67	0,0047	0,2061
68	0,0774	1,6223
69	0,002	0,0541
70	0,0157	7,1735

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

Se pueden usar los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables como medicamentos (por

ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizaciones nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración se puede efectuar también por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

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 pueden 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.

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

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

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 hidrogenados, ceras, grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc.

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

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería ser apropiada una dosificación 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, de aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Sin embargo, quedará claro que se puede sobrepasar el límite superior proporcionado en el presente documento cuando se demuestre que está indicado.

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

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento son inhibidores de CYP11B2. Los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables en el presente documento presentan también una inhibición variable de CYP11B1. Se pueden usar estos compuestos para la inhibición de CYP11B2 en combinación con la inhibición variable de CYP11B1. Dichos compuestos se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de afecciones que presentan una producción/niveles excesivos de cortisol o niveles excesivos tanto de cortisol como de aldosterona (por ejemplo, síndrome de Cushing, enfermos con traumatismo por quemaduras, depresión, trastornos por estrés postraumático, estrés crónico, adenomas corticotropos, enfermedad de Cushing).

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

Las afecciones cardiovasculares incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria, arritmia, fibrilación auricular, lesiones cardíacas, fracción de expulsión disminuida, disfunción cardíaca diastólica y sistólica, necrosis fibrinoide de las arterias coronarias, fibrosis cardíaca, miocardiopatía hipertrófica, distensibilidad arterial deteriorada, llenado diastólico deteriorado, isquemia, hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y vascular, infarto de miocardio, lesiones necróticas miocárdicas, arritmias cardíacas, prevención de muerte súbita de origen cardíaco, reestenosis, accidente cerebrovascular, daño vascular.

Las afecciones renales incluyen insuficiencia renal aguda y crónica, nefropatía, enfermedad renal terminal, nefropatía diabética, aclaramiento de creatinina disminuido, filtración glomerular disminuida, expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hipercelularidad significativa, trombosis focal de capilares glomerulares, necrosis

fibrinoide global, glomeruloesclerosis, lesiones isquémicas, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, oligoalbuminuria, proteinuria, flujo sanguíneo renal reducido, arteriopatía renal, hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semilunas).

Las afecciones renales incluyen también glomerulonefritis (tal como glomerulonefritis proliferativa difusa, proliferativa focal, proliferativa mesangial, membranoproliferativa, membranosa de cambios mínimos), nefritis lúpica, alteraciones no immunitarias en la membrana basal (tales como el síndrome de Alport), fibrosis renal y glomeruloesclerosis (tal como glomeruloesclerosis segmentaria y focal y global o nodular).

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

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

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

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 tisular periférico, congestión hepática, ascitis hepática, congestión esplénica, congestión respiratoria o pulmonar y similares.

Las insulinopatías incluyen, pero no se limitan a, resistencia a la insulina, diabetes sacarina de tipo I, diabetes sacarina de tipo II, sensibilidad a la glucosa, estado prediabético, prediabetes, síndrome metabólico y similares.

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

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

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

En un modo de realización particular, la afección cardiovascular es hipertensión resistente al tratamiento.

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

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

En otro modo de realización, la afección cardiovascular es insuficiencia cardíaca congestiva, más particularmente en enfermos con fracción de expulsión ventricular izquierda conservada.

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

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

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

En otro modo de realización, la afección renal es glomerulonefritis autoimmunitaria.

En otro modo de realización, la insuficiencia renal crónica es nefropatía diabética.

En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis renal o cardíaca.

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

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

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

La invención se ilustra a continuación en el presente documento mediante ejemplos, que no tienen carácter limitante.

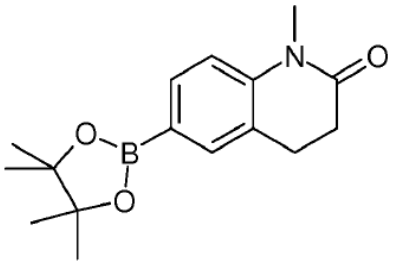
En caso de que los ejemplos preparativos se obtengan como una mezcla de enantiómeros, se pueden separar los enantiómeros puros mediante procedimientos descritos en el presente documento o mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

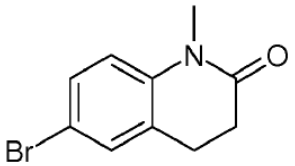
Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en argón si no se especifica de otro modo.

Intermedio A-1

1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

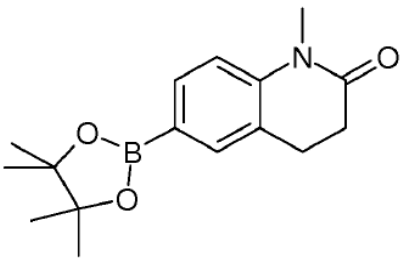


[A] 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A una solución de 6-bromo-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (5 g, 22,1 mmol) en DMF (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones *terc*-butóxido de potasio (4,96 g, 44,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. Entonces, se añadió yoduro de metilo (4,08 g, 28,8 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante la noche. Se añadió más MeI (1,25 g, 8,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C hasta la finalización de la reacción. La mezcla se diluyó con EtOAc, se vertió en 100 ml de HCl 1 M y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 30 % para dar el compuesto del título (4,23 g, 80 %) como un sólido blanquecino. EM: 240,0, 242,1 ($M+H^+$).

[B] 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

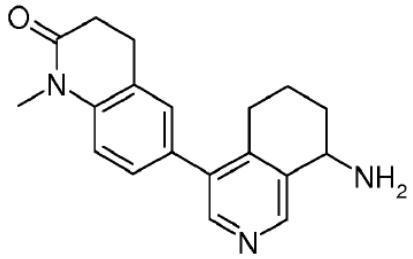


Se cargó un matraz con 6-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (3 g, 12,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-*bi*(1,3,2-dioxaborolano) (3,81 g, 15,0 mmol), acetato de potasio (3,68 g, 37,5 mmol) y dioxano (48 ml). La mezcla

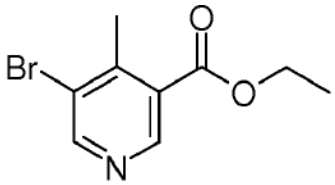
se purgó con Ar, entonces, se añadió complejo de dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) y diclorometano (1:1) [aducto $PdCl_2$(DPPF)-CH_2Cl_2] (457 mg, 0,625 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 150 ml). El filtrado resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 40 % para dar el compuesto del título (2,63 g, 73 %) como un sólido blanquecino. EM: 288,0 ($M+H^+$).

Intermedio A-2

(rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona

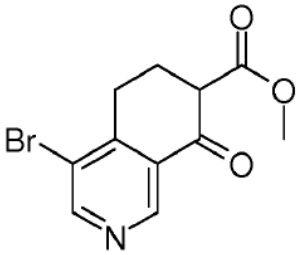


[A] 5-bromo-4-metilnicotinato de etilo



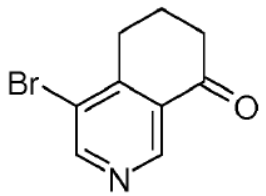
A una suspensión marrón claro agitada de ácido 5-bromo-4-metilnicotínico (10,00 g, 46,3 mmol) y etanol (2,35 g, 2,97 ml, 50,9 mmol) en CH_2Cl_2 (231 ml) a 0 °C en argón se le añadió EDCI (10,9 g, 55,5 mmol) y DMAP (566 mg, 4,63 mmol), se continuó la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la TA. La mezcla de reacción se vertió sobre solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de KH_2PO_4 ac. al 10 %, $NaHCO_3$ ac. sat. y con NaCl ac. sat. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título (9,49 g, 84 %) como un sólido marrón. EM: 244,0 ($M+H^+$, 1Br).

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



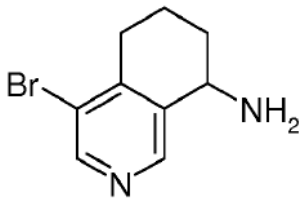
Se añadió 5-bromo-4-metilnicotinato de etilo (7,04 g, 28,8 mmol) en THF (28,8 ml) durante un periodo de 20 min a una solución de LDA (31,7 mmol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (4,52 ml, 31,7 mmol) y *n*-butillitio (19,8 ml, 31,7 mmol, 1,6 M en hexano) en THF (144 ml)] a -78 ºC. La solución rojo oscuro resultante se agitó durante 20 min y, entonces, se añadió acrilato de metilo (6,5 ml, 72,1 mmol) en THF (28,8 ml) durante 15 min. La reacción se agitó durante 1,5 h adicionales, entonces, se añadió AcOH ac. al 10 % (57,8 ml, 101 mmol) (pH 4-5) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase a temperatura ambiente. Después de la evaporación, el residuo se repartió entre $NaHCO_3$ ac. sat y EtOAc y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (7,80 g, 95 % con una pureza de un 70 %, con un 30 % de material de partida) como un sólido marrón. EM: 280,0 ($M+H^+$, 1Br).

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



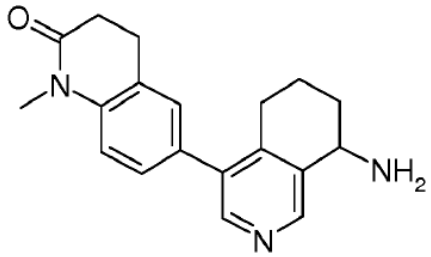
El 4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo bruto (7,79 g, 27,4 mmol) se disolvió (una pequeña cantidad de material no disuelto) en HCl ac. 6 M (84,1 ml, 505 mmol) y se calentó a reflujo durante 2,5 h (solución marrón oscuro, sin MP visible en TLC). La solución ácida se concentró a vacío, se suspendió en agua (aproximadamente 25 ml), se enfrió en hielo y se basificó con KOH 6,0 M. La solución acuosa se lavó con Et_2O (2 x) y CH_2Cl_2 (3 x), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar, después de secado a alto vacío, el compuesto del título (4,30 g, 69 %) como un sólido marrón. EM: 226,0 ($M+H^+$, 1Br).

[D] (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina



Se agitaron 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), a TA durante 5 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió $NaBH_4$ (1,21 g, 31,9 mmol) en porciones durante 10 min; la mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h adicionales. La reacción se desactivó vertiéndola en hidróxido de amonio ac. (25 %), el precipitado se filtró y 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), entonces, se trataron con hidróxido de sodio acuoso (2 M) para dar un pH 10-12 y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (4,11 g, 85 %) como un sólido marrón. EM: 225 (M^+-H, 1Br).

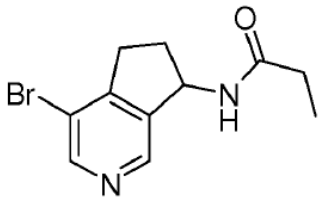
[E] (rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



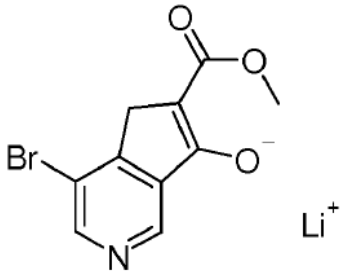
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se disolvieron (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (745 mg, 3,28 mmol) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-1) (1,13 g, 3,94 mmol) en etanol (60 ml) para dar una solución marrón claro. Se añadió Na_2CO_3 (382 mg, 3,61 mmol), disuelto en agua (10 ml), seguido de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (114 mg, 98,4 μmol) después de la evacuación y el reemplazo 5 veces con argón. Entonces, la solución se calentó 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 Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron a presión reducida para dar 1,39 g de espuma marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (50 g de SiO_2, cartucho Telos, CH_2Cl_2/MeOH (al 3, 5, 7,5, 10 y 15 %)) y se precipitó a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano para dar el compuesto del título (690 mg, 68 %) como una espuma marrón claro. EM: 308,2 ($M+H^+$).

Intermedio A-3

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

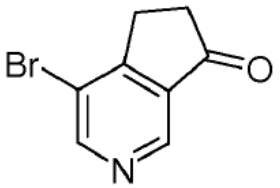


[A] 4-bromo-6-(metoxicarbonil)-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-olato de litio



Se añadió 5-bromonicotinato de etilo (5 g, 21,7 mmol) en THF (22 ml) durante un periodo de 20 min a una solución de LDA (23,9 mmol) [generada a partir de *N,N*-diisopropilamina (3,41 ml, 23,9 mmol) y *n*-butillitio (14,9 ml, 23,9 mmol, 1,6 M en hexano) en THF (95 ml)] a -78 °C. La solución rojo oscuro resultante se agitó durante 30 min y, entonces, se añadió acrilato de metilo (4,9 ml, 54,3 mmol) en THF (22 ml) durante 15 min. La reacción se agitó durante 1,5 h adicionales, entonces, se añadió AcOH ac. al 10 % (43,5 ml, 76,1 mmol) (dando un pH 4-5) y se dejó que la reacción se calentase a temperatura ambiente. La evaporación a presión reducida proporcionó el compuesto del título (con una pureza de un 50 %, determinada mediante RMN de ^{1}H) como un sólido amorfo verde oscuro. EM: 270,0 ($M+H^+$, 1Br).

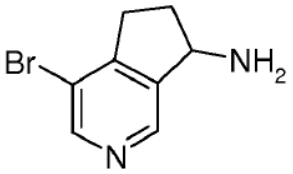
[B] 4-bromo-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7(6*H*)-ona



El 4-bromo-6-(metoxicarbonil)-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-olato de sodio 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 Et_2O, se basificó con KOH ac. 6 M (para dar un pH ~ 9) y se extrajo con Et_2O (2 x). Se obtuvieron las fases de Et_2O, se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO_2, i-PrOH (al 1 %)/CH_2Cl_2) para proporcionar, después de su trituración con una pequeña cantidad de Et_2O, el compuesto del título (0,69 g, 16 % en 2 etapas) como un sólido rosa. EM: 212,0 ($M+H^+$, 1Br).

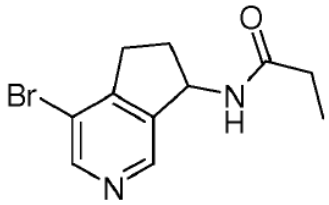
[C] (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-amina



Se agitaron 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, 2 M en MeOH (11,9 ml, 23,8 mmol), a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió $NaBH_4$ (270 mg, 7,14 mmol) en tres porciones durante 20 min; la mezcla resultante se agitó a TA durante 1,5 h adicionales. La reacción se desactivó vertiéndola en hidróxido de amonio (25 %) (24,8 ml, pH 9-10), el

precipitado se filtró y 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), entonces, se trataron con hidróxido de sodio ac. (2 M) para dar un pH de 10-12 y se extrajeron con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (530 mg, rendimiento de un 52 % con una pureza de un 70 %, determinada mediante RMN de ^1H) como un sólido amorfo verde oscuro. EM: 226,0 ($M+H^+$, 1Br).

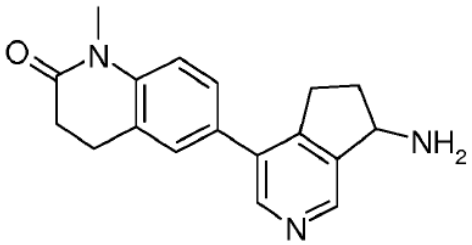
[D] (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida



A una solución negra agitada de (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-amina (213 mg, 1 mmol) y ácido propiónico (82,1 μl, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) a 0 °C se añadió EDCI (230 mg, 1,2 mmol), se continuó la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la TA. La mezcla de reacción se vertió sobre solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de KH_2PO_4 ac. al 10 %, $NaHCO_3$ sat. y con NaCl ac. sat., las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, evaporaron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (75 g de SiO_2, cartucho Telos, DCM/MeOH (al 2 %)) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 39 %) como un sólido gris oscuro. EM: 226,0 ($M+H^+$, 1Br).

Intermedio A-4

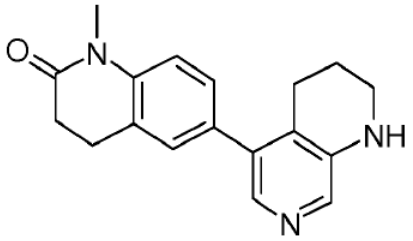
(rac)-6-(7-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se disolvieron (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-amina (intermedio A-3[C]) (107 mg, 500 μmol) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-1) (172 mg, 600 μmol) en EtOH (9 ml) para dar una solución marrón. Se añadió Na_2CO_3 (58,3 mg, 550 μmol), disuelto en agua (1,5 ml) seguido de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (17,3 mg, 15,0 μmol) después de la evacuación y el reemplazo 5 veces con argón. Entonces, la suspensión se calentó a 85 °C durante la noche. Se añadió una solución ac. de NaCl al 10 % a TA, y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron de nuevo con solución ac. de NaCl al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, evaporaron y purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (50 g de SiO_2, cartucho Telos, CH_2Cl_2/MeOH (al 2 %)) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 14%) como un polvo verde oscuro. EM: 294,2 ($M+H^+$).

Intermedio A-5

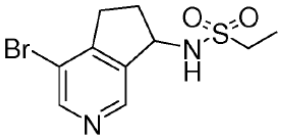
1-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



Se cargó un frasco de microondas con clorhidrato de 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina (0,1 g, 0,401 mmol), 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1, 0,127 g, 0,441 mmol) y DMF (2,5 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón. Entonces, se añadieron cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (0,028 g, 0,040 mmol), seguido de una solución acuosa de Na_2CO_3 1 N (1,6 ml, 1,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). El filtrado resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 % para dar el compuesto del título (0,085 g, 72 %) como un sólido blanco. EM: 294,2 ($M+H^+$).

Intermedio A-6

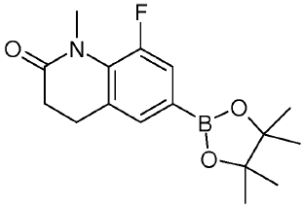
(rac)-N-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida



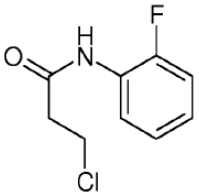
En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 4, (rac)-4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-amina (intermedio A-3 [C]) y cloruro de etanosulfonilo dieron el compuesto del título como un sólido gris con un rendimiento de un 94 %. EM: 304,99 ($M+H^+$, 1Br).

Intermedio A-7

8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

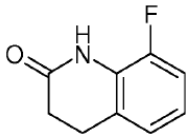


[A] 3-cloro-*N*-(2-fluoro-fenil)-propionamida



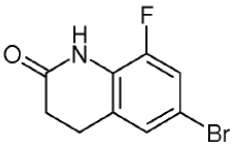
A una solución de 2-fluoroanilina (6,67 g, 60 mmol) y piridina (5,21 g, 66 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (8,38 g, 66 mmol) a 15 °C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se lavó con agua y, entonces, ácido clorhídrico ac. 2 N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (10,9 g, rendimiento de un 90 %) como un aceite. EM: 202,1 $(M+H)^+$.

[B] 8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



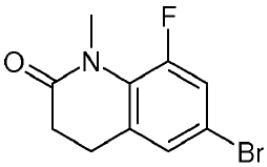
Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética con 3-cloro-*N*-(2-fluoro-fenil)-propionamida (5,33 g, 26,5 mmol) y cloruro de aluminio (5,30 g, 39,7 mmol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 160 °C durante 1,5 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera secuencialmente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío. Entonces, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento de un 70 %) como un sólido. EM: 166,0 $(M+H)^+$.

[C] 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



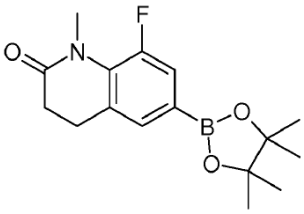
Se añadió gota a gota NBS (0,62 g, 3,5 mmol) disuelta en DMF (5 ml) a una solución de 8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,52 g, 3,2 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h antes de que se tratase con agua. Se obtuvo el sólido precipitado a través de filtración, se lavó con éter, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, rendimiento de un 85 %) como un sólido blanco. EM: 244,1 $(M+H)^+$.

[D] 6-bromo-8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Una solución de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,21 g, 0,86 mmol) en DMF (2 ml) se trató con *terc*-butóxido de potasio (0,19 g, 1,72 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de que se añadiese yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmol). Después de la agitación durante 2 h, la mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera secuencialmente y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la eliminación de los disolventes a presión reducida, se obtuvo el producto bruto (0,18 g, rendimiento de un 80 %) como un sólido blanco. EM: 258,0 $(M+H)^+$.

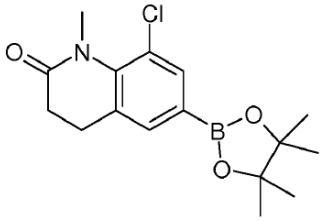
[E] 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



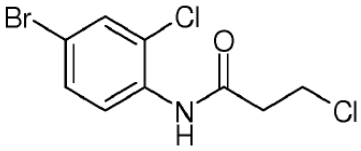
Una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,18 g, 0,36 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (0,25 g, 1,05 mmol), 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) (28,6 mg, 0,035 mmol) y acetato de potasio (0,21 g, 2,1 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 3 h. Después de su dilución con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el producto del título (0,15 g, rendimiento de un 70 %) como un sólido blanco. EM: 306,2 $(M+H)^+$.

Intermedio A-8

8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

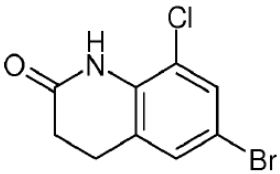


[A] *N*-(4-bromo-2-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida



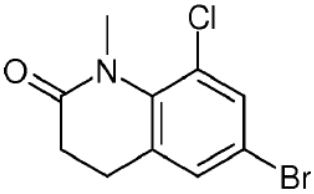
A una solución de 4-bromo-2-cloro-fenilamina (32 g, 0,15 mol) y piridina (13,45 g, 0,17 mol) en DCM (200 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (21,65 g, 0,17 mol) a 15 °C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se lavó con agua y, entonces, ácido clorhídrico ac. 2 N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (10,9 g, rendimiento de un 90 %) como un sólido blanco.

[B] 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



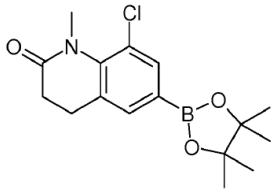
Se cargó un matraz de 500 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética con *N*-(4-bromo-2-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (29,7 g, 0,1 mol) y cloruro de aluminio (53,3 g, 0,4 mol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 140 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera secuencialmente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío. Entonces, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, rendimiento de un 27 %) como un sólido blanco.

[C] 6-bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Una solución de 6-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (7,0 g, 26,9 mmol) en DMF (100 ml) se trató con *terc*-butóxido de potasio (6,0 g, 53,8 mmol) a 0 °C en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min antes de que se añadiese yoduro de metilo (5,0 g, 35,0 mmol). Después de la agitación durante 12 h, la mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera secuencialmente y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la eliminación de los disolventes a presión reducida, se obtuvo el producto bruto (3,3 g, rendimiento de un 45 %) como un sólido blanco.

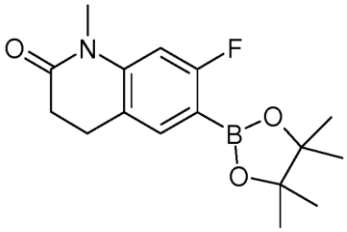
[D] 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



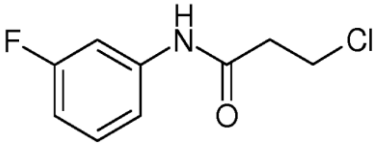
Una mezcla de 6-bromo-8-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,23 g, 0,84 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (0,255 g, 1,01 mmol), 1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno-dicloropaladio (II) (30,7 mg, 0,04 mmol) y acetato de potasio (0,247 g, 2,52 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante la noche. Después de su dilución con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el producto del título (0,17 g, rendimiento de un 63 %) como un sólido blanco.

Intermedio A-9

7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

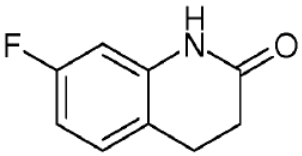


[A] 3-cloro-*N*-(3-fluoro-fenil)-propionamida



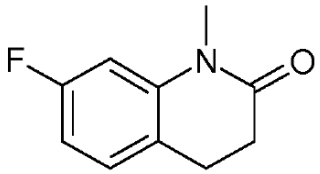
A una solución de 3-fluoroanilina (10 ml, 104,02 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió piridina (21 ml, 260,2 mmol) y cloruro de 3-cloropropionilo (12 ml, 124,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente hasta que el material de partida hubo desaparecido como se muestra mediante análisis de CL-EM. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido. Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[B] 7-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



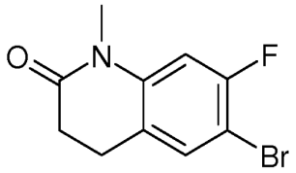
Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética con 3-cloro-*N*-(3-fluoro-fenil)-propionamida (10 g, 49,6 mmol) y $AlCl_3$ (23,1 g, 173,6 mmol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 120~125 °C durante 2 h hasta que un análisis de CL-EM indicó que la reacción se había completado. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se trató lentamente con agua helada. Después de la extracción con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera secuencialmente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío para proporcionar un sólido blanco (7,63 g) como una mezcla bruto de dos productos regioisómeros (7-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona y 5-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona) en una proporción de 5,3:1. Entonces, esta mezcla se sometió a reflujo en EtOAc (70 ml) durante 30 min, antes de que se enfriase a temperatura ambiente, y se concentró a ~ 35 ml. Se obtuvo el sólido precipitado (5,83 g) mediante filtración a vacío, proporcionando la 7-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona deseada enriquecida a un 95,8 %. Después de la repetición tres veces más del procedimiento de recristalización anterior, se obtuvieron 4,12 g del compuesto del título como un sólido blanco con una pureza de > 99,5 %.

[C] 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



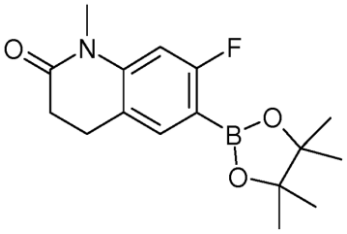
A una solución enfriada en hielo de 7-fluoro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (16,5 g, 0,1 mol) en DMF (200 ml) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (22,4 g, 0,2 mol) en 2 porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min antes de que se añadiese MeI (25,4 g, 0,18 mol). Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentase lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml), entonces, se vertió en 200 ml de HCl ac. 1 N. Después de la extracción con EtOAc (200 ml, 3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para dar los compuestos del título bruto como un aceite (16,0 g, rendimiento de un 89 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[D] 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A una solución enfriada en hielo de 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (16,0 g, 89,4 mmol) en DMF (200 ml) se le añadió NBS (16,0 g, 89,4 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Después de que el análisis de CL-EM indicase la finalización de la reacción, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y se vertió en agua (500 ml). Entonces, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml, 3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto como un aceite (18,0 g, rendimiento de un 78 %). Se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

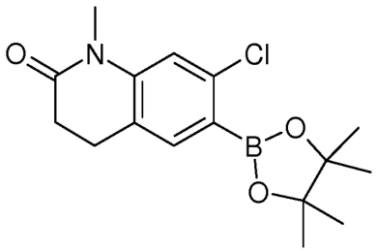
[E] 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



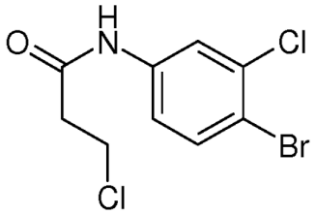
A una mezcla de 6-bromo-7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (18,0 g, 69,8 mmol) en dioxano seco (400 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-*bi*(1,3,2-dioxaborolano) (20,0 g, 83,8 mmol), acetato de potasio (20,5 g, 209,4 mmol) y complejo de dicloro[1,1'-*bis*(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) y diclorometano (1:1) [aducto $PdCl_2$(DPPF)-CH_2Cl_2] (2,55 g, 3,49 mmol). Bajo protección con argón, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. Después de su dilución con EtOAc, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc adicional varias veces. Entonces, el filtrado combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío. La separación mediante cromatografía en columna con gel de sílice (EtOAc del 0 al 30 % en hexano) proporcionó el compuesto del título bruto como un material pegajoso blanco. La trituración con hexano varias veces dio el producto bruto como un sólido blanco (10,0 g, rendimiento de un 47 %).

Intermedio A-10

7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona

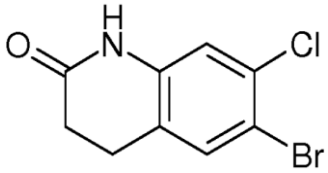


[A] *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida



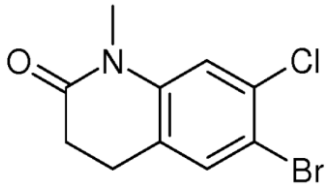
A una solución de 4-bromo-3-cloroanilina (6,0 g, 29,1 mmol) y piridina (3,45 g, 43,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 3-cloropropionilo (5,53 g, 43,6 mmol) a 15 °C. Después de la agitación durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua y, entonces, ácido clorhídrico ac. 2 N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y después de su filtración, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvo el producto *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (8,20 g, rendimiento de un 95 %) como un aceite. EM: 298,0 $(M+H)^+$.

[B] 6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



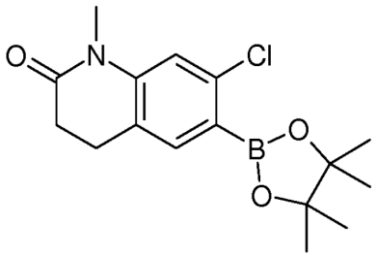
Se cargó un matraz de 50 ml secado a la llama equipado con una barra de agitación magnética con *N*-(4-bromo-3-cloro-fenil)-3-cloro-propionamida (1,0 g, 3,36 mmol) y cloruro de aluminio (0,67 g, 5,04 mmol). En un baño de aceite precalentado, el matraz se calentó a 135~140 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trató lentamente con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera secuencialmente, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante recristalización en EtOAc (2 ml) y dio el compuesto del título (0,44 g, rendimiento de un 50 %) como un sólido. EM: 260,0 $(M+H)^+$.

[C] 6-bromo-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Se añadió *terc*-butóxido de potasio (0,45 g, 4,0 mmol) a 0 °C a una solución de 6-bromo-7-cloro-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,52 g, 2,0 mmol) en DMF (5 ml). Entonces, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió yoduro de metilo (0,18 g, 1,29 mmol). Entonces, la mezcla resultante se agitó durante 2 h antes de que se añadiese agua. Después de la extracción de la mezcla de reacción con EtOAc, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera secuencialmente. Entonces, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un producto bruto (0,49 g, rendimiento de un 90 %) como un sólido blanco. EM: 274,0 $(M+H)^+$.

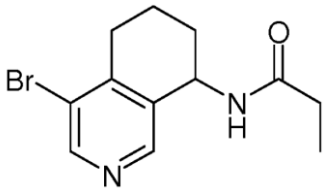
[D] 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



Una mezcla de 6-bromo-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (0,1 g, 0,36 mmol), *bis*(pinacolato)diboro (0,13 g, 0,55 mmol), 1,1'-*bis*(difenilfosfino)ferrocenodicloro-paladio (II) (14,7 mg, 0,018 mmol), y acetato de potasio (0,11 g, 1,08 mmol) en dioxano (3 ml) se calentó en un microondas a 100 °C durante 3 h. Entonces, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 30 % en hexano) para proporcionar el producto del título (82 mg, rendimiento de un 70 %) como un sólido blanco. EM: 322,1 $(M+H)^+$.

Intermedio B-1

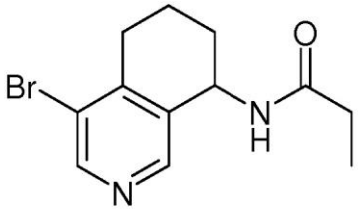
(rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



A una solución de (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio A-2 [D]) (3,7 g, 16,3 mmol) y Et_3N (3,3 g, 32,6 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió cloruro de propionilo (2,25 g, 24,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h antes de que se calentase hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Entonces, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice y proporcionó el compuesto del título (4,29 g, rendimiento de un 93 %) como un sólido blanco.
EM: 283,0 $(M+H^+)$.

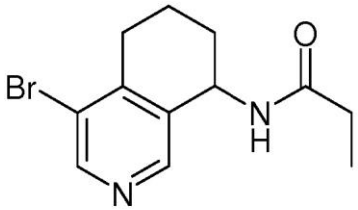
Intermedio B-2a y B-2b

(+)-*N*-((R o S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida y (-)-*N*-((S o R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



(+), R o S

Intermedio B-2a



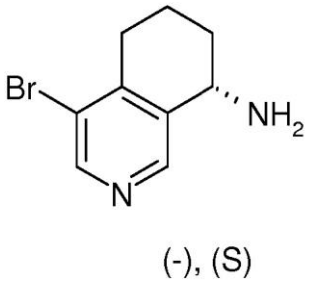
(-), S o R

Intermedio B-2b

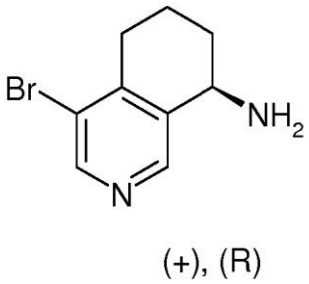
La mezcla racémica de (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-1) se sometió a separación mediante SFC (columna: IC 250 mm x 50 mm, 5 µm; fase móvil: A) CO_2 supercrítico, B) IPA (NH_3 ac. al 0,05 %), A:B = 60:40, a 140 ml/min) y proporcionó los dos compuestos del título enantiómeros, (+)-*N*-((R o S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida, intermedio B-2a, $[\alpha]^{D}_{(20\ grad)}$ = + 93,33°, (0,33 % en MeOH) (1,02 g) y (-)-*N*-((S o R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida, intermedio B-2b, $[\alpha]^{D}_{(20\ grad)}$ = - 87,27°, (0,33 % en MeOH) (1,07 g), respectivamente. EM: 283,0 $(M+H^+)$.

Intermedio B-3a y B-3b

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



Intermedio B-3a



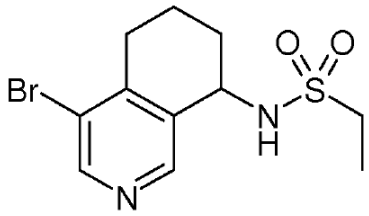
Intermedio B-3b

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio A-2 [D]) en una columna Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 37 % de (-)-(S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-3a) como cristales marrón claro; EM: 227,0 $(M+H^+, 1Br)$, $[\alpha]^{D}_{(20\ grad)}$ = - 8,72, (c = 0,41 en MeOH) y un 36 % de (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-3b) como cristales marrón claro. EM: 227,0 $(M+H^+, 1Br)$, $[\alpha]^{D}_{(20\ grad)}$ = + 7,998, (c = 1,0 en MeOH).

La cristalización de (-)-(S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-3a) a partir de *n*-pentano dio monocristales; el análisis cristalográfico por rayos X permitió asignar la configuración absoluta (S).

Intermedio B-4

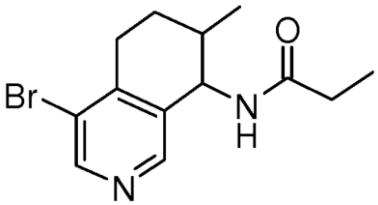
(rac)-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico



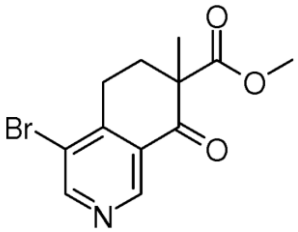
A una solución de (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (intermedio A-2 [D]) (227 mg, 1 mmol) y Et_3N (152 mg, 1,5 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de etanosulfonilo (193 mg, 1,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se concentrase a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar un producto bruto (302 mg, rendimiento de un 95 %). EM: 319,0 $(M+H)^+$.

Intermedio B-5

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

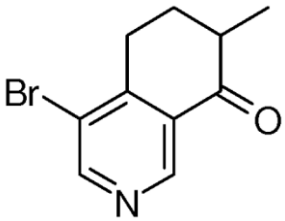


[A] (rac)-éster metílico del ácido 4-bromo-7-metil-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico



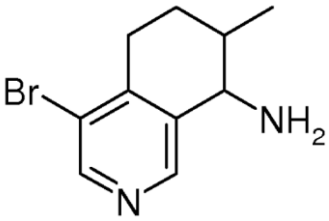
A una solución agitada de (rac)-4-bromo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de metilo (3,5 g, 12,3 mmol) (intermedio A-2 [B]) en DMF (10 ml) y THF (50 ml) se le añadió NaH al 60 % (750 mg, 18,5 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min antes de que se añadiese yoduro de metilo (1,6 ml, 24,6 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 30 % para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento de un 90 %) como un sólido amarillo claro. EM: 297,9 y 299,9 $(M+H)^+$.

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



El (rac)-éster metílico del ácido 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 (aprox. 25 ml), se enfrió en un baño de agua helada y se basificó con solución ac. de KOH 6 N. Entonces, la solución acuosa se lavó con Et_2O (2 x) y DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,38 g, rendimiento de un 90 %) como un sólido marrón. EM: 240,1 y 242,1 $(M+H)^+$.

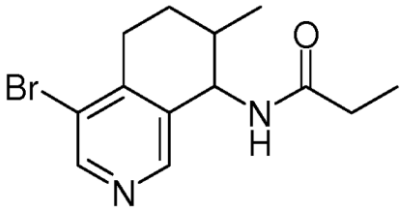
[C] (todos rac)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina



Una mezcla de (rac)-4-bromo-7-metil-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-8-ona (2,2 g, 9,2 mmol), $NaBH_3CN$ (864 mg, 13,8 mmol) y CH_3COONH_4 (7,1 g, 92 mmol) en isopropanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 horas. Luego, la

solución se enfrió a temperatura ambiente; entonces, se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,77 g, rendimiento de un 80 %) como un sólido marrón. EM: 241,1 y 243,1 $(M+H)^+$.

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



A una solución agitada de (todos rac)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (1,7 g, 7,1 mmol) y Et_3N (1,0 ml) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de propionilo (0,74 ml, 8,52 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Entonces, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío. Entonces, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 30 % para dar el compuesto del título (1,2 g, rendimiento de un 57 %) como un sólido amarillo claro. EM: 297,1 y 299,1 $(M+H)^+$.

Intermedio B-6a

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

Intermedio B-6a

Intermedio B-6b

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

Intermedio B-6b

Intermedio B-6c

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

Intermedio B-6c

Intermedio B-6d

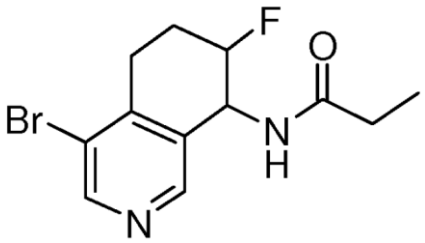
(+)-*N*-((7R,8R o 7S,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida

Intermedio B-6d

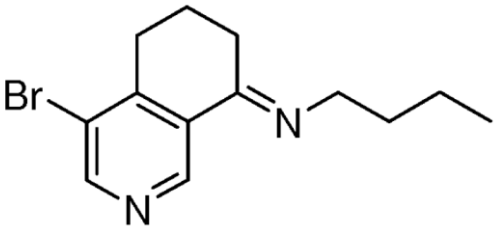
Los intermedios del título se prepararon mediante separación quiral de (todos rac)-*N*-(4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-5, 1,2 g) en una columna Chiralpak AD (etanol al 40 % en *n*-hexano) para dar (-)-*N*-((7R,8S o 7S,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6a) como un aceite amarillo claro, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$) y (-)-*N*-((7S,8S o 7R,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6b) como un sólido blanquecino, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$) y (+)-*N*-((7S,8R o 7R,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6c) como un aceite amarillo claro, EM: 297,1 y 299,1 ($M+H^+$) y (+)-*N*-((7R,8R o 7S,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6d) como un sólido blanquecino, EM: 297,1 y 299,1 $(M+H)^+$.

Intermedio B-7

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

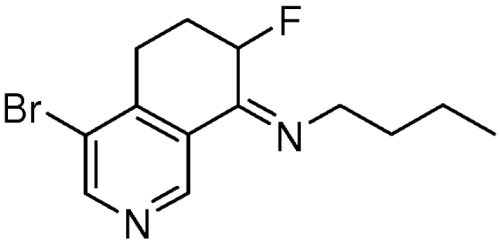


[A] [4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-(8E)-iliden]-butil-amina



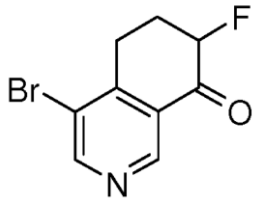
Una solución de 4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-8-ona (2,2 g, 9,7 mmol) (intermedio A-2 [C]), butilamina (1,02 g, 13,8 mmol) y PPTS (200 mg, 1,05 mmol) en etanol (90 ml) se sometió a reflujo durante 3 h, antes de que se enfriase a temperatura ambiente, y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, rendimiento de un 90 %) como un sólido marrón, EM: 281,1 y 283,1 $(M+H)^+$.

[B] [4-bromo-7-fluoro-6,7-dihidro-5H-isoquinolin-(8Z)-iliden]-butil-amina



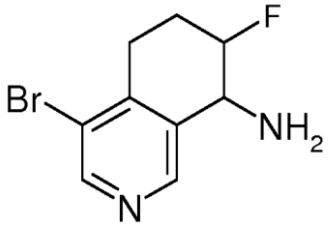
Una solución de mezcla de NFSi (*N*-fluorodibencenosulfonimida) (3,2 g, 10,2 mmol), K_2CO_3 (3,6 g, 25,6 mmol) y tamices moleculares (10,0 g) en CH_3CN (100 ml) y DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de que se añadiese [4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-(8E)-iliden]-butil-amina (1,8 g, 6,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, antes de que se añadiese Et_3N a 0 °C, y se continuó la agitación durante 10 min. La mezcla se filtró y extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, rendimiento de un 93 %) como un sólido marrón. EM: 299,1 y 301,1 $(M+H)^+$.

(C] (rac)-4-bromo-7-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-8-ona



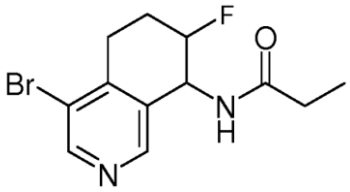
Una solución de [4-bromo-7-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-(8Z)-iliden]-butil-amina (1,8 g, 6,02mmol), HCl al 37 % (1,5 ml) en CH_3CN (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, entonces, se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,41 g, rendimiento de un 96 %) como un sólido marrón. EM: 244,1 y 246,1 $(M+H)^+$.

[D] (todos rac)-4-bromo-7-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina



Una solución de mezcla de (rac)-4-bromo-7-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-isoquinolin-8-ona (890 mg, 3,6 mmol), $NaBH_3CN$ (226 mg, 3,6 mmol) y CH_3COONH_4 (2,8 g, 36 mmol) en isopropanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 3 h. Entonces, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo, que se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (705 mg, rendimiento de un 80 %) como un sólido marrón. EM: 245,1 y 247,1 $(M+H)^+$.

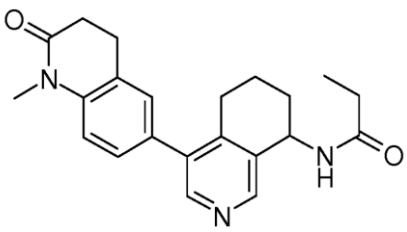
[E] (todos rac)-*N*-(4-bromo-7-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida



A una solución agitada de (todos rac)-4-bromo-7-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ilamina (670 mg, 2,73 mmol) y Et_3N (1,0 ml) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de propionilo (0,26 ml, 3,01 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h. Entonces, se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc-heptano del 0 al 50 % para dar el compuesto del título (600 mg, rendimiento de un 73 %) como un sólido amarillo claro. EM: 301,1 y 303,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 1

(rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

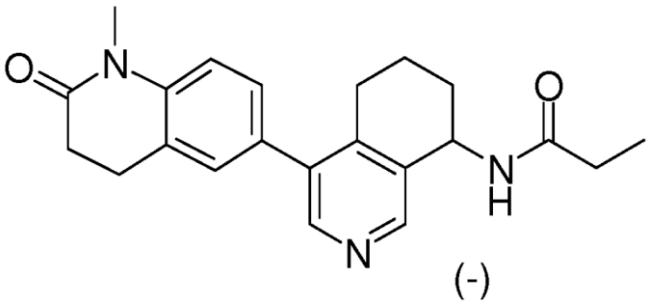
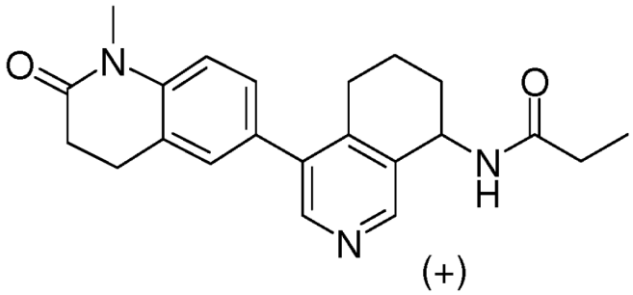


A una solución marrón agitada de (rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-2) (92,2 mg, 0,30 mmol) y ácido propiónico (24,4 mg, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) a 0 °C

en argón se le añadió EDCI (63,3 mg, 0,33 mmol). Se continuó la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de KH_2PO_4 ac. al 10 %, $NaHCO_3$ ac. sat. y con NaCl ac. sat.; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título (111 mg, cuantitativo) como una espuma amarillo claro. EM: 364,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 2 y ejemplo 3

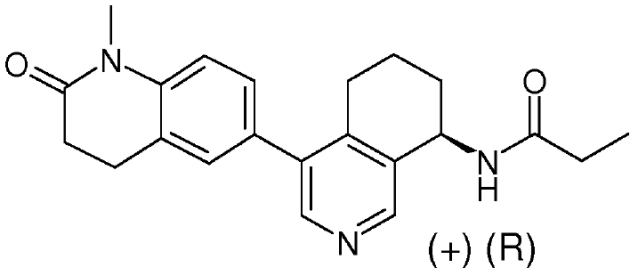
(-)-(R o S)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida y (+)-(S o R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoqumolin-8-il)propionamida

	**Ejemplo 2**
	**Ejemplo 3**

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 1) en una Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 28 % de (-)-(R o S)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 2) como un polvo blanquecino, EM: 364,2 ($M+H^+$) y un 26 % de (+)-(S o R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida (ejemplo 3) como un polvo blanquecino. EM: 364,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 3-1

(+)-(R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida

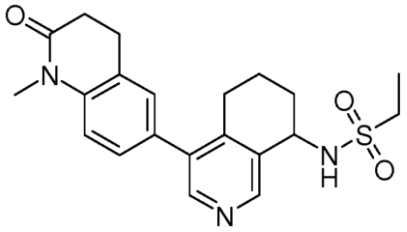


Example 3-1

En analogía a los procedimientos descritos para la preparación del intermedio A-2 [E] y para la preparación de intermedio B-1, la reacción de *Suzuki* de (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-3b) con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dio (R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona y, después de reacción posterior con cloruro de propionilo, el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 364,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 4

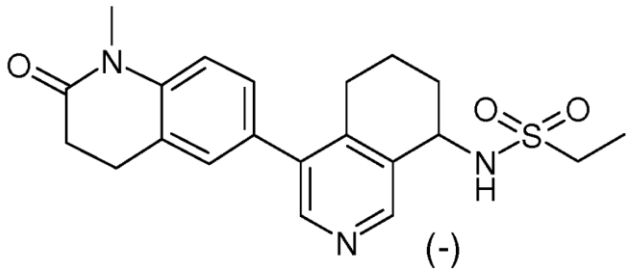
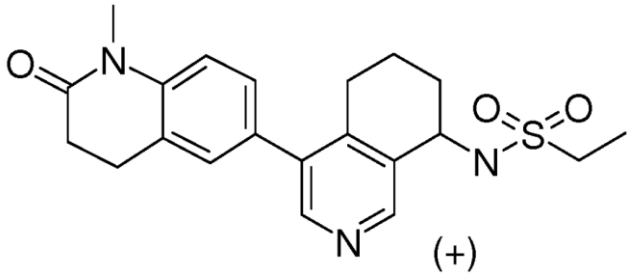
(rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida



Una solución marrón enfriada (0 °C) de (rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-2) (61,5 mg, 200 μmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) se trató con cloruro de etanosulfonilo (65,6 mg, 48,3 μ, 500 μmol) y Et_3N (40,5 mg, 55,8 μl, 400 μmol). Después de 1/2 h la mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20 g de SiO_2, cartucho Telos, CH_2Cl_2/MeOH (del 1 al 5 %)) para dar 100 mg del compuesto del título junto con Et_3NxHCl como impureza. La extracción con H_2O/EtOAc (3 x) y la precipitación de CH_2Cl_2/n-pentano dieron el compuesto del título puro (46 mg, 58 %) como un polvo amarillo. EM: 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 5 y ejemplo 6

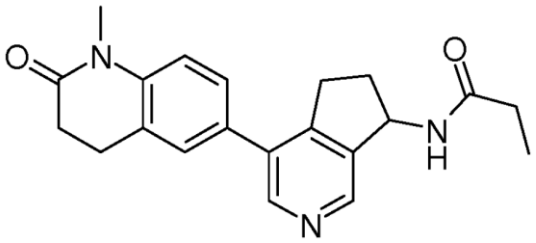
(-)-(R o S)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida y (+)-(S o R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida

	**Ejemplo 5**
	**Ejemplo 6**

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida (ejemplo 4) en una Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 26 % de (-)-(R o S)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida (ejemplo 5) como un polvo blanquecino, EM: 400,2 ($M+H^+$) y un 25 % de (+)-(S o R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida (ejemplo 6) como un polvo blanquecino. EM: 400,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 7

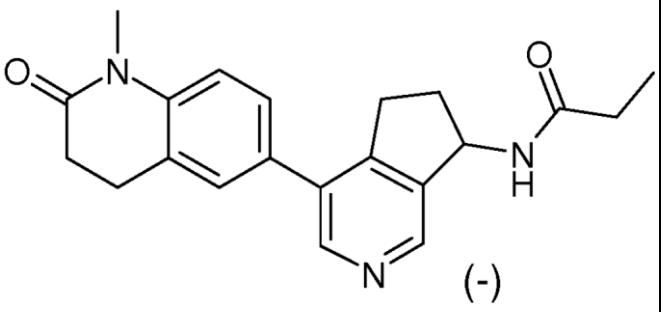
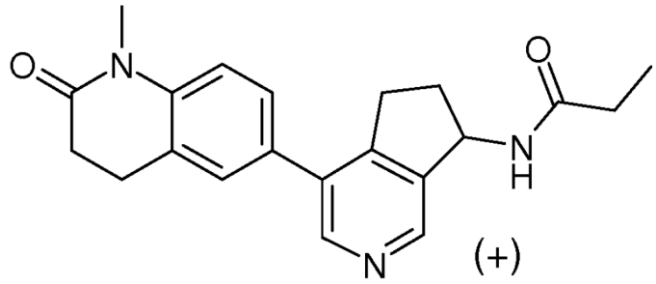
(rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-2 [E], se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-3) con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-1) para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino con un rendimiento de un 87 %. EM: 350,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 8 y ejemplo 9

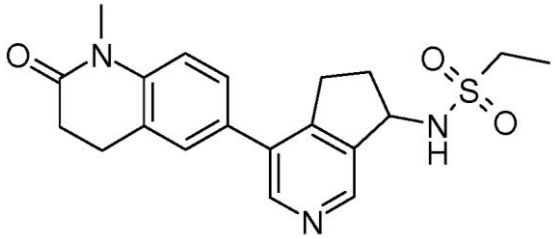
(-)-(R o S)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(S o R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

	**Ejemplo 8**
	**Ejemplo 9**

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 7) en una Chiralpak AD (2-propanol al 30 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 32 % de (-)-(R o S)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 8) como un polvo blanquecino, EM: 350,2 ($M+H^+$) y un 30 % de (+)-(S o R)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 9) como un polvo blanquecino. EM: 350,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 10

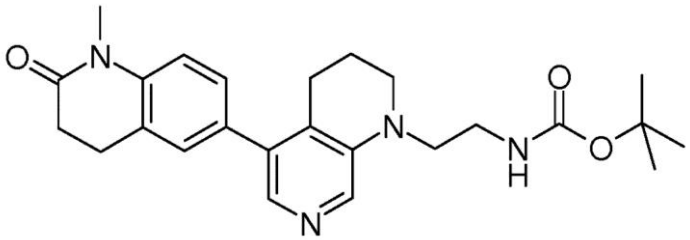
(rac)-*N*-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 4, (rac)-6-(7-amino-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-4) y cloruro de etanosulfonilo dieron el compuesto del título como un polvo blanquecino con un rendimiento de un 39 %. EM: 386,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 11

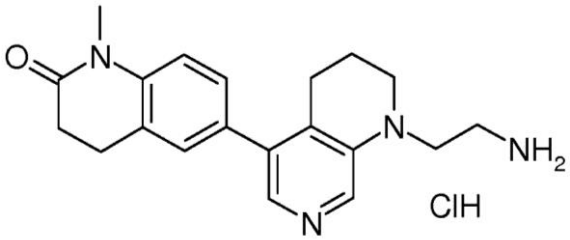
éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2*H*-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-carbámico



A una solución de 1-metil-6-(1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridin-5-il)-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-5, 0,1 g, 0,341 mmol) en DCE (3 ml)/THF (1,5 ml) se le añadieron 2-oxoetilcarbamato de *terc*-butilo (0,081 g, 0,511 mmol), ácido acético (0,02 g, 0,341 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Entonces, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,144 g, 0,682 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la mezcla se diluyó con DCM, se vertió en $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa en una columna Gemini-NX, eluyendo con un gradiente de MeOH-H_2O(TEA al 0,05 %) del 20 al 98 % para dar el compuesto del título (0,036 g, 24 %) como una espuma blanca. EM: 437,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 12

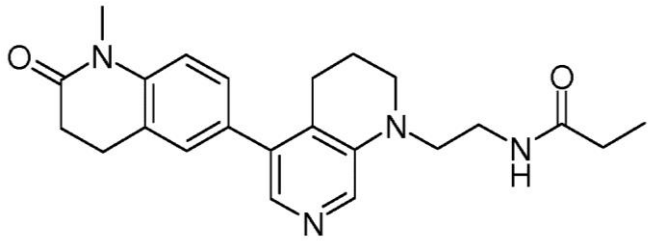
clorhidrato de 6-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,7]naftiridin-5-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2*H*-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-carbámico (ejemplo 11, 0,06 g, 0,137 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 M en dioxano (0,137 ml, 0,550 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el residuo sólido se trituró en éter dietílico, se separó por filtración y se secó adicionalmente a alto vacío para dar el compuesto del título (0,040 g, 70 %) como un sólido naranja. EM: 337,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 13

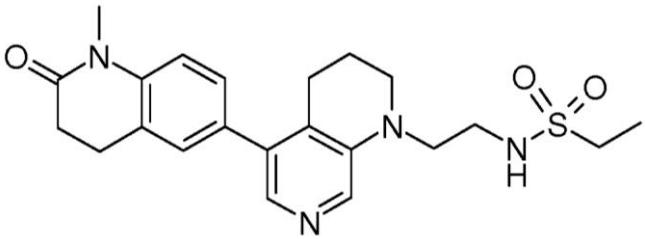
***N*-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2*H*-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-propionamida**



A una solución de clorhidrato de 6-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,7]naftiridin-5-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 12, 0,037 g, 0,099 mmol) en DMF seca (1,5 ml) se le añadieron TBTU ((tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio) 0,038 g, 0,119 mmol), base de Hünig (0,032 g, 0,248 mmol) y ácido propiónico (0,015 g, 0,198 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en solución sat. de $NaHCO_3$ (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH(NH_4OH al 1 %)-DCM del 0 al 10 % para dar el compuesto del título (0,023 g, 59 %) como un sólido amarillo. EM: 393,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 14

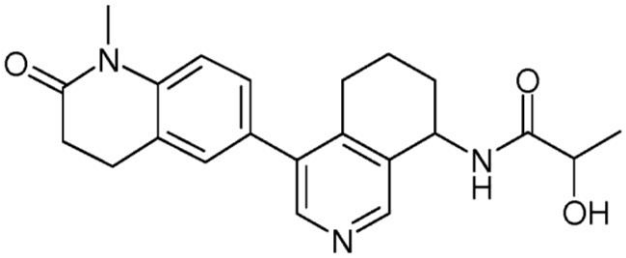
***N*-(2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2*H*)-il)etil)etanosulfonamida**



A una solución de clorhidrato 6-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,7]naftiridin-5-il]-1-metil-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (ejemplo 12, 0,03 g, 0,081 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron trietilamina (0,020 g, 0,201 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (0,011 g, 0,089 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con DCM, se vertió en H_2O (5 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de MeOH-DCM del 0 al 5 % para dar el compuesto del título (0,01 g, 29 %) como un aceite amarillo. EM: 429,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 15

(2R,S)-2-hidroxi-*N*-[(4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il]propanamida

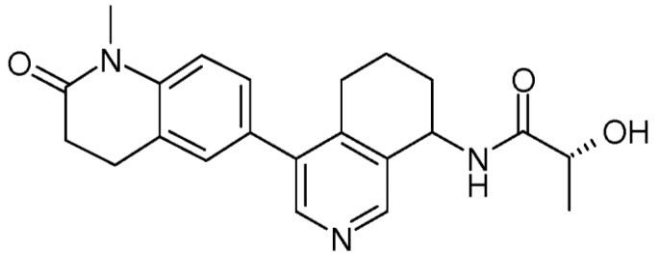


A una solución amarilla agitada de (rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-2) (80,0 mg, 0,26 mmol), 1-hidroxilbenzotriazol monohidratado (39,5 mg, 0,29 mmol) y ácido DL-láctico (0,027 ml, 0,36 mmol) en CH_2Cl_2 (2,6 ml) a 0 °C en argón se le añadió EDCI (59,9 mg, 0,31 mmol). Se continuó la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. De nuevo, se añadió 1-hidroxilbenzotriazol monohidratado (39,5 mg, 0,29 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,26 mmol), ácido DL-láctico (0,023 ml, 0,31 mmol) y a 0 °C EDCI (49,9 mg, 0,26 mmol). Se continuó la agitación durante 1/2 h a 0 °C y 2,5 h a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se vertió en solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución

de KH_2PO_4 ac. al 10 %, $NaHCO_3$ ac. sat. y con NaCl ac. sat.; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 2-propanol-CH_2Cl_2 del 5 al 10 % para dar el compuesto del título (0,042 mg, 43 %) como un polvo blanquecino. EM: 380,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 16

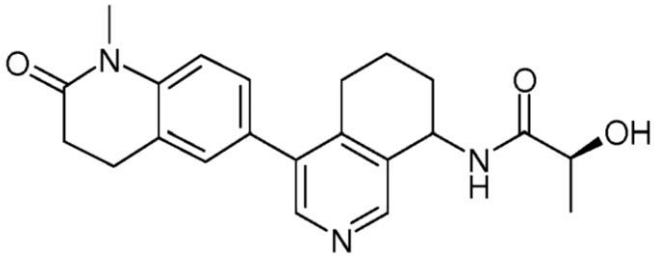
(2R)-2-hidroxi-*N*-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida



A una solución amarilla agitada de (rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-2) (100,0 mg, 0,33 mmol), 1-hidroxilbenzotriazol monohidratado (49,3 mg, 0,36 mmol), ácido (R)-2-hidroxipropanoico (0,035 mg, 0,39 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,068 ml, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (2,6 ml) a 0 °C en argón se le añadió EDCI (74,8 mg, 0,39 mmol). Se continuó la agitación durante la noche y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre una solución ac. de KH_2PO_4 al 10 %, seguido de extracción con AcOEt (3 x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de KH_2PO_4 ac. al 10 %, $NaHCO_3$ ac. sat. y con NaCl ac. sat.; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, evaporaron y precipitaron a partir de CH_2Cl_2/Et_2O para dar el compuesto del título (0,093 mg, 75 %) como un polvo amarillo claro. EM: 380,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 17

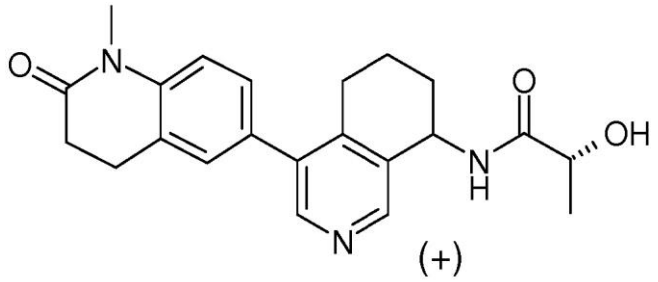
(2S)-2-hidroxi-*N*-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida



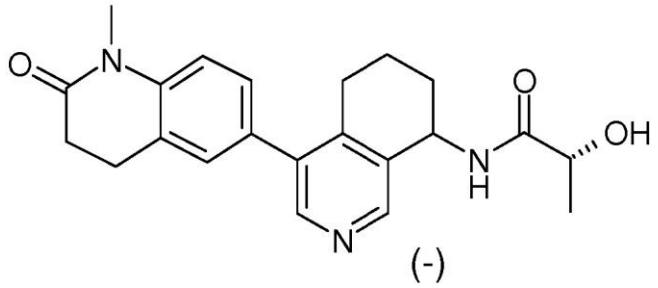
En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 16, (rac)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (intermedio A-2) y ácido (S)-2-hidroxipropanoico dieron el compuesto del título como un polvo amarillo claro con un rendimiento de un 78 %. EM: 380,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 18 y ejemplo 19

(+)-(2R)-2-hidroxi-*N*-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida y (-)-(2R)-2-hidroxi-*N*-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida



Ejemplo 18

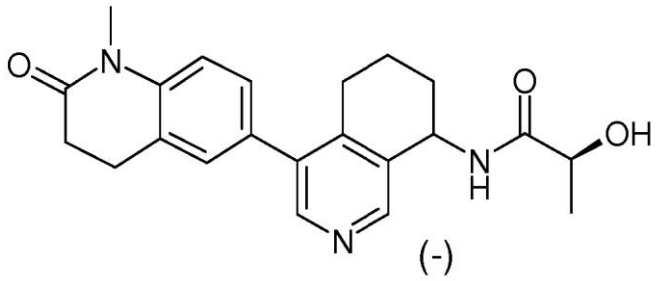


Ejemplo 19

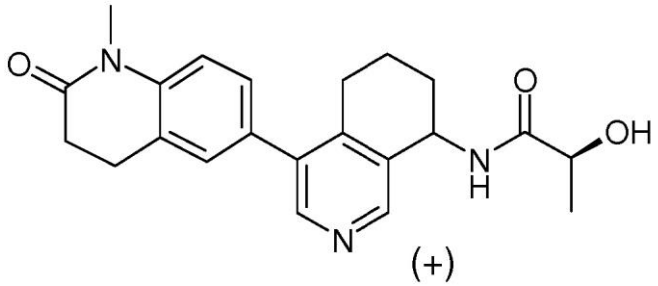
Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (2R)-2-hidroxi-*N*-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida (ejemplo 16) en una columna Lux de 5u de amilosa-2 (etanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 41 % de (+)-(2R)-2-hidroxi-*N*-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida (ejemplo 18) como un polvo blanquecino, EM: 380,2 ($M+H^+$) y un 41 % de (-)-(2R)-2-hidroxi-*N*-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida (ejemplo 19) como un polvo amarillo claro. EM: 380,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 20 y ejemplo 21

(-)-(2S)-2-hidroxi-*N*-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida y (+)-(2S)-2-hidroxi-*N*-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida



Ejemplo 20



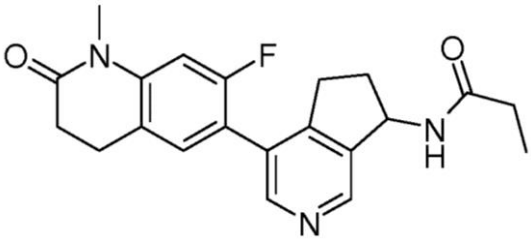
Ejemplo 21

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (2S)-2-hidroxi-*N*-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida (ejemplo 17) en una columna Reprosil Chiral NR (etanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 39 % de (-)-(2S)-2-hidroxi-*N*-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida (ejemplo 20) como un polvo blanquecino, EM: 380,2 ($M+H^+$) y un 41 % de (+)-(2S)-2-hidroxi-*N*-((4R

o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida (ejemplo 21) como un polvo blanquecino. EM: 380,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 22

(rac)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

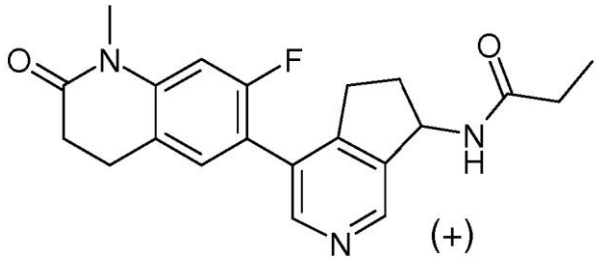


En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-2 [E], se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-3) con 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro con un rendimiento de un 72 %. EM: 368,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 23 y ejemplo 24

(-)-(S o R)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

Ejemplo 23

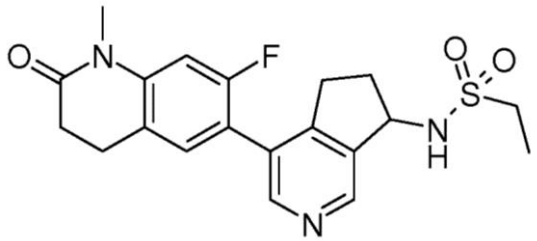


Ejemplo 24

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 22) en una columna Chiralpak AD (etanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 43 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 23) como un sólido blanquecino, EM: 368,2 ($M+H^+$) y un 41 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 24) como un sólido blanquecino. EM: 368,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 25

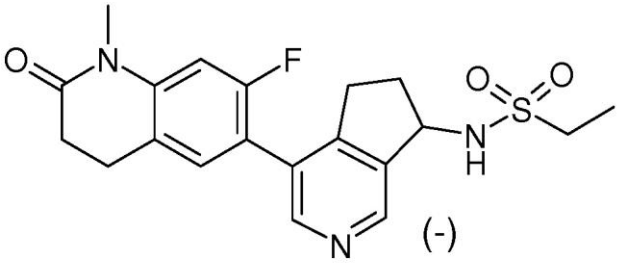
(rac)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida



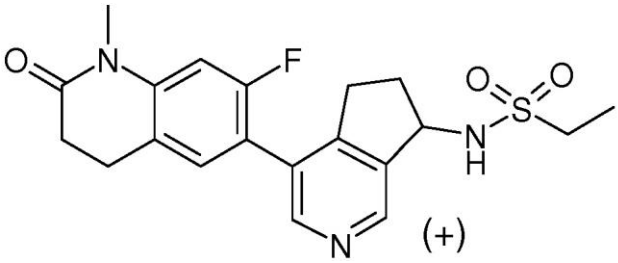
En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-2 [E], se hizo reaccionar (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida (intermedio A-6) con 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9). El acoplamiento de Suzuki se tuvo que repetir tres veces para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino con un rendimiento de un 70 %. EM: 404,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 26 y ejemplo 27

(-)-(S o R)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida



Ejemplo 26

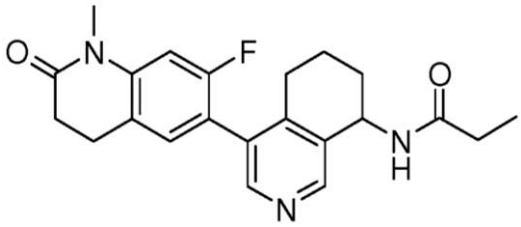


Ejemplo 27

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 25) en una columna Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 38 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 26) como un sólido blanquecino, EM: 404,1 ($M+H^+$) y un 38 % de (+)-(R o S)-*N*-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)etanosulfonamida (ejemplo 27) como un sólido blanquecino. EM: 404,1 ($M+H^+$).

Ejemplo 28

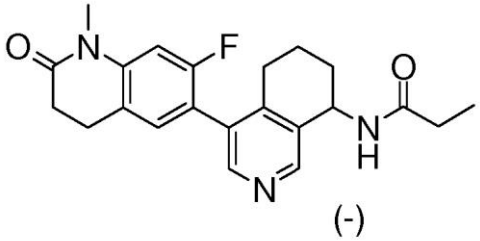
(rac)-*N*-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro isoquinolin-8-il]-propionamida



Una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9, 168 mg, 0,55 mmol) y (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-1) (142 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se purgó con argón durante 1 min antes de que se añadiesen cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (38 mg, 0,054 mmol) y Na_2CO_3 ac. 1 N (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se purgó con argón durante 2 min y se calentó a 100 °C durante 45 min en un microondas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) antes de que se vertiese en una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (120 mg, rendimiento de un 63 %) como un sólido blanco. EM: 382,3 $(M+H)^+$

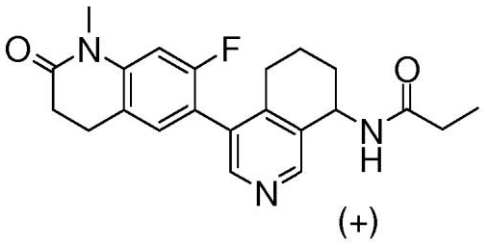
Ejemplo 29 y ejemplo 30

(-)-(S o R)-*N*-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida y (+)-(R o S)-*N*-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



(-)

Ejemplo 29



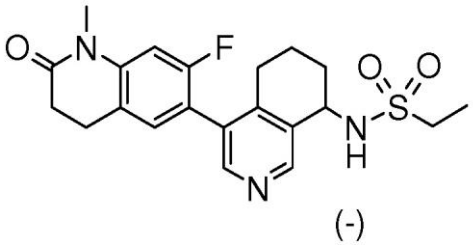
(+)

Ejemplo 30

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 28) para dar (-)-(S o R)-*N*-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 29) como un sólido blanco, EM: 382,3 $(M+H)^+$ y (+)-(R o S)-*N*-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 30) como un sólido blanco. EM: 382,3 $(M+H)^+$.

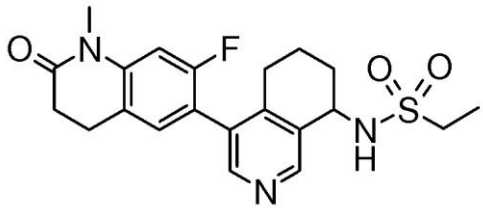
Ejemplo 31 y ejemplo 32

(-)-(S o R)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico y (+)-(R o S)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



Ejemplo 31

(-)



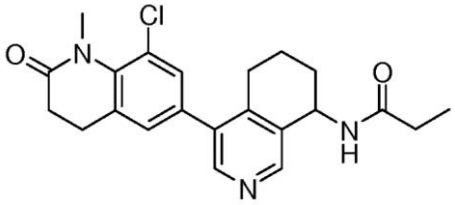
Ejemplo 32

(+)

Una mezcla de 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) (168 mg, 0,55 mmol) y (rac)-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio B-4) (160 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml) se purgó con argón durante 1 min antes de que se añadiesen cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (38 mg, 0,054 mmol) y Na_2CO_3 ac. 1 N (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se purgó con argón durante 2 min y, entonces, se calentó a 100 °C durante 45 min en un microondas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) antes de que se vertiese en una solución ac. sat. de $NaHCO_3$ (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron a vacío. Entonces, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar una mezcla racémica del compuesto del título (150 mg, rendimiento de un 68 %). Entonces, esta mezcla racémica se separó mediante HPLC quiral para proporcionar (-)-(S o R)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 31), EM: 418,3 $(M+H^+)$ y (+)-(R o S)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 32). EM: 418,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

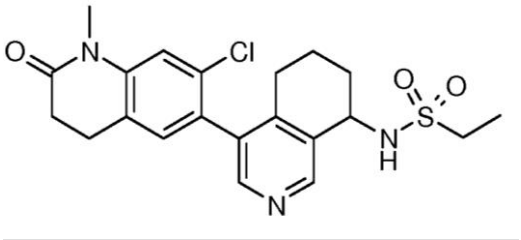
(rac)-*N*-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 28, se usaron 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-8) y (rac)-*N*-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento de un 63 %. EM: 398,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

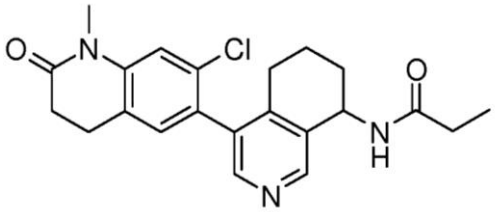
(rac)-[4-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 28, se usaron 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-10) y (rac)-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio B-4) para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento de un 40 %. EM: 434,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

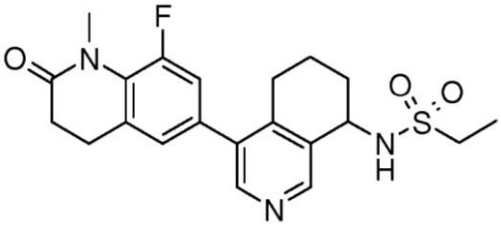
***N*-[(R o S)-4-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 28, se usaron 7-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-10) y (+)-*N*-((R o S)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-2a) para dar el compuesto del título como un sólido blanco con un rendimiento de un 30 %. EM: 398,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

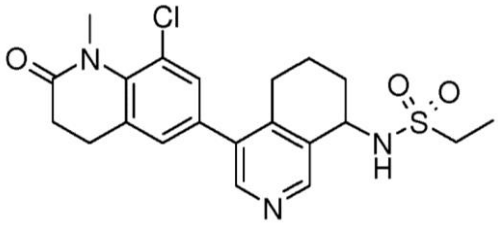
(rac)-[4-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 28, se usaron 8-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-7) y (rac)-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio B-4) para dar el compuesto del título (10,3 mg, 25 %) como un sólido blanco. EM: 418,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

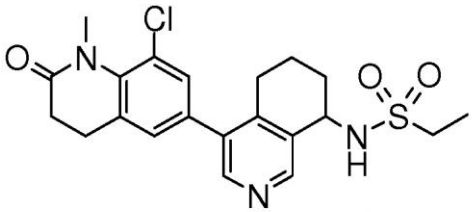
(rac)-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 28, se usaron 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-8) y (rac)-(4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-amida del ácido etanosulfónico (intermedio B-4) para dar el compuesto del título (47,2 mg, 35 %) como un sólido blanco. EM: 434,2 $(M+H)^+$.

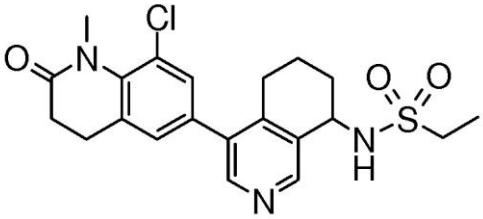
Ejemplo 38 y ejemplo 39

(+)-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico y (-)-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico



(+)

Ejemplo 38



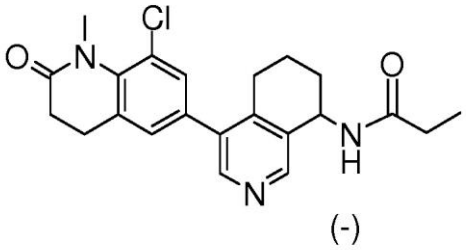
(-)

Ejemplo 39

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 37) en una columna Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar (+)-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 38) como un polvo blanquecino, EM: 434,1 $(M+H^+)$ y (-)-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico (ejemplo 39) como un polvo blanquecino. EM: 434,1 $(M+H)^+$.

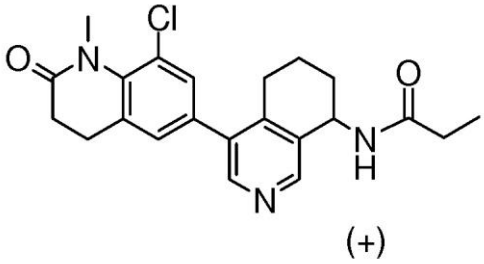
Ejemplo 40 y ejemplo 41

(-)-*N*-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida y (+)-*N*-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 40

(-)



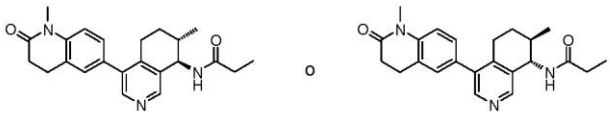
Ejemplo 41

(+)

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 33) en una columna Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar (-)-*N*-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 40) como un polvo blanquecino, EM: 398,1 $(M+H^+)$ y (+)-*N*-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 41) como un polvo blanquecino. EM: 398,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 42

(+)-*N*-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

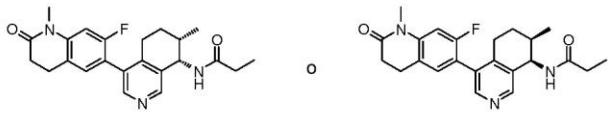


Ejemplo 42

Una mezcla de (+)-*N*-((7S,8R o 7R,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (50 mg, 0,168 mmol) (intermedio B-6c) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (53 mg, 0,185 mmol) (intermedio A-1) en DMF (1,5 ml) se purgó con argón durante 1 min antes de que se añadiesen cloruro de *bis*(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0,017 mmol) y solución ac. de Na_2CO_3 2 N (0,168 ml, 0,336 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con argón durante 2 min y, entonces, se calentó a 100 °C durante 30 min en un microondas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se filtró a través de Dicalite y se lavó con EtOAc (2 x 20 ml). El filtrado resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó hasta sequedad. Entonces, el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15 mg, 23,8 %) como una espuma blanca. EM: 378,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 43

(-)-*N*-[(7S,8S o 7R,8R)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

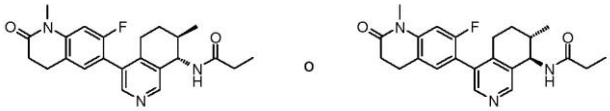


Ejemplo 43

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (-)-*N*-((7S,8S o 7R,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6b) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 25 %. EM: 396,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 44

(-)-*N*-[(7R,8S o 7S,8R)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

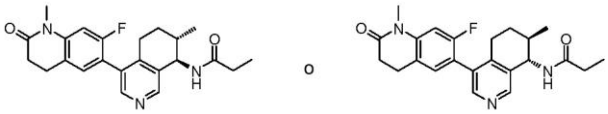


Ejemplo 44

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (-)-*N*-((7R,8S o 7S,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6a) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 30 %. EM: 396,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 45

(+)-*N*-[(7S,8R o 7R,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

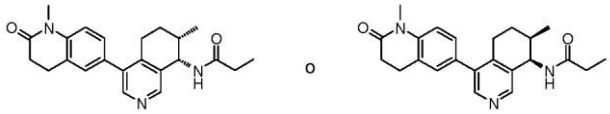


Ejemplo 45

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (+)-*N*-((7S,8R o 7R,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6c) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 28 %. EM: 396,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 46

(-)-*N*-[(7S,8S o 7R,8R)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

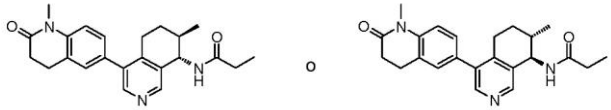


Ejemplo 46

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (-)-*N*-((7S,8S o 7R,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6b) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 24 %. EM: 378,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 47

(-)-*N*-[(7R,8S o 7S,8R)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

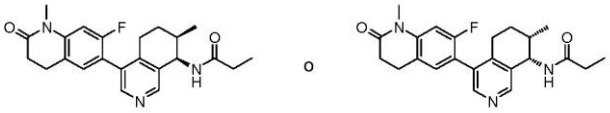


Ejemplo 47

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (-)-*N*-((7R,8S o 7S,8R)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6a) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 24 %. EM: 378,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 48

(+)-*N*-[(7R,8R o 7S,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

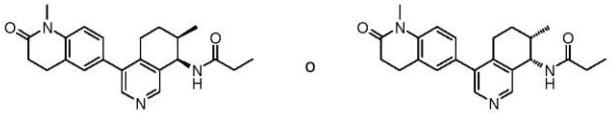


Ejemplo 48

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (+)-*N*-((7R,8R o 7S,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6d) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 28 %. EM: 396,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 49

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

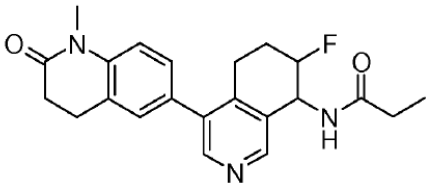


Ejemplo 49

En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (+)-*N*-((7R,8R o 7S,8S)-4-bromo-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-6d) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dieron el compuesto del título como una espuma blanca con un rendimiento de un 24 %. EM: 378,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50 - 53

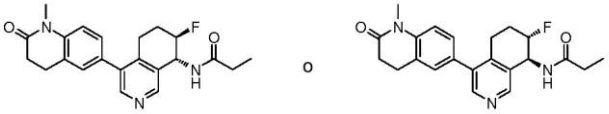
(todos rac)-*N*-[7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (todos rac)-*N*-(4-bromo-7-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-7) y 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dieron el compuesto del título como una espuma amarillo claro con un rendimiento de un 40 %. EM: 382,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 50

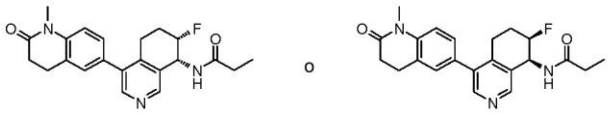
(-)-*N*-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 50

Ejemplo 51

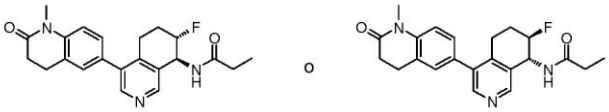
(-)-*N*-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 51

Ejemplo 52

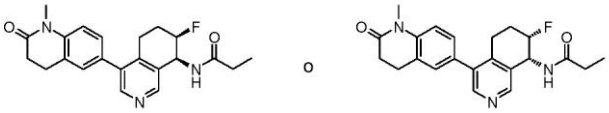
(+)-*N*-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 52

Ejemplo 53

(+)-*N*-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

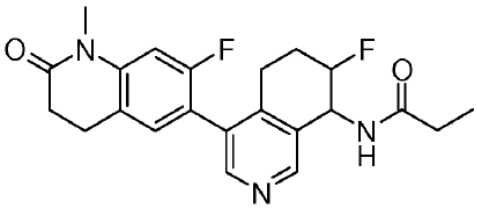


Ejemplo 53

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (todos rac)-*N*-[7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (60 mg) en una columna Chiralpak IA (etanol al 50 % en *n*-hexano) para dar (-)-*N*-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 50) como un aceite amarillo claro, EM: 382,1 $(M+H)^+$ y (-)-*N*-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 51) como un sólido blanquecino, EM: 382,1 $(M+H)^+$ y (+)-*N*-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 52) como un aceite amarillo claro, EM: 382,1 $(M+H)^+$ y de (+)-*N*-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 53) como un sólido blanquecino, EM: 382,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54-57

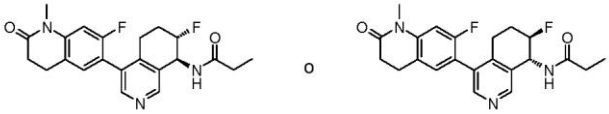
(todos rac)-*N*-[7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 42, (rac)-*N*-(4-bromo-7-fluoro-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-propionamida (intermedio B-7) y 7-fluoro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-9) dieron el compuesto del título como una espuma amarillo claro con un rendimiento de un 46 %. EM: 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

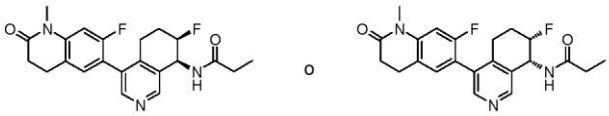
(+)-*N*-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 54

Ejemplo 55

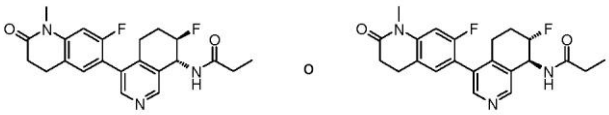
(+)-*N*-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 55

Ejemplo 56

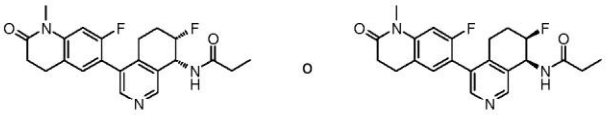
(-)-*N*-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida



Ejemplo 56

Ejemplo 57

(-)-*N*-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida

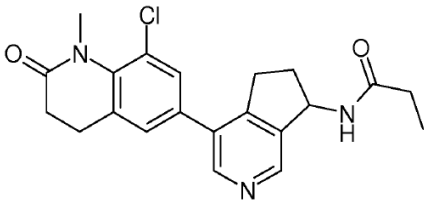


Ejemplo 57

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (todos rac)-*N*-[7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (120 mg) en una columna Chiralpak IA (etanol al 50 % en *n*-hexano) para dar (+)-*N*-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 54) como un aceite amarillo claro, EM: 400,1 $(M+H^+)$ y (+)-*N*-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 55) como un sólido blanquecino, EM: 400,1 $(M+H)^+$ y (-)-*N*-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 56) como un aceite amarillo claro, EM: 400,1 $(M+H)^+$ y (-)-*N*-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida (ejemplo 57) como un sólido blanquecino, EM: 400,1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 58

(rac)-*N*-(4-8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida

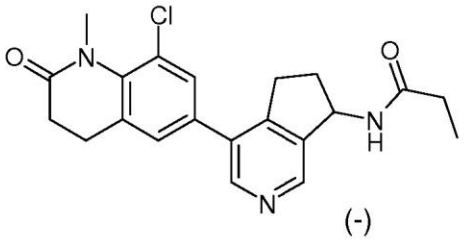


En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 28, se usaron 8-cloro-1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-8) y (rac)-*N*-(4-bromo-6,7-dihidro-5*H*-

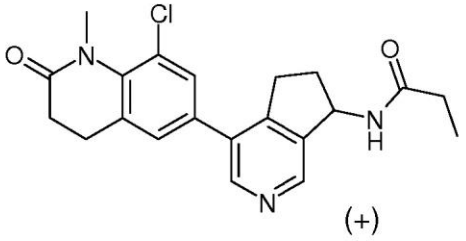
ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (intermedio A-3) para dar el compuesto del título como un polvo blanco con un rendimiento de un 65 %. EM: 384,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 59 y ejemplo 60

(-)-(S o R)-*N*-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida y (+)-(R o S)-*N*-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida



Ejemplo 59

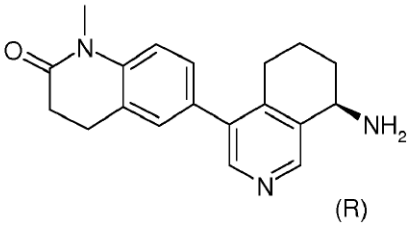


Ejemplo 60

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de (rac)-*N*-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 58) en una columna Chiralpak AD (2-propanol al 40 % en *n*-heptano) para dar un 35 % de (-)-(S o R)-*N*-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 59) como un polvo blanco, EM: 384,3 $(M+H^+)$ y un 36 % (+)-(R o S)-*N*-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5*H*-ciclopenta[*c*]piridin-7-il)propionamida (ejemplo 60) como un polvo blanco. EM: 384,3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 61

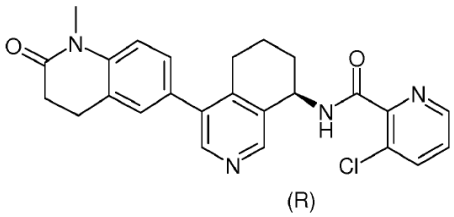
(R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-2 [E], la reacción de *Suzuki* de (+)-(R)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-amina (intermedio B-3b) con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dio el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo claro. EM: 308,2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 62

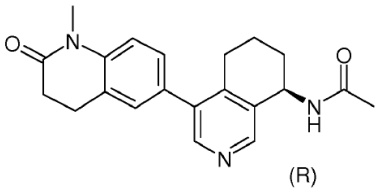
[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 13, el acoplamiento de (R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 61) con ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico dio el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 447,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 63

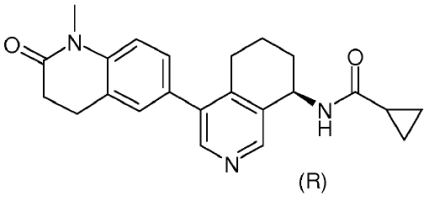
***N*-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida**



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1, la reacción de (R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 61) con cloruro de acetilo dio el compuesto del título como un sólido amorfo incoloro. EM: 350,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 64

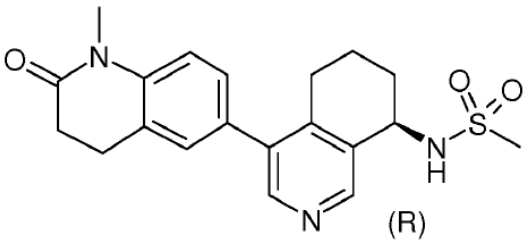
[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio B-1, la reacción de (R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 61) con cloruro de ciclopropanocarbonilo dio el compuesto del título como un sólido amarillo claro. EM: 376,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 65

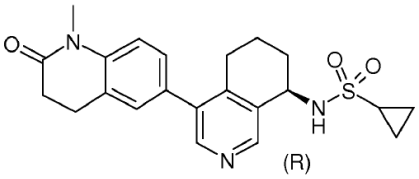
***N*-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida**



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 4, la reacción de (R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 61) con cloruro de metanosulfonilo dio el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 386,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 66

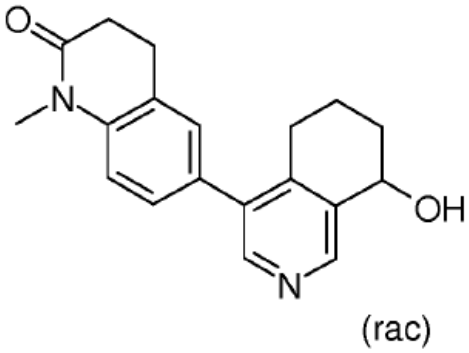
[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico



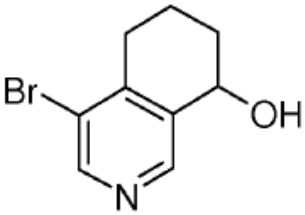
En analogía al procedimiento descrito para la preparación del ejemplo 4, la reacción de (R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 61) con cloruro de ciclopropanosulfonilo dio el compuesto del título como un sólido incoloro. EM: 412,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 67

(rac)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona

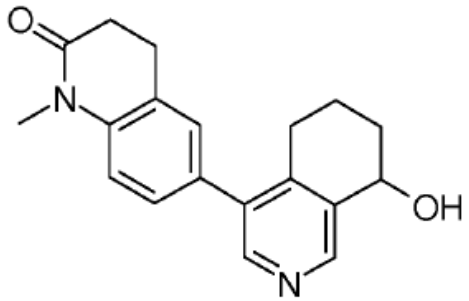


[A] (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ol



Una suspensión de 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (intermedio A-2 [C]) (2,135 g, 9,44 mmol) en MeOH (18,9 ml) se enfrió a 0 °C y se trató con $NaBH_4$ (357 mg, 9,44 mmol) en 5 porciones durante 30 min. La reacción se agitó durante 3/4 h a 0 °C, entonces se añadió gota a gota AcOH hasta que se obtuvo un pH ~ 5-6 y la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se diluyó con agua y se vertió en solución ac. sat de $NaHCO_3$, entonces, se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se lavaron una vez con solución de $NaHCO_3$ ac. sat. y NaCl ac. al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo se precipitó con CH_2Cl_2/*n*-pentano para proporcionar el compuesto del título (1,98 g, 92 %) como un aceite viscoso marrón oscuro. EM: 227 (M^+, 1Br).

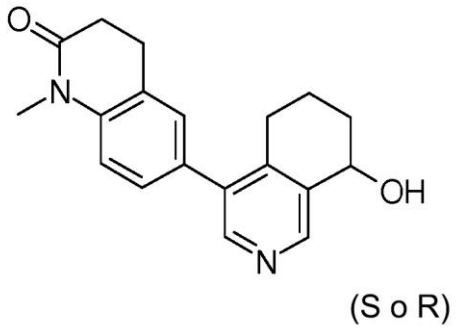
[B] (rac)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



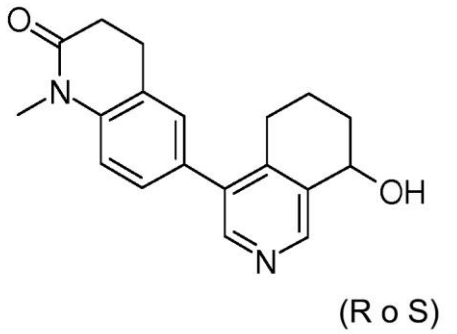
En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-2 [E], la reacción de *Suzuki* de (rac)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-ol con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) dio el compuesto del título como un polvo rojo claro. EM: 309,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 68 y ejemplo 69

(S o R)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona y (R o S)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona



Ejemplo 68

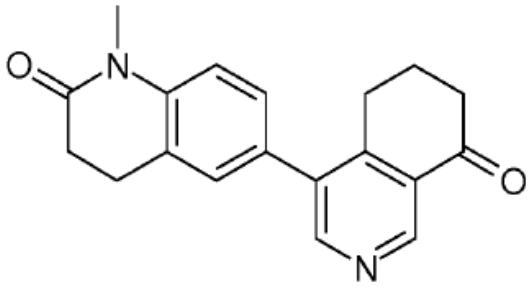


Ejemplo 69

Los compuestos del título se prepararon mediante separación quiral de 6-(rac)-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 67) en una columna Chiralpak IA (20 um) (etanol al 95 % en *n*-heptano) para dar, después de la precipitación a partir de CH_2Cl_2 con *n*-pentano, un 35 % de (S o R)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 68) como un sólido blanquecino, EM: 309,2 ($M+H^+$) y un 35% de (R o S)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona (ejemplo 69) como un sólido rojo claro. EM: 309,2 ($M+H^+$).

Ejemplo 70

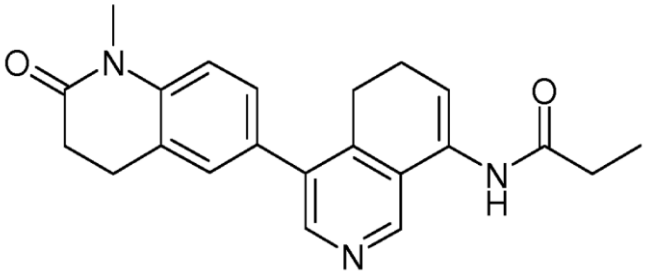
1-metil-6-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona



En analogía al procedimiento descrito para la preparación del intermedio A-2 [E], el compuesto del título se ha obtenido mediante la reacción de *Suzuki* de 4-bromo-6,7-dihidroisoquinolin-8(5*H*)-ona (intermedio A-2 [C]) con 1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona (intermedio A-1) como un polvo amarillo claro. EM: 307,14 ($M+H^+$).

Ejemplo 71

***N*-[4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-isoquinolin-8-il]-propionamida**



A una suspensión agitada de 1-metil-6-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-1*H*-quinolin-2-ona) (919 mg, 3 mmol, ejemplo 70) y amida del ácido propiónico (658 mg, 9 mmol) en trifluorotolueno (30 ml) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (585 mg, 3,9 mmol) y la reacción se agitó a 102 °C. Después de 4 h, se añadió una solución de ácido trifluorometanosulfónico (158 mg, 1,05 mmol) en trifluorotolueno (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 8 h adicionales. Después de este tiempo, se añadieron amida del ácido propiónico (219 mg, 3 mmol) y una solución de ácido trifluorometanosulfónico (158 mg, 1,05 mmol) en trifluorotolueno (5 ml) y la agitación continuó a 102 °C durante la noche. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y se añadió NaOH ac. 2 M (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3x) y las fases orgánicas se lavaron con solución ac. sat. de NaCl (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y evaporaron. La cristalización del producto bruto (diclorometano/acetato de etilo/heptano) proporcionó el compuesto del título (915 mg, rendimiento de un 84%) como cristales blanquecinos. EM: 362,2 ($M+H^+$).

Ejemplo A

Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg
	425 mg

Ejemplo B

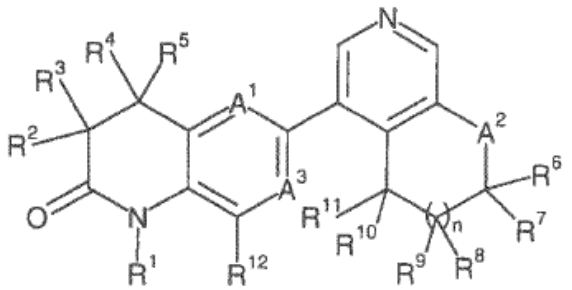
Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de una manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

Por cápsula

Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
	220,0 mg

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es alquilo C_1-C_7;

R^2 es H;

R^3 es H;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^6 es H, halógeno o alquilo C_1-C_7;

R^7 es H;

R^8 es H;

R^9 es H;

R^{10} es H;

R^{11} es H;

R^{12} es H o halógeno;

A^1 es CR^{13};

A^2 es NR^{14} o $CR^{15}R^{16}$;

A^3 es CR^{17};

R^{13} es H o halógeno;

R^{14} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$, en la que la suma de q, r y p es al menos 2;

R^{15} es $-(CR^{20}R^{21})_q-(CR^{22}R^{23})_r-(CR^{24}R^{25})_p-NR^{26}R^{27}$;

R^{16} es H;

o R^6 y R^{16}, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un doble enlace;

R^{17} es H;

R^{20} es H;

R^{21} es H;

R^{22} es H;

R^{23} es H;

R^{24} es H;

R^{25} es H;

R^{26} es H;

R^{27} es H, $-S(O)_2R^{31}$, $-C(O)R^{31}$ o $-C(O)OR^{31}$, en la que en caso de que R^{26} sea H y R^{27} sea H, entonces la suma de q, r y p es al menos 1;

R^{31} es alquilo C_1-C_7, hidroxilalquilo C_1-C_7, cicloalquilo C_3-C_8 o cloropiridinilo;

n es cero o 1;

p es cero o 1;

q es cero o 1;

r es cero o 1;

o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^6 es H.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R^{12} es H.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A^2 es $CR^{15}R^{16}$.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^{27} es $-C(O)R^{31}$.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^{31} es alquilo C_1-C_7.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es 1.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que q, r y p son cero.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de

(rac)-N-[4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(S)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(-)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(S)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(-)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(S)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

éster *terc*-butílico del ácido {2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-carbámico;

clorhidrato de 6-[1-(2-amino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-[1,7]naftiridin-5-il]-1-metil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-propionamida;

N-(2-(5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-3,4-dihidro-1,7-naftiridin-1(2H)-il)etil)etanosulfonamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de

(2R,S)-2-hidroxi-N-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(2R)-2-hidroxi-N-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(2S)-2-hidroxi-N-((4R,S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(+)-(2R)-2-hidroxi-N-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(-)-(2R)-2-hidroxi-N-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(-)-(2S)-2-hidroxi-N-((4S o 4R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(+)-(2S)-2-hidroxi-N-((4R o 4S)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propanamida;

(rac)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(-)-(S o R)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(-)-(S o R)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(rac)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-(S o R)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-(R o S)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-(S o R)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(+)-(R o S)-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(rac)-N-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(rac)-[4-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

N-[(R o S)-4-(7-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(rac)-[4-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(rac)-[4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(+)-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(-)-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido etanosulfónico;

(-)-N-[(S o R)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-

il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8S o 7R,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8S o 7S,8R)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(-)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-fluoro-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(rac)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(-)-(S o R)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(R)-6-(8-amino-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido 3-cloro-piridin-2-carboxílico;

N-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-acetamida;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;

N-[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-metanosulfonamida;

[(R)-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico;

(rac)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(S o R)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

(R o S)-6-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona;

1-metil-6-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-4-il)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

N-[4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6-dihidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)etanosulfonamida;

(+)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(rac)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

N-{2-[5-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-3,4-dihidro-2H-[1,7]naftiridin-1-il]-etil}-propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y 10, seleccionado de

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)propionamida;

(+)-(R o S)-N-(4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-7-il)etanosulfonamida;

(+)-(R o S)-N-[4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(R o S)-4-(8-cloro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7S,8R o 7R,8S)-7-metil-4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

(+)-N-[(7R,8R o 7S,8S)-4-(7-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-7-metil-5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-propionamida;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el compuesto es (+)-(S o R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 10 y 12, en el que el compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo terapéuticamente inerte.

18. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, en la que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, hiperaldosteronismo primario y síndrome de Cushing.

20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que dicho compuesto es (+)-(R)-N-(4-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-8-il)propionamida o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.