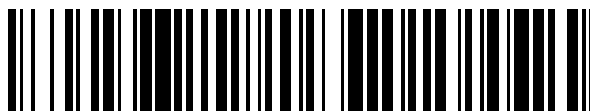


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 699**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/4709	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01) A61P 9/00	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)	
C07D 405/14	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 413/04	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/10	(2006.01)	
C07D 487/04	(2006.01)	
C07D 491/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2014** **PCT/US2014/031651**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014** **WO14160668**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2014** **E 14717649 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2978751**

54 Título: **Tetrahidroisoquinolinas que contienen azoles sustituidos como inhibidores del factor XIa**

30 Prioridad:

25.03.2013 US 201361804883 P
28.06.2013 US 201361840736 P
23.10.2013 US 201361894607 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.05.2019

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

PINTO, DONALD J.P.;
CLARK, CHARLES G.;
SMITH, II, LEON M.;
ORWAT, MICHAEL J.;
JEON, YOON y
CORTE, JAMES R.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 712 699 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

Tetrahidroisoquinolinas que contienen azoles sustituidos como inhibidores del factor XIa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere de manera general a nuevos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos, y a análogos de los mismos, que son inhibidores del factor XIa y/o de la calicreína plasmática, a composiciones que los contienen y a estos compuestos para su uso en terapia, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos tromboembólicos o para el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

Antecedentes de la invención

Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de que hay disponibles anticoagulantes tales como warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios, tales como aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El anticoagulante oral, warfarina, inhibe la maduración postraducciona de los factores de coagulación VII, IX, X y protrombina y ha demostrado ser eficaz en la trombosis tanto venosa como arterial. Sin embargo, su uso se ve limitado debido a su escaso índice terapéutico, a la lenta aparición de su efecto terapéutico, a numerosas interacciones con la dieta y farmacológicas y a la necesidad de supervisión y ajuste de la dosis. Por lo tanto, ha cobrado especial importancia el descubrimiento y desarrollo de anticoagulantes para la prevención y tratamiento de una gran variedad de trastornos tromboembólicos.

Una estrategia es inhibir la generación de trombina usando como diana la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). El factor XIa es una serina proteasa plasmática implicada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa al factor IX (FIX) y al factor X (FX), lo que da lugar a la producción de factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de inactivarse esta vía mediante el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Después, se propaga adicionalmente el proceso de coagulación mediante la activación retroalimentada de los factores V, VIII y XI por cantidades catalíticas de trombina. (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007).) El fuerte incremento de trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, que polimeriza formando el armazón estructural de un coágulo de sangre y activa a las plaquetas, que son un componente celular clave de la coagulación (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Por lo tanto, el factor XIa desempeña un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y por lo tanto, es una diana atractiva para la terapia antitrombótica.

La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a tripsina y está presente en el plasma a razón de 35 a 50 µg/ml. La estructura génica es similar a la del factor XI. En su conjunto, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene un 58 % de homología con el factor XI. Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel clave en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de serpina C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de C1 esterasa padecen angioedema hereditario (HAE), que da como resultado un hinchamiento intermitente en la cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática, que escinde al cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina y causando un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de molécula grande de calicreína plasmática, trata de manera efectiva la HAE al prevenir la liberación de bradiquinina, lo que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8:1187-1199 (2008)).

El sistema de calicreína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente, se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (Clermont, A. et al., "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", *Diabetes*, 60:1590-1598 (2011)). Asimismo, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática, ASP-440, mejoró las anomalías tanto de permeabilidad vascular retinal como de flujo sanguíneo retinal en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de calicreína plasmática debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético. Otras complicaciones de diabetes tales como hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía y neuropatía, todas las cuales tienen asociaciones con la calicreína plasmática, también se pueden considerar como dianas para un inhibidor de calicreína plasmática.

Hasta la fecha, no ha sido aprobado para uso médico ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la calicreína plasmática. Los inhibidores de molécula grande de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como ya ha sido comunicado para Ecallantide. Por lo tanto, sigue habiendo necesidad de compuestos que inhiban la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que sean disponibles por vía oral. Asimismo, las

moléculas en la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es de sobra conocido que dichas funcionalidades pueden ser limitantes para la permeabilidad intestinal y por lo tanto para la disponibilidad por vía oral. También se hace referencia al documento WO2007/054453.

5 Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de tetrahidroisoquinolina sustituidos, sus análogos, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de enzimas de serina proteasa, especialmente el factor XIa y/o la calicreína plasmática.

También se divulgan en el presente documento procesos e intermedios para preparar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tromboembólicos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y con el edema macular diabético.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

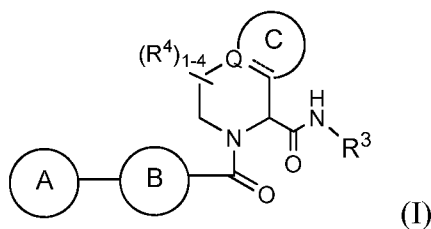
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno o dos agente o agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona, *entre otras*, compuestos de Fórmula (I):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: carbociclo C₃₋₁₀ y un heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹ según lo permita la valencia;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, y opcionalmente sustituido con uno o más R² según lo permita la valencia;

el anillo C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: fenilo y heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR⁶, O, y S(O)_p y opcionalmente sustituido con uno o más R⁵ según lo permita la valencia;

Q se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: C, CH y N;

---- es un enlace opcional; con la condición de que cuando Q es N, el enlace opcional está ausente;

R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, NO₂, OH, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, -CHF₂, -CF₃, -CH₂NH₂, -OCHF₂, -CO(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -COOH y heterociclo de 5 a 7 miembros;

R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, =O, OH, NH₂, CF₃, halo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C₁₋₃ y C(O)alquilo C₁₋₃;

R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, carbociclo

C₃₋₁₀ sustituido con 1-3 R^{3a}, y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁷, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};

R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CO₂H y -CO₂(C₁₋₄alquilo);

R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo y alquilo C₁₋₄;

R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 R^b, alqueno C₂₋₄ sustituido con 1-2 R^b, alquino C₂₋₄ sustituido con 1-2 R^b, OH, CN, NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, -OCO(alquilo C₁₋₄), -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄)₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -(CH₂)₂CONH₂, -CONR⁹(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CON(alquilo C₁₋₄)-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), -NR⁹COalquilo C₁₋₄, -NR⁹CO₂alquilo C₁₋₄, -NR⁹CONH(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-OH, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, R⁸, -OR⁸, -O-alquilen C₁₋₄-R⁸, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁹R⁸, -NR⁹COR⁸, -NR⁹R⁸, -NR⁹CO₂R⁸, y -NR⁹CONR⁹R⁸;

R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄, COalquilo C₁₋₄, CO₂alquilo C₁₋₄, CO₂Bn, fenilo y bencilo;

R⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 1-3 R^b;

R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄;

R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 R^d, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CH₂CF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c, y CONHR^c;

R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, CN, OH, NO₂, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 R^d, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nN(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONH₂, -(CH₂)_n-CONH(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, R^c, COR^c, CO₂R^c, -S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄)R^c, NHCONHR^c, y CONHR^c; opcionalmente, R^b y R^b junto con el átomo o átomos de carbono al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con =O;

o R^a y R^b se combinan para formar un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, y opcionalmente sustituido con 1-3 R^e;

R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-3 R^d;

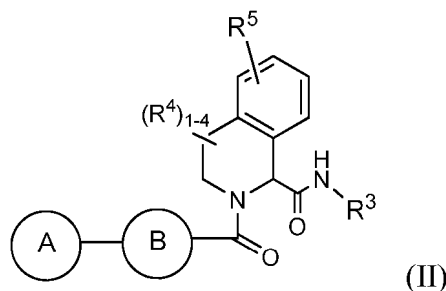
R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₈ opcionalmente sustituido con OH, y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros;

n se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y

p se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y

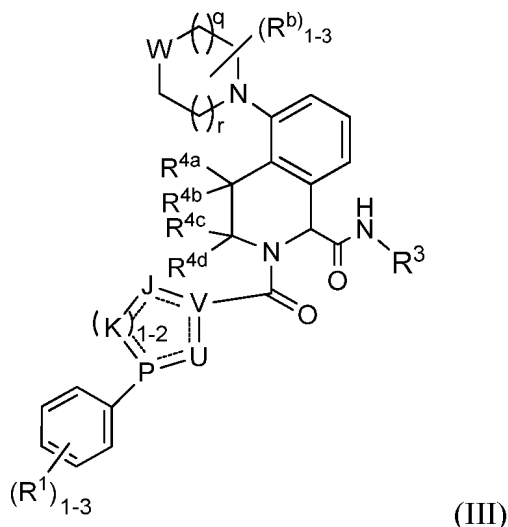
S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 R¹;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, S(O)_p, y O y opcionalmente sustituido con 1-3 R²;

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 R^b, alquienilo C₂₋₄ sustituido con 1-2 R^b, OH, CN, NH₂, alcoxi C₁₋₄, -O-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -NR⁹COalquilo C₁₋₄, -NR⁹CO₂alquilo C₁₋₄, -NR⁹CONH(alquilo C₁₋₄), -NR⁹CONR⁹-alquilen C₁₋₄-CO₂alquilo C₁₋₄, -NR⁹-alquilen C₁₋₄-OH, R⁸, NR⁹R⁸, -OR⁸, y -CONR⁹R⁸; y

R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho carbociclo o heterociclo está sustituido con 1-3 R^b; otras variables son como se han definido en la Fórmula (I) anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

---- es un enlace opcional;

W se selecciona entre el grupo que consiste en CR^bR^b, N, NR^a, O y S(O)_p;

J, K, P, U y V cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: N, NH, O, S(O)_p, CR², y CR²R²;

R² se selecciona de H, =O, OH, NH₂, CF₃, halo y alquilo C₁₋₄;

R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C₁₋₄;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₄ sustituido con 1-2 R^d, -(CH₂)_nOH, CH₂CF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, y R^c;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, COR^c, CO₂R^c, y CONHR^c;

opcionalmente, R^b y R^b junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre NR^a, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con =O;

o R^a y R^b juntos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p, y sustituido con 1-3 R^e;

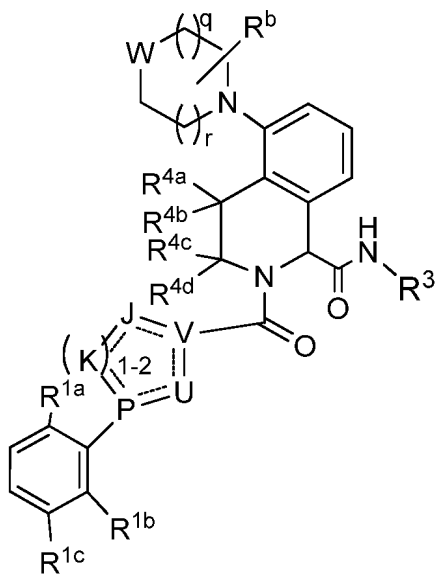
R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d;

R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄), y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

R^e se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros;

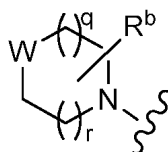
q, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

r, se selecciona entre 0, 1 y 2;
 otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.
 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):

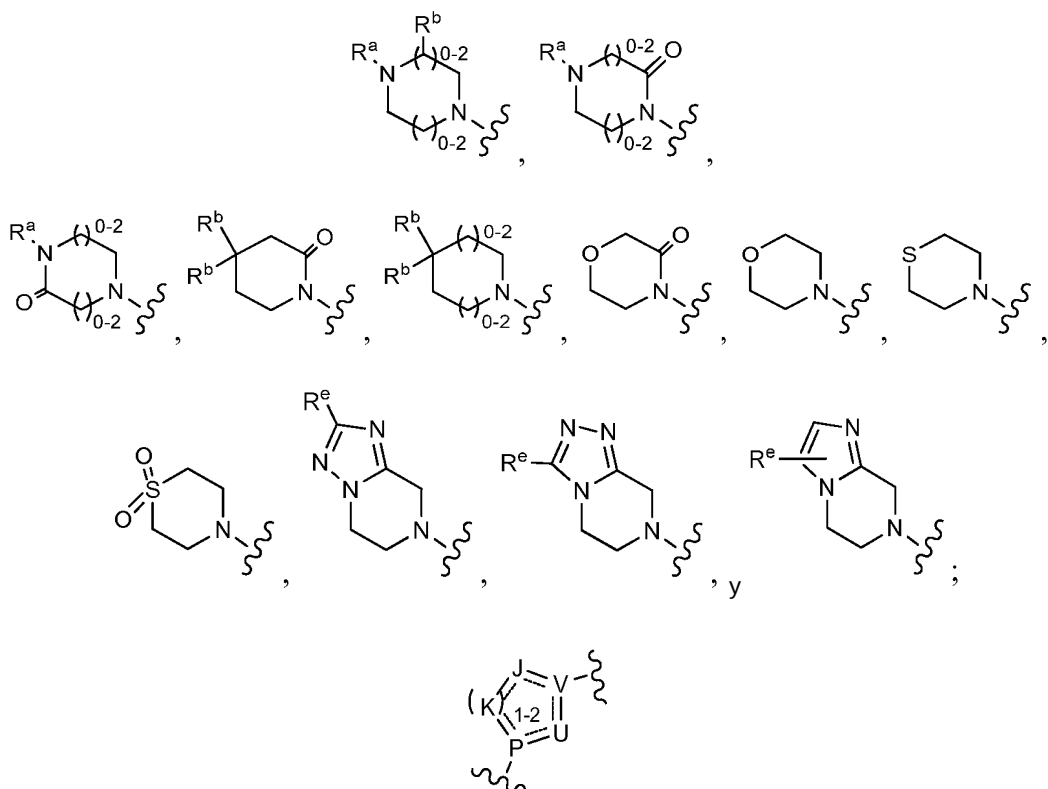


(IV)

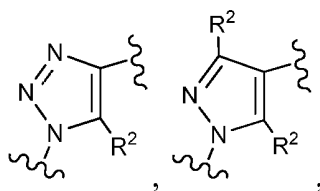
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:



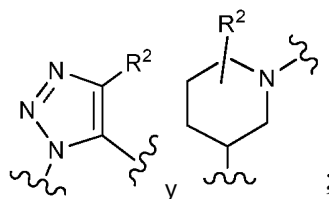
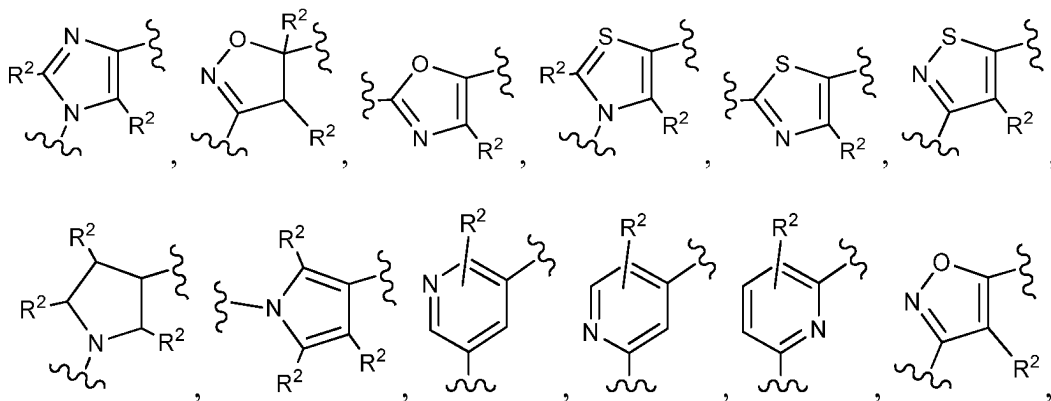
se selecciona entre el grupo que consiste en:



se selecciona entre el grupo que consiste en:



5



10

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, y $-COOH$;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;

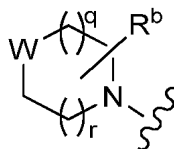
15 R^{1c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo y metoxi;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , quinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , tetrahydroquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , isoquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , indolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} , y biciclo[2,2,2]octano sustituido con 1-2 R^{3a} , y

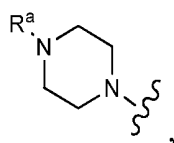
20 R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y Me; otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

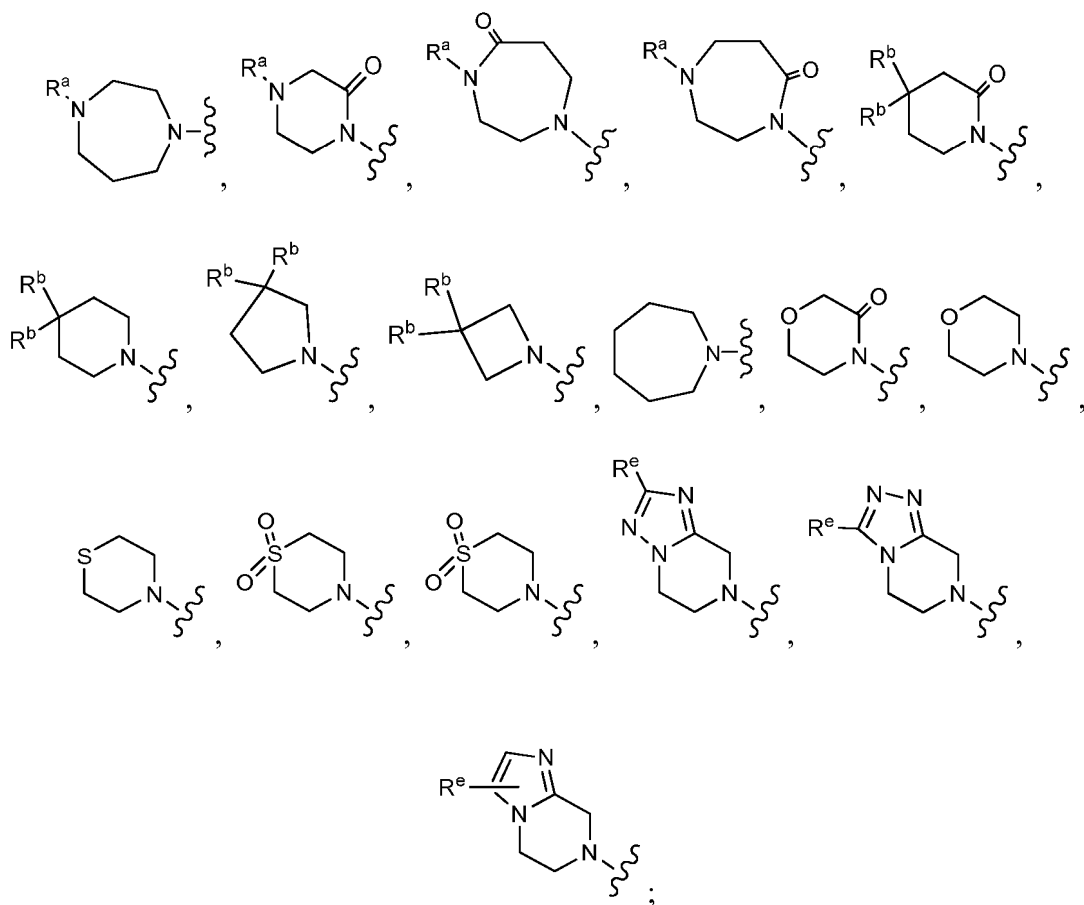
25



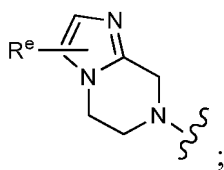
se selecciona entre el grupo que consiste en:



30



y



R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} , $-\text{OCO}-$ alquilo C_{1-4} , $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONR}^9(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, R^8 , $-\text{OR}^8$, $-\text{COR}^8$, y $-\text{CO}_2R^8$; y

opcionalmente, R^b y R^b junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre NR^a , O y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde dicho heterociclo está sin sustituir o sustituido con $=\text{O}$; y

R^e se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $\text{CO}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $\text{CO}(\text{haloalquilo } C_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo } C_{3-6}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$, y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo de 5 a 6 miembros}$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F; y

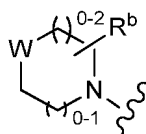
R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: CO_2H y $-\text{CO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$;

otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.

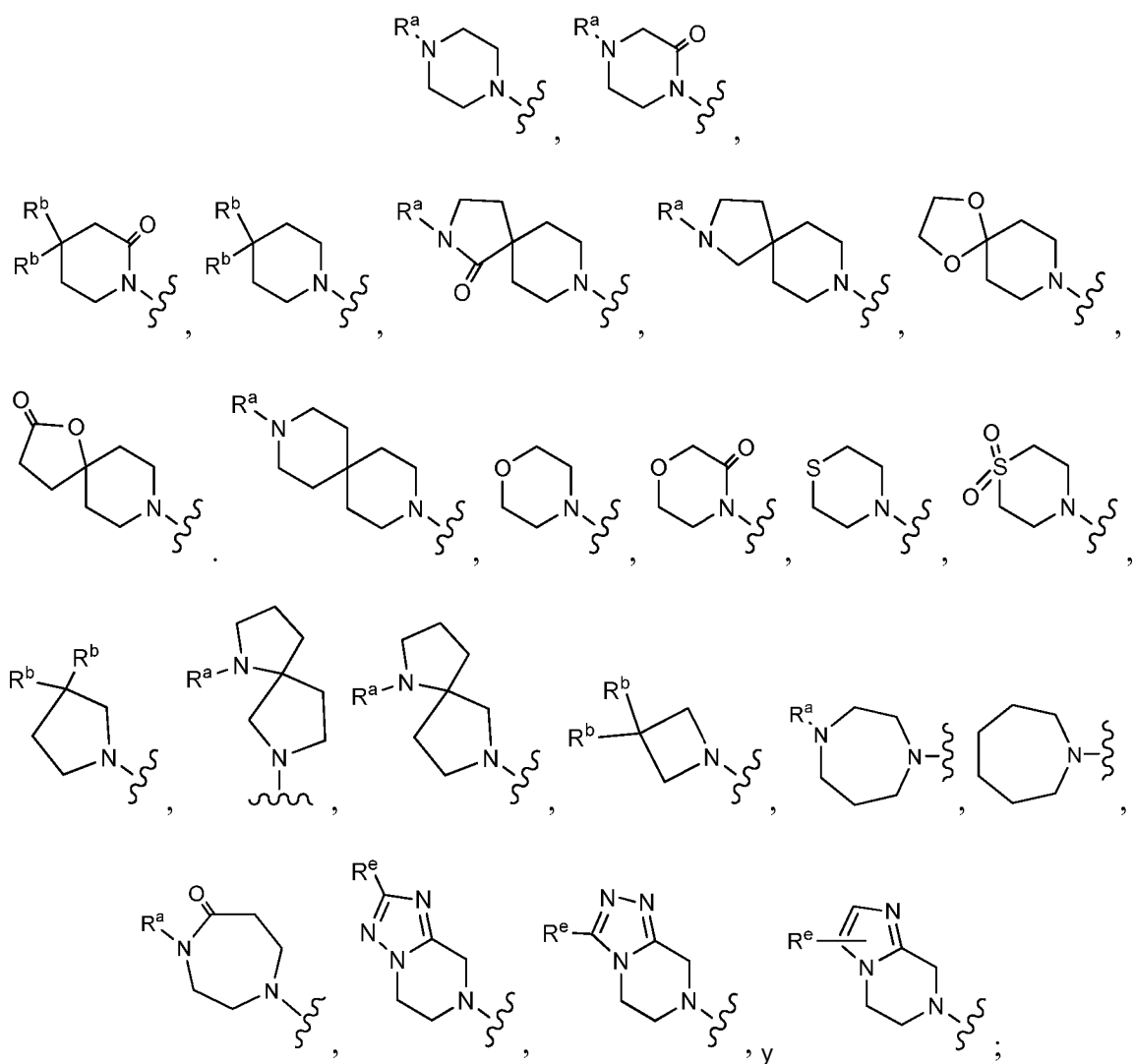
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, COMe, OH, OMe, OCHF_2 , CHF_2 , y CF_3 ;

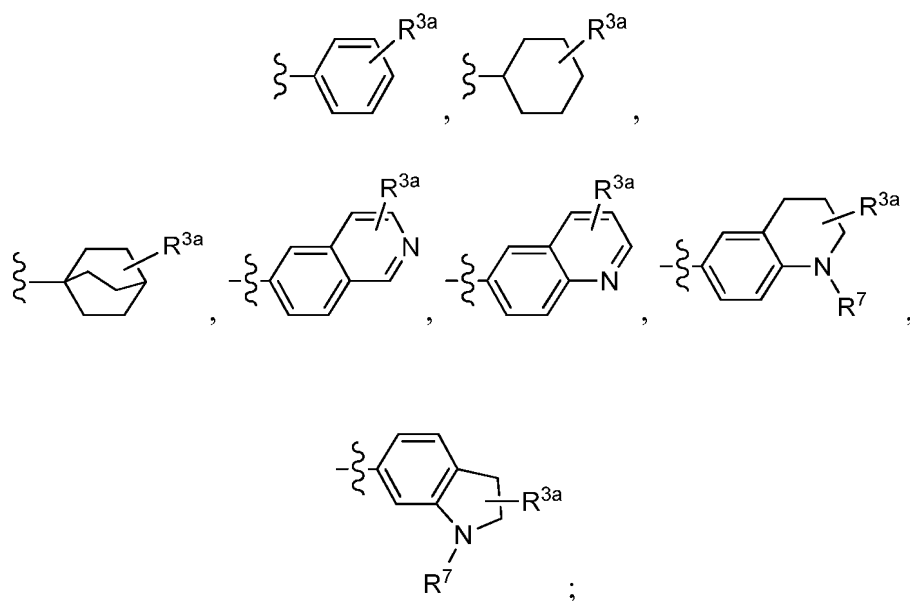
R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;



se selecciona entre el grupo que consiste en:



R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

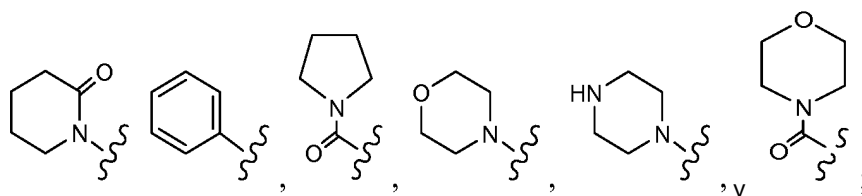
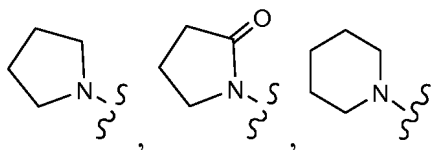


R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: CO₂H,

CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu) y -CO₂(i-Bu);

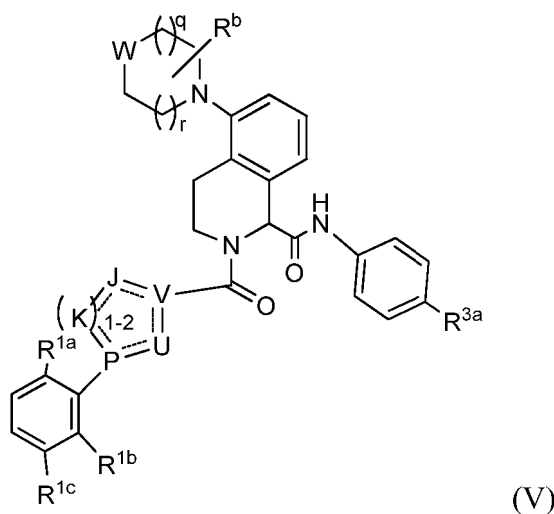
R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Me, Et, i-propilo, CN, OH, -OMe, -CO₂Me, -CO₂Et, -CON(Me)₂, NH₂, -N(Me)₂, -O(CH₂)N(Me)₂, -O(CH₂)OMe,

5



10 y
R^e se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-fenilo;
otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.

15 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V):



(V)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

20

---- es un enlace opcional;

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, CHF₂, y CF₃;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F y Cl;

R^{1c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl;

25

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: CO₂H, CO₂Me, -CO₂Et, -CO₂(i-Pr), -CO₂(t-Bu), -CO₂(n-Bu) y -CO₂(i-Bu);

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2;

otras variables son como se definen en la Fórmula (III) anterior.

30

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

35

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-2 R^{3a}, y heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a};

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁₋₄);

R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, R⁸, -OR⁸, COR⁸, -CONHR⁸, y NHCONHR⁸;

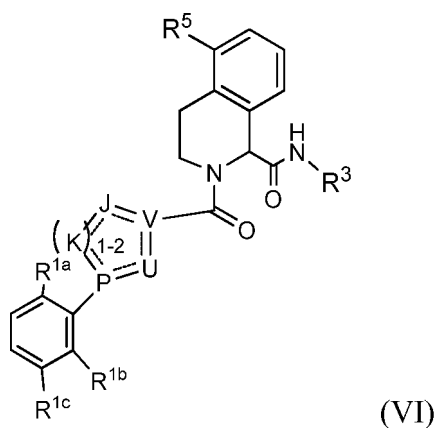
R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^a , O y $S(O)_p$; en donde dicho cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 1-3 R^b ;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_nOH$, $CO(alquilo\ C_{1-4})$, $COCF_3$, CH_2CF_3 , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-CONH$ -alquilen C_{1-4} - $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, alquilen C_{1-4} - $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, R^c , y CO_2R^c ;

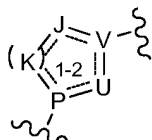
R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=O$, halo, CN, OH, NO_2 , alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^d , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nN(alquilo\ C_{1-4})_2$, $CO(alquilo\ C_{1-4})$, $CO(haloalquilo\ C_{1-4})$, $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_nCONH_2$, $-(CH_2)_nCONH(alquilo\ C_{1-4})$, $-(CH_2)_nCON(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-CONH$ -alquilen C_{1-4} -O(alquilo $C_{1-4})$, $-CONH$ -alquilen C_{1-4} -N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO(alquilo\ C_{1-4})$, $-NHCO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NH(alquilo\ C_{1-4})$, R^c , COR^c , CO_2R^c , $-S(O)_2NH(alquilo\ C_{1-4})R^c$, $NHCONHR^c$, y $CONHR^c$; y

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, O y $S(O)_p$; en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d ; otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

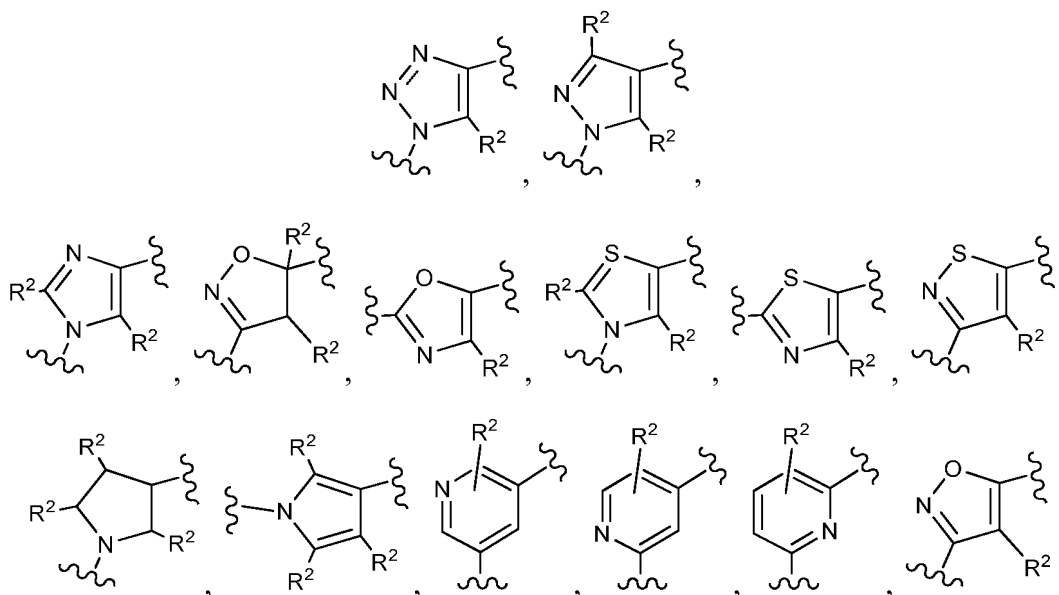
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI):

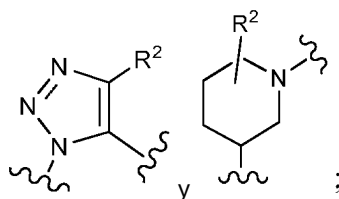


o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:



se selecciona entre el grupo que consiste en:





R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, y $-COOH$;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;

R^{1c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=O$, OH, NH_2 , CF_3 , halo y alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , quinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , tetrahydroquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , isoquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , indolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} , y biciclo[2,2,2]octano sustituido con 1-2 R^{3a} , y

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CO_2H$ y $-CO_2$ (alquilo C_{1-4});

otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

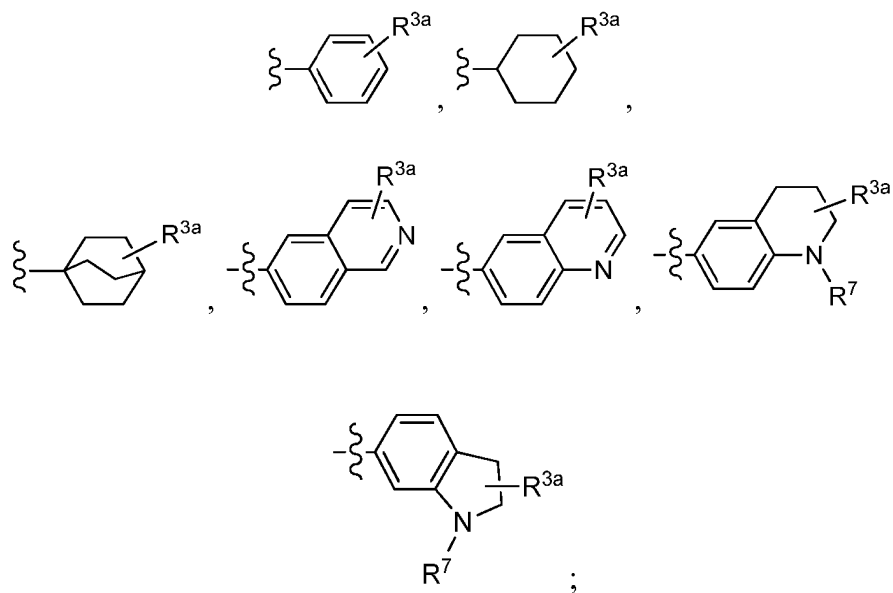
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3 , y CO (alquilo C_{1-4});

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

R^{1c} es Cl;

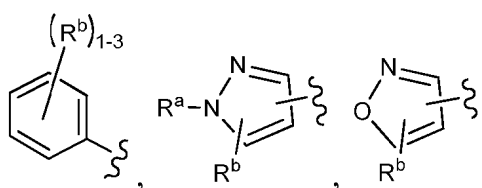
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

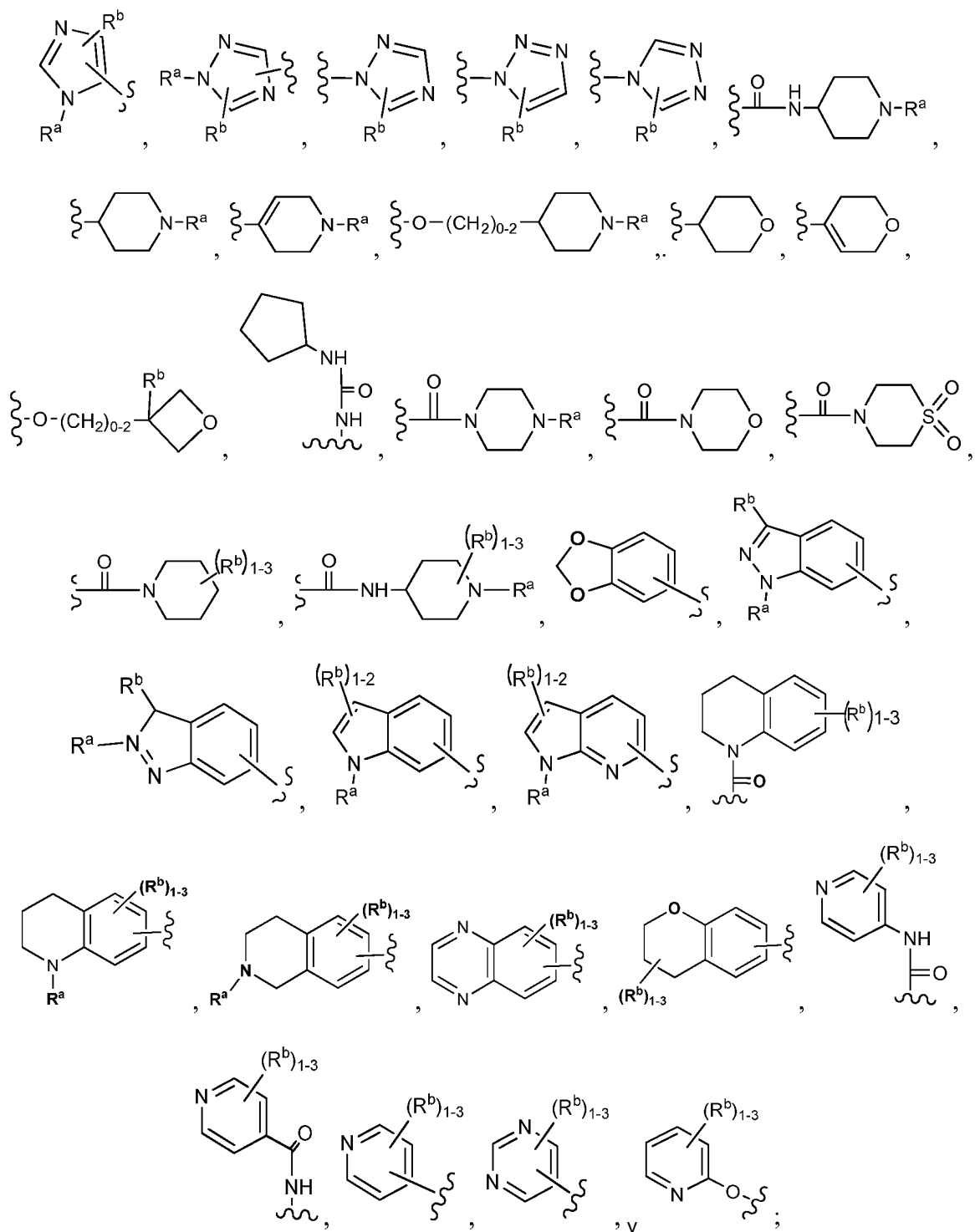


y

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CO_2H$, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$ y $-CO_2$ (t-butilo);

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:





- 15 R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, Et, $-(CH_2)_3OH$, $COCF_3$, COMe, CO_2Me , CO_2Et , $CO_2(t-butilo)$, $-CONH(CH_2)_2CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, R^c , y CO_2R^c ;
- R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, Et, Cl, OMe, OCF_3 , NO_2 , NH_2 , $N(Me)_2$, CO_2Me , CO_2Et , $CONH_2$, $-CONH(alquilo\ C_{1-4})$, $-CON(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O(alquilo\ C_{1-4})$, $-CONH(CH_2)_{1-2}N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-NHCO_2(alquilo\ C_{1-4})$, R^c , COR^c , $CONHR^c$; y
- 20 R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d .

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF_3 , y $C(O)Me$;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

R^{1c} es Cl;

R^{3a} es $-CO_2H$;

5 R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: Cl, OMe, OCF_3 , NO_2 , $CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CON(Me)_2$, $-CON(Et)_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH(CH_2)_{1-2}N$ (alquilo C_{1-4})₂, $NHCO_2Me$, $NHCO_2Et$ y COR^c ; y

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d ;

10 otras variables son como se definen en la Fórmula (VI) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en donde:

15 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^b , alqueno C_{2-4} sustituido con 1-2 R^b , $-OH$, CN , $-NH_2$, $-N$ (alquilo C_{1-4})₂, $-NH_2$ -alquilen C_{1-4} - OH , $-O$ -alquilen C_{1-4} - O (alquilo C_{1-4}), $-O$ -alquilen C_{1-4} - N (alquilo C_{1-4})₂, $-NHCO$ (alquilo C_{1-4}), $-NHSO_2$ (alquilo C_{1-4});

R^{3a} es $-CO_2H$;

20 R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: NH_2 , $CONH_2$, CO_2 (alquilo C_{1-4}), R^c , y COR^c ; y

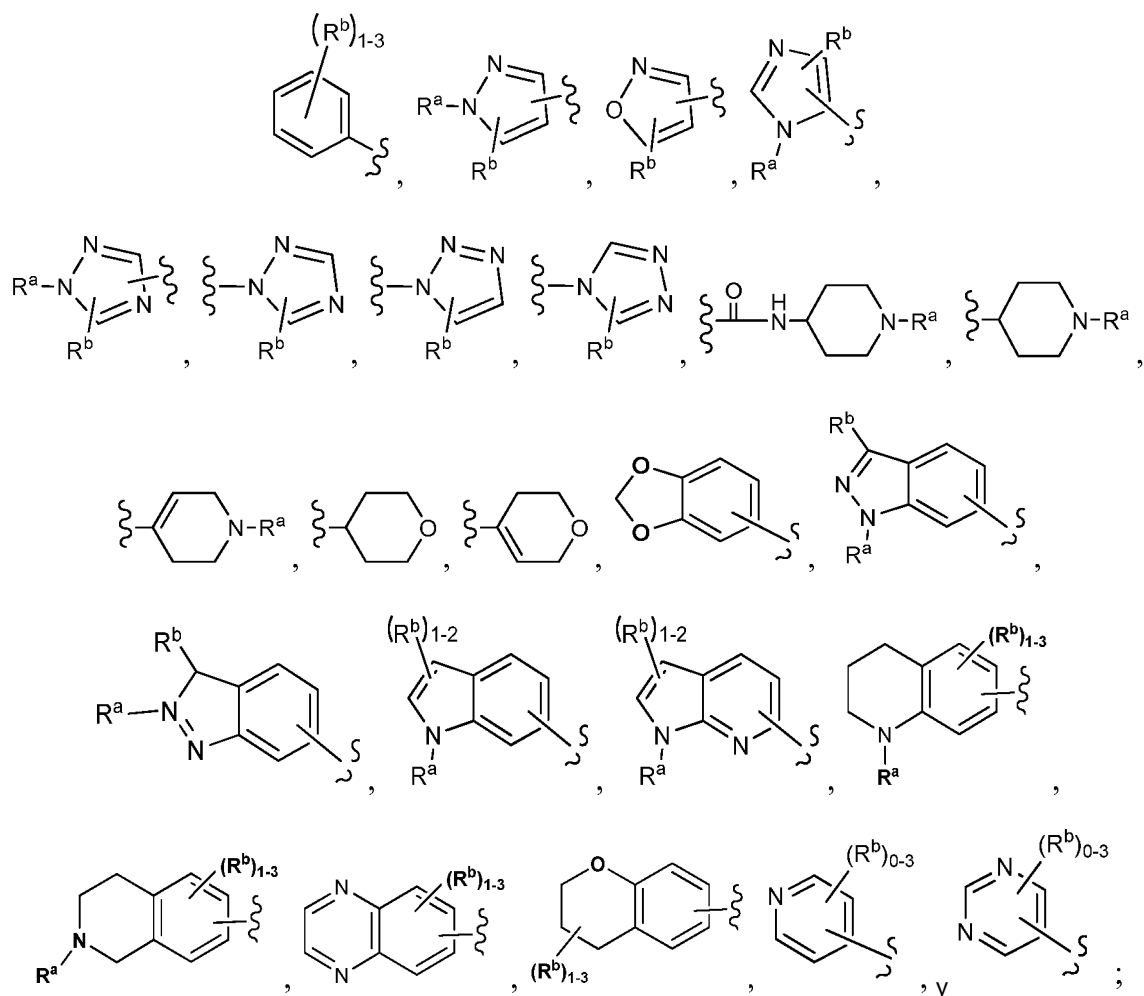
R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo, y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros;

otras variables son como se definen en la Fórmula (VI) anterior.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^b , alqueno C_{2-4} sustituido con 1-2 R^b , $-N(Me)_2$, $-O(CH_2)_2N(Me)_2$, $O(CH_2)_2OMe$, $CONH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-NHSO_2Me$,

30



R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: CO_2H , CO_2Me , CO_2Et y $\text{CO}_2(i\text{-Bu})$;

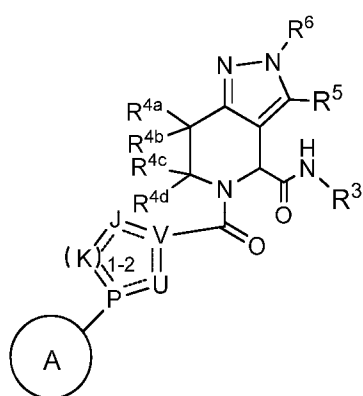
R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, metilo, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, COMe , COCF_3 , CO_2Me , R^c , y CO_2R^c ;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Cl, OMe, OCF_3 , NO_2 , NH_2 , $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, CONH_2 , $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONHEt}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Et}$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, R^c , COR^c , y CONHR^c ;

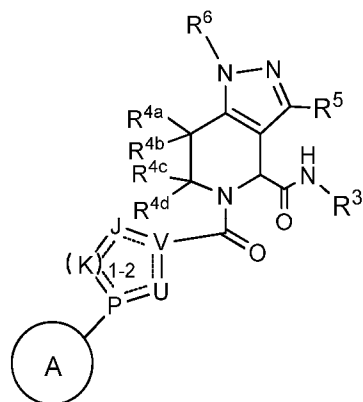
R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ fenilo, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ morfolina, piperidina, metilpiperidina y metilpiperazina, en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d ;

y R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=\text{O}$, pirrolidina y $\text{N}(\text{Me})_2$.

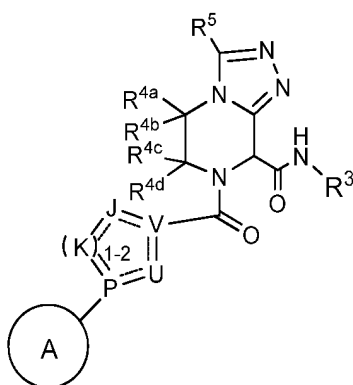
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII), (VIII) y (IX):



(VII)



(VIII)



(IX)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde:

el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en: carbociclo C_{3-10} y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NH, Nalquilo C_{1-4} , O y $\text{S}(\text{O})_p$, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^1 según lo permita la valencia;

J, K, P, U y V cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: N, NH, O, $\text{S}(\text{O})_p$, CR^2 , y CHR^2 ;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, NO_2 , alquilo C_{1-6} , OH, OMe y CN;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=\text{O}$, OH, NH_2 , CF_3 , halo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C_{1-3} y $\text{C}(\text{O})$ alquilo C_{1-3} ;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} sustituido con 1-3 R^{3a} , carbociclo C_{3-10} sustituido con 1-3 R^{3a} , y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NR^7 , O y $\text{S}(\text{O})_p$; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a} ;

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4} ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} y $-\text{NH}_2$; y

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C_{1-4} .

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de caliceína plasmática K_i o Factor XIa $\leq 10 \mu\text{M}$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática K_i o Factor Xla $\leq 1 \mu M$.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática K_i o Factor Xla $\leq 0,5 \mu M$.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de calicreína plasmática K_i o Factor Xla $\leq 0,1 \mu M$.

10 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

15 En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, de los mismos.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

Se divulga también en el presente documento un proceso para producir un compuesto de la presente invención.

25 Se divulga también en el presente documento un intermedio para producir un compuesto de la presente invención.

30 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos. Preferiblemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en terapia.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en terapia para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

También se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno tromboembólico, comprendiendo el método: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, y el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado de un inhibidor del factor Xa, tal como apixabán, rivaroxabán, betrixabán, edoxabán, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, tal como dabigatrán, un agente trombolítico y un agente fibrinolítico. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente seleccionado entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatrán, desulfatohirudina, activador del plasminógeno tisular, activador del plasminógeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es al menos un agente antiplaquetario. Preferiblemente, los agentes antiplaquetarios son clopidogrel y/o aspirina o una combinación de los mismos.

65 El trastorno tromboembólico incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos

tromboembólicos cardiovasculares venosos, trastornos tromboembólicos cerebrovasculares arteriales y trastornos tromboembólicos cerebrovasculares venosos. Los ejemplos de trastornos tromboembólicos incluyen, aunque sin limitación, angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio, infarto de miocardio recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno inflamatorio, comprendiendo el método: administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen, aunque sin limitación, sepsis, síndrome del malestar respiratorio agudo y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para la profilaxis de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento y/o profilaxis una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática incluye, aunque sin limitación, deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de la dificultad respiratoria en adultos, coagulación intravascular diseminada y cirugía de derivación cardiopulmonar.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o en la profilaxis de un trastorno tromboembólico.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Asimismo, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios hechos en los mismos se describen en el presente documento. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en la que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

- El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.
- Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).
- El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.
- Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileno" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Adicionalmente, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, *n*-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.
- "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, aunque sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.
- "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, *n*-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.
- "Halo" o "halógeno" incluyen flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, aunque sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.
- "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, aunque sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.
- Los términos "alquilcarbonilo" se refiere a un alquilo o alquilo sustituido unido a un carbonilo.
- El término "carbonilo" se refiere a C(=O).

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a OH.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos.

5 Se pretende que "cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

10 Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo de hidrocarburo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Un anillo con puentes se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, aunque sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

35 Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "resto aromático" puede estar no sustituido o sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en el que dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 grupos, preferentemente 1 a 3 grupos.

45 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclo" o "grupo heterocíclico" indique un anillo heretocíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico o bicíclico o de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros policíclico que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable.

50 Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entes estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.

60 Los ejemplos de heterociclos incluyen, aunque sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo,

isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, aunque sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, aunque sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión frase "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, aunque sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puentes se da cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, aunque sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando se usa un anillo punteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

- 5 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando un sistema de anillo (*por ejemplo*., carbocíclico o heterocíclico) se dice que está sustituido con un grupo carbonilo o un
- 10 doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el doble enlace sea parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en este documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (*por ejemplo*, C=C, C=N o N=N).

- 15 En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (*por ejemplo*, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (*por ejemplo*, mCPBA y/o peróxido de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

- 20 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 grupos R, después, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente entre la definición de R. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

- 25 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de
- 30 sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

- La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.
- 35

- Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, sales de ácidos minerales u
- 40 orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos
- 45 orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de las sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack
- 50 Publishing Company, Easton, PA (1990).
- 55

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

- 60 a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);
 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- 65 c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);
 d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); y

e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *en sí mismos*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo *por sí mismo* o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo y otros ésteres bien conocidos fisiológicamente hidrolizables usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zürich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Por "compuesto estable" y "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)₂H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, aunque sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "RBF" para matraz de fondo redondo, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo

	<i>i</i> -Bu	isobutilo
	<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
	Ph	fenilo
	Bn	bencilo
5	Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	BoC ₂ O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
	AcOH o HOAc	ácido acético
	AlCl ₃	cloruro de aluminio
	AIBN	Azobisisobutironitrilo
10	BBr ₃	tribromuro de boro
	BCl ₃	tricloruro de boro
	BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
	reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
	Reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilamoniosulfonilmetanimidato
15	CBz	carbobenciloxi
	CH ₂ Cl ₂	diclorometano
	CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
	CDCl ₃	deutero-cloroformo
	CHCl ₃	cloroformo
20	mCPBA o m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
	Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
25	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
30	DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
35	ADNc	ADN complementario
	Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
	DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
40	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio (I)
	EtsN o TEA	trietilamina
	EtOAc	acetato de etilo
45	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOH	etanol
	GMF	filtro de microfibras de vidrio
	Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)(triiciclohexilfosfina)rutenio
50	HCl	ácido clorhídrico
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
	Hex	hexano
	HOBt o HOBt	1-hidroxibenzotriazol
55	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	reactivo de Jones	CrO ₃ en H ₂ SO ₄ acuoso, 2 M
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	K ₂ HPO ₄	fosfato potásico dibásico
	KOAc	acetato potásico
60	K ₃ PO ₄	fosfato potásico
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LG	grupo saliente
	LiOH	hidróxido de litio
	MeOH	metanol
65	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MsOH o MSA	ácido metilsulfónico

	NaCl	cloruro sódico
	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
5	NaOH	hidróxido sódico
	Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NBS	N-bromosuccinimida
	NCS	N-clorosuccinimida
10	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NH ₄ COOH	formiato amónico
	OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
15	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
	Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
20	PG	grupo protector
	POCl ₃	oxicloruro de fósforo
	i-PrOH o IPA	isopropanol
	PS	poliestireno
	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
25	SiO ₂	óxido de silicio
	SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
	TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
30	THF	tetrahidrofurano
	TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
	T3P	ácido propano fosfónico anhídrido
	TRIS	tris(hidroximetil)aminometano
	pTsoH	ácido p-toluenosulfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

IV. BIOLOGÍA

Aunque la coagulación de la sangre es esencial para regular la hemostasia de un organismo, también está implicada en muchas afecciones patológicas. En la trombosis, se puede formar un coágulo de sangre o trombo y obstruir la circulación localmente, provocando isquemia y daños a los órganos. Como alternativa, en un proceso conocido como embolia, el coágulo puede desprenderse y posteriormente quedar atrapado en un vaso distante, donde provoca isquemia y daño orgánico. Las enfermedades que surgen a causa de la formación patológica de trombos se citan colectivamente como trastornos tromboembólicos e incluyen síndrome coronario agudo, angina inestable, infarto de miocardio, trombosis en la cavidad del corazón, ictus isquémico, trombosis venosa profunda, enfermedad arterial oclusiva periférica, ataque isquémico transitorio y embolia pulmonar. Además, la trombosis se produce en superficies artificiales en contacto con la sangre, incluyendo catéteres, endoprótesis vasculares, válvulas cardíacas artificiales y membranas para hemodiálisis.

Algunas afecciones contribuyen al riesgo de desarrollar trombosis. Por ejemplo, alteraciones de la pared venosa, cambios en el flujo de sangre y alteraciones en la composición del compartimento vascular. Estos factores de riesgo se conocen en conjunto como la tríada de Virchow. (Colman, R.W. et al., eds., *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 5ª edición, p. 853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)).

Normalmente se administran agentes antitrombóticos a pacientes en riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica debido a la presencia de uno o más factores de riesgo predisponentes de la tríada de Virchow para prevenir la formación de un trombo oclusivo (prevención primaria). Por ejemplo, en una situación de cirugía ortopédica (por ejemplo, en un reemplazo de cadera y rodilla), normalmente se administra un agente antitrombótico antes de un procedimiento quirúrgico. El agente antitrombótico contrarresta el estímulo protrombótico ejercido por las alteraciones del flujo vascular (estasis), la potencial lesión quirúrgica de la pared vascular, así como cambios en la composición de la sangre debido a la respuesta de fase aguda relacionada con la cirugía. Otro ejemplo de uso de un agente antitrombótico para la prevención primaria es la administración de aspirina, un inhibidor de la activación de las plaquetas, en pacientes en riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular trombótica. Los factores de riesgo bien conocidos en esta situación incluyen la edad, género masculino, hipertensión, diabetes mellitus, alteraciones

lipídicas y obesidad.

Los agentes antitrombóticos también están indicados para la prevención secundaria, después de un episodio trombótico inicial. Por ejemplo, a los pacientes con mutaciones en el factor V (también conocido como factor V Leiden) y factores de riesgo adicionales (por ejemplo, embarazo) se les dosifica con anticoagulantes para evitar la reaparición de la trombosis venosa. Otro ejemplo implica la prevención secundaria de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con historial de infarto agudo de miocardio o de síndrome coronario agudo. En una situación clínica, puede usarse una combinación de aspirina y clopidogrel (u otras tienopiridinas) para prevenir un segundo evento trombótico.

También se dan agentes antitrombóticos para tratar la patología (es decir, deteniendo su desarrollo) después de que haya comenzado. Por ejemplo, los pacientes que presentan trombosis venosa profunda son tratados con anticoagulantes (es decir, heparina, warfarina o LMWH) para prevenir el crecimiento adicional de la oclusión venosa. Con el tiempo, estos agentes también provocan la regresión de la patología debido a que se cambia el equilibrio entre factores protrombóticos y las vías de anticoagulación/fibrinolíticas en favor de estas últimas. Los ejemplos en el lecho vascular arterial incluyen el tratamiento de pacientes con infarto de miocardio agudo o de síndrome coronario agudo con aspirina y clopidogrel para prevenir el crecimiento adicional de oclusiones vasculares y en última instancia, provocando una regresión de las oclusiones trombóticas.

Por lo tanto, los agentes antitrombóticos se usan ampliamente para la prevención primaria y secundaria (es decir, profilaxis o reducción del riesgo) de trastornos tromboembólicos, así como el tratamiento de un proceso trombótico que ya existe. Los fármacos que inhiben la coagulación sanguínea o los anticoagulantes son "agentes esenciales para la prevención y el tratamiento de trastornos tromboembólicos (Hirsh, J. et al., *Blood*, 105:453-463 (2005)).

Una forma alternativa de iniciar la coagulación es operativa, cuando se expone la sangre a superficies artificiales (por ejemplo, durante la hemodiálisis, cirugía cardiovascular con "circulación extracorpórea", injerto de vasos, septicemia bacteriana), sobre superficies celulares, receptores celulares, restos celulares, ADN, ARN y matrices extracelulares. Este proceso también se denomina activación por contacto. La absorción por la superficie del factor XII da lugar a un cambio conformacional en la molécula del factor XII, facilitando de este modo la activación a moléculas de factor XII proteolíticas activas (factor XIIa y factor XII_f). El factor XIIa (o XII_f) tiene una serie de proteínas diana, incluyendo la precalicreína plasmática y el factor XI. La calicreína plasmática en su forma activa también activa al factor XII, lo que ocasiona una amplificación de la activación por contacto. Como alternativa, la serina proteasa proilicarbóxilpeptidasa puede activar a la calicreína plasmática en complejo con el cininógeno de elevado peso molecular en un complejo multiproteína formado sobre la superficie de células y matrices (Shariat-Madar et al., *Blood*, 108:192-199 (2006)). La activación por contacto es un proceso mediado por la superficie responsable en parte de la regulación de la trombosis y la inflamación y está mediada, al menos en parte, por las vías fibrinolíticas, de complemento, de cininógeno/cinina y por otras vías humorales y celulares (véase para una revisión, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, págs. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, págs. 105-128 (1998)). La relevancia biológica del sistema de activación por contacto para las enfermedades tromboembólicas está soportada por el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII. Más específicamente, los ratones con deficiencia del factor XII estaban protegidos frente a la oclusión vascular trombótica en varios modelos de trombosis, así como en modelos de ictus y el fenotipo de los ratones con deficiencia del factor XII era idéntico a los ratones con deficiencia del factor XI (Renne et al., *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz et al., *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006)). El hecho de que el factor XI se encuentre aguas abajo del factor XIIa, combinado con el fenotipo idéntico de los ratones con deficiencia de XII y XI sugiere que el sistema de activación por contacto podría tener un papel crucial en la activación del factor XI *in vivo*.

El factor XI es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración relativamente baja. La activación proteolítica en un enlace R369-I370 interno proporciona una cadena pesada (369 aminoácidos) y una cadena ligera (238 aminoácidos). Esta última contiene una tríada catalítica típica similar a la tripsina (H413, D464 y S557). Se cree que la activación del factor XI por la trombina se produce en las superficies con carga negativa, más probablemente en la superficie de las plaquetas activadas. Las plaquetas contienen sitios específicos de alta afinidad (0,8 nM) (130-500/plaqueta) para el factor XI activado. Después de la activación, el factor XIa permanece unido a la superficie y reconoce al factor IX como su sustrato macromolecular normal. (Galani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000)).

Además de los mecanismos de activación por retroalimentación descritos anteriormente, la trombina activa al inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI), una carboxipeptidasa plasmática que escinde los restos de lisina y arginina C-terminales en la fibrina, reduciendo la capacidad de la fibrina para potenciar la activación del plasminógeno dependiente del activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA). En presencia de anticuerpos para FXIa, puede producirse más rápidamente la lisis del coágulo independientemente de la concentración de TAFI. (Bouma, B.N. et al., *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001).) Por lo tanto, se espera que los inhibidores del factor XIa sean anticoagulantes y fibrinolíticos.

Se obtienen pruebas adicionales de los efectos anti-tromboembólicos del uso como diana del factor XI mediante

ratones con deficiencia de factor XI. Se ha demostrado que una deficiencia completa de FXI protegió a los ratones frente a la trombosis arterial carotídea inducida por cloruro férrico (FeCl₃) (Rosen et al., *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang et al., *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005)). Además, la deficiencia de factor XI rescata el fenotipo letal perinatal de deficiencia completa de proteína C (Chan et al., *Amer. J. Pathology*, 158:469-479 (2001)).

5 Asimismo, los anticuerpos con función bloqueante con reactividad cruzada con babuino para el factor XI protegió a los babuinos frente a la trombosis por derivación arteriovenosa (Gruber et al., *Blood*, 102:953- 955 (2003)). La evidencia para un efecto antitrombótico de inhibidores de molécula pequeña de factor XIa también se desvela en la Publicación de Patente de EE.UU. N.º 2004/0180855 A1. En conjunto estos estudios sugieren que el direccionamiento al factor XI reducirá la propensión a enfermedades trombóticas y tromboembólicas.

10 Las pruebas genéticas indican que el factor XI no es necesario para una homeostasia normal, lo que implica que el mecanismo del factor XI tiene un perfil de seguridad superior en comparación con los mecanismos antitrombóticos de competición. A diferencia de la hemofilia A (deficiencia de factor VIII) o la hemofilia B (deficiencia de factor IX), las mutaciones en el gen del factor XI que provocan deficiencia del factor XI (hemofilia C) dan como resultado una

15 diátesis de sangrado de leve a moderada caracterizada principalmente por una hemorragia posoperatoria o postraumática, pero rara vez espontánea. El sangrado posoperatorio se produce principalmente en tejidos con altas concentraciones de actividad fibrinolítica endógena (por ejemplo, la cavidad oral y el sistema urogenital). La mayoría de los casos se identifican de manera fortuita por una prolongación preoperatoria de la aPTT (sistema intrínseco) sin ningún tipo de antecedentes de sangrado.

20 La mayor seguridad en la inhibición de XIa como terapia anticoagulante se ve soportada además por el hecho de que los ratones con supresión génica del factor XI, que no tienen proteína de factor XI detectable, tienen un desarrollo normal y una esperanza de vida normal. No se han observado pruebas de sangrado espontáneo. La aPTT (sistema intrínseco) se prolonga de un modo dependiente de la dosis del gen. De forma interesante, incluso después

25 de una estimulación severa del sistema de coagulación (transección de la cola), el tiempo de sangrado no se prolonga significativamente en comparación con el de ratones de tipo silvestre y hermanos de camada heterocigotos. (Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001); Gailani, D. et al., *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997).) Tomados conjuntamente, estas observaciones sugieren que deberían tolerarse bien altos niveles de inhibición del factor XIa. Esto contrasta con los experimentos en los que se usan como diana genes de otros factores

30 de coagulación, excluyendo al factor XII.

La activación *in vivo* del factor XI puede determinarse mediante la formación de complejos con inhibidor de C1 o con alfa 1 antitripsina. En un estudio con 50 pacientes con infarto agudo de miocardio (AMI), aproximadamente el 25 % de los pacientes tuvo valores en el intervalo por encima de lo normal del ELISA del complejo. Este estudio puede

35 interpretarse como una prueba de que al menos en una subpoblación de pacientes con AMI, la activación del factor XI contribuye a la formación de trombina (Minnema, M.C. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000)). Un segundo estudio establece una correlación positiva entre el alcance de la arterioesclerosis coronaria y el factor XIa en complejo con alfa 1 antitripsina (Murakami, T. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995)). En otro estudio se asociaron los niveles de factor XI por encima del percentil 90 con un aumento del riesgo

40 de trombosis venosa de 2,2 veces (Meijers, J.C.M. et al., *N. Engl. J. Med* 342:696-701 (2000)).

Además, se prefiere hallar nuevos compuestos con una actividad mejorada en ensayos de coagulación *in vitro*, en comparación con inhibidores de serina proteasa conocidos, tal como el ensayo de tiempo de tromboplastina parcial

45 activada (aPTT) o el tiempo de protrombina (PT) (para una descripción de los ensayos aPTT y PT, véase, Goodnight, S.H. et al., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2.ª edición, págs. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001)).

También es deseable y preferible hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los inhibidores de serina proteasa conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como

50 ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de concentración sanguínea de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h)

55 factores que mejoran los costes o la factibilidad de fabricación.

Los estudios preclínicos demostraron efectos antitrombóticos significativos de los inhibidores de molécula pequeña del factor XIa en modelos de conejo y rata de trombosis arterial, a dosis que preservaron la hemostasia. (Wong P.C. et al., *American Heart Association Scientific Sessions*, Resumen N.º 6118, 12-15 de noviembre, 2006; Schumacher, W. et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(Supl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A. et al., *Jornada europea de farmacología*, 167-174 (2007)). Asimismo, se observó que la prolongación *in vitro* de la aPTT por los inhibidores específicos de XIa es un buen factor de predicción de la eficacia en los presentes modelos de trombosis. Por lo tanto, puede usarse la prueba de la aPTT *in vitro* como subrogado para la eficacia *in vivo*.

65 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la patología.

- 5 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado subclínico de la enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención
10 primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de
15 reducción del riesgo.

Se pretende que con "cantidad terapéuticamente eficaz" se incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir el factor XIa y/o la calicreína plasmática y/o para prevenir o tratar los trastornos listados en el presente documento. Cuando se aplica a una
20 combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

El término "trombosis", como se usa en el presente documento, se refiere a la formación o a la presenta de un trombo (o trombos); la coagulación dentro de un vaso sanguíneo que puede causar una isquemia o infarto de los
25 tejidos que reciben el suministro por ese vaso. El término "embolia", como se usa en el presente documento, se refiere al bloqueo repentino de una arteria por un coágulo o un material exógeno que ha sido transportado hasta su sitio de anclaje por el torrente sanguíneo. El término "tromboembolia", como se usa en el presente documento, se refiere a la obstrucción de un vaso sanguíneo con un material trombótico transportado por el torrente sanguíneo desde el sitio de origen hasta taponar otro vaso. La expresión "trastornos tromboembólicos" abarca trastornos tanto
30 "trombóticos" como "embólicos" (definidos anteriormente).

La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, incluye trastornos tromboembólicos cardiovasculares arteriales, trastornos tromboembólicos cardiovasculares venosos o trastornos tromboembólicos cerebrovasculares y trastornos tromboembólicos en las cámaras del corazón o en la circulación
35 periférica. La expresión "trastornos tromboembólicos", tal como se usa en el presente documento, también incluye trastornos específicos seleccionados entre, aunque sin limitación, angina inestable u otros síndromes coronarios agudos, fibrilación auricular, primer infarto de miocardio o recurrente, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales,
40 embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. Los implantes o dispositivos médicos incluyen, aunque sin limitación: válvulas prostéticas, válvulas artificiales, catéteres permanentes, endoprótesis vasculares, oxigenadores sanguíneos, derivaciones, puertos de acceso vascular, dispositivos de asistencia ventricular y corazones o cámaras cardíacas artificiales e injertos de vasos. Los
45 procedimientos incluyen, aunque sin limitación: derivación cardiopulmonar, intervención coronaria percutánea y hemodiálisis. En otra realización, la expresión "trastornos tromboembólicos" incluye síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de
50 tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos
55 médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa, fibrilación auricular y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio, muerte súbita isquémica, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias
65 cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En

otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de profilaxis primaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, trombosis venosa y trombosis a causa de implantes y dispositivos médicos.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre angina inestable, un síndrome coronario agudo, fibrilación auricular, infarto de miocardio recurrente, ataque isquémico transitorio, apoplejía, aterosclerosis, enfermedad arterial oclusiva periférica, trombosis venosa, trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolia arterial, trombosis de las arterias coronarias, trombosis de las arterias cerebrales, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar y trombosis causada por implantes, dispositivos o procedimientos médicos en los que se expone la sangre a una superficie artificial que promueve la trombosis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de profilaxis secundaria de un trastorno tromboembólico, en donde el trastorno tromboembólico se selecciona entre síndrome coronario agudo, apoplejía, fibrilación auricular y trombosis venosa.

El término "ictus", como se usa en el presente documento, se refiere a ictus isquémico o a ictus aterotrombótico que surge a causa de una trombosis oclusiva en las arterias carótida común, carótida interna o intracerebrales.

Cabe destacar que la trombosis incluye la oclusión de un vaso (por ejemplo, después de una derivación) y su reoclusión (por ejemplo, durante o después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea). Los trastornos tromboembólicos pueden surgir a causa de afecciones que incluyen, pero sin limitación, la aterosclerosis, cirugía o complicaciones quirúrgicas, inmovilización prolongada, fibrilación auricular, trombofilia congénita, cáncer, diabetes, efectos de medicaciones u hormonas y complicaciones durante el embarazo.

Los trastornos tromboembólicos se asocian con frecuencia con pacientes con aterosclerosis. Los factores de riesgo para la aterosclerosis incluyen, pero sin limitación, pertenecer al género masculino, edad, hipertensión, trastornos lipídicos y diabetes mellitus. Los factores de riesgo para la aterosclerosis son iguales a los factores de riesgo para las complicaciones de la aterosclerosis, es decir, trastornos tromboembólicos.

De manera similar, la fibrilación auricular se asocia con frecuencia con los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para la fibrilación auricular y los posteriores trastornos tromboembólicos incluyen enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca reumática, enfermedad no reumática de la válvula mitral, enfermedad cardiovascular hipertensiva, enfermedad pulmonar crónica y una serie de anomalías cardíacas misceláneas así como tirotoxicosis.

La diabetes mellitus se asocia frecuentemente con la aterosclerosis y con los trastornos tromboembólicos. Los factores de riesgo para el tipo 2 más común incluyen, aunque sin limitación, antecedentes familiares, obesidad, inactividad física, raza/etnia, prueba de tolerancia a glucosa o glucosa en ayunas previamente alterada, antecedentes de diabetes mellitus gestacional o alumbramiento de un "bebé grande", hipertensión, bajo colesterol de HDL y síndrome del ovario poliquístico.

Los factores de riesgo para la trombofilia congénita incluyen mutaciones de ganancia de función en los factores de coagulación o mutaciones de pérdida de función en las vías anticoagulantes o fibrinolíticas.

La trombosis se ha asociado con una serie de tipos de tumores, por ejemplo, cáncer pancreático, cáncer de mama, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, neoplasias malignas gastrointestinales y linfoma de Hodgkin o no Hodgkin. Estudios recientes sugieren que la frecuencia del cáncer en pacientes con trombosis refleja la frecuencia de un tipo de cáncer concreto en la población general (Levitan, N. et al., *Medicine* (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M. et al., *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. et al., *JAMA*, 293(6):715-722 (2005)). Por lo tanto, los cánceres más comunes asociados con la trombosis en hombres son el cáncer de próstata, colorrectal, de cerebro y pulmonar, y en mujeres es el cáncer de mama, de ovario y de pulmón. La tasa de tromboembolia venosa (VTE) observada en los pacientes con cáncer es significativa. Las diversas tasas de VTE entre diferentes tipos de tumor están muy probablemente relacionadas con la selección de la población de pacientes. Los pacientes de cáncer en riesgo de trombosis pueden tener cualquier o todos los factores de riesgo a continuación: (i) la etapa del cáncer (es decir, la presencia de metástasis), (ii) la presencia de catéteres de la vena central, (iii) cirugía y terapias anticáncer, incluyendo quimioterapia y (iv) hormonas y fármacos antiangiogénicos. Por lo tanto, es común en la práctica clínica dar dosis a pacientes que tienen tumores avanzados de heparina o heparina de bajo peso molecular para prevenir trastornos tromboembólicos. La FDA ha aprobado una serie de preparaciones de heparina de bajo peso molecular para estas indicaciones.

Principalmente, hay tres situaciones clínicas cuando se toma en consideración la prevención de la VTE en un paciente con cáncer: (i) el paciente se encuentra encamado durante periodos de tiempo prolongados; (ii) el paciente ambulatorio está recibiendo quimioterapia o radiación; y (iii) el paciente tiene implantado un catéter venoso central permanente. La heparina no fraccionada (UFH) y la heparina de bajo peso molecular (LMWH) son agentes antitrombóticos eficaces en pacientes con cáncer que se someten a cirugía. (Mismetti, P. et al., *British Journal of Surgery*, 88:913-930 (2001).)

A. Ensayos *in vitro*

La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de los factores de coagulación XIa, VIIa, IXa, Xa, XIIa, calicreína plasmática o trombina, puede determinarse usando una serina proteasa relevante purificada, respectivamente y un sustrato sintético adecuado. Se midió la velocidad de la hidrólisis del sustrato cromogénico o fluorogénico por la serina proteasa relevante tanto en ausencia como en presencia de compuestos de la presente invención. La hidrólisis del sustrato dio como resultado la liberación de pNA (*para*-nitroanilina), que se monitorizó espectrofotométricamente midiendo el aumento en la absorbancia a 405 nm o la liberación de AMC (amino metilcoumarina), que se monitorizó espectrofluorométricamente midiendo el aumento en la emisión a 460 nm con excitación a 380 nm. Una reducción en la absorbancia o un cambio en la fluorescencia en presencia de inhibidor indica inhibición enzimática. Dichos métodos son conocidos por los expertos en la materia. Los resultados de este ensayo se expresan como la constante de inhibición, I_Q .

Las determinaciones del factor XIa se efectuaron en tampón HEPES 50 mM a pH 7,4 que contenía NaCl 145 mM, KCl 5 mM y PEG 8000 (polietilenglicol; JT Baker o Fisher Scientific) al 0,1 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor XIa humano purificado a una concentración final de 25-200 pM (Haematologic Technologies) y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,001 M.

Las determinaciones del factor VIIa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,15 M, tampón HEPES 0,05 M que contenía PEG 8000 al 0,1 % a un pH de 7,5. Las determinaciones se efectuaron usando factor VIIa humano purificado (Haematologic Technologies) o factor VIIa humano recombinante (Novo Nordisk) a una concentración final de ensayo de 0,5-10 nM, factor tisular soluble recombinante a una concentración de 10-40 nM y el sustrato sintético H-D-Ile-Pro-Arg-pNA (S-2288; CHROMOGENIX® o BMPM-2; AnaSpec) a una concentración de 0,001-0,0075 M.

Las determinaciones del factor IXa se efectuaron en cloruro de calcio 0,005 M, cloruro de sodio 0,1 M, Refludan (Berlex) 0,0000001 M, base TRIS 0,05 M y PEG 8000 al 0,5 % a un pH de 7,4. El Refludan se añadió para inhibir pequeñas cantidades de trombina en las preparaciones comerciales de factor IXa humano. Las determinaciones se efectuaron usando factor IXa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 20-100 nM y el sustrato sintético PCIXA2100-B (CenterChem) o Pefafluor IXa 3688 (H-D-Leu-Ph¹Gly-Arg-AMC; CenterChem) a una concentración de 0,0004-0,0005 M.

Las determinaciones de factor Xa se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor Xa humano purificado (Haematologic Technologies) a una concentración final de ensayo de 150-1000 pM y el sustrato sintético S-2222 (Bz-Ile-Glu (gamma-OMe, 50 %)-Gly-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,0002-0,00035 M.

Las determinaciones del factor XIIa se efectuaron en tampón HEPES 0,05 M a pH 7,4 que contenía NaCl 0,145 M, KCl 0,005 M y PEG 8000 al 0,1 %. Las determinaciones se efectuaron usando factor XIIa humano purificado a una concentración final de 4 nM (American Diagnostica) y el sustrato sintético SPECTROZYME® n.º 312 (H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH; American Diagnostica) a una concentración de 0,00015 M.

Las determinaciones de calicreína plasmática se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,1-0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando calicreína plasmática humana purificada (Enzyme Research Laboratories) a una concentración final de ensayo de 200 pM y el sustrato sintético S-2302 (H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA; CHROMOGENIX®) a una concentración de 0,00008-0,0004 M.

Las determinaciones de trombina se efectuaron en tampón de fosfato de sodio 0,1 M a un pH de 7,5 que contenía cloruro de sodio 0,2 M y PEG 8000 al 0,5 %. Las determinaciones se efectuaron usando alfa-trombina humana purificada (Haematologic Technologies o Enzyme Research Laboratories) a una concentración final de ensayo de 200-250 pM y el sustrato sintético S-2366 (piroGlu-Pro-Arg-pNA; CHROMOGENIX® o AnaSpec) a una concentración de 0,0002-0,0004 M.

La constante de Michaelis, K_m , para la hidrólisis del sustrato por cada proteasa, se determinó a 25 °C o 37 °C en ausencia de inhibidor. Se determinaron los valores de K_i permitiendo que la proteasa reaccionara con el sustrato en presencia de inhibidor. Se dejó que las reacciones procedieran durante periodos de 20-180 minutos (dependiendo de la proteasa) y se midieron las velocidades (velocidad de cambio en la absorbancia o la fluorescencia frente al tiempo). Se usaron las siguientes relaciones para calcular los valores de K_i :

$$(V_{\text{máx}} \cdot S) / (K_m + S);$$

$$(v_0 - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$$

para un inhibidor competitivo con un sitio de unión; o

$$v_s/v_0 = A + ((B-A)/1 + ((Cl_{50}/(I)_n)));$$

y

5

$$K_i = Cl_{50}/(1 + S/K_m)$$

para un inhibidor competitivo
donde:

10

v_0 es la velocidad del control en ausencia de inhibidor;

v_s es la velocidad en presencia de inhibidor;

$V_{m\acute{a}x}$ es la velocidad de reacción máxima;

I es la concentración del inhibidor;

15

A es la actividad mínima restante (normalmente bloqueada en cero);

B es la actividad máxima restante (normalmente bloqueada a 1,0);

n es el coeficiente de Hill, una medida del número y la cooperatividad de los sitios de unión al inhibidor potenciales;

Cl_{50} es la concentración de inhibidor que produce una inhibición del 50 % en las condiciones de ensayo;

20

K_i es la constante de disociación del complejo enzima:inhibidor;

S es la concentración de sustrato; y

K_m es la constante de Michaelis para el sustrato.

25

La selectividad de un compuesto puede evaluarse tomando la relación del valor de K_i para una proteasa dada con el valor de K_i para la proteasa de interés (es decir, la selectividad para FXIa frente a proteasa P = K_i para proteasa P/ K_i para FXIa). Se considera que los compuestos con relaciones de selectividad >20 son selectivos.

30

Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de la coagulación usando un ensayo de coagulación convencional o modificado. Un aumento en el tiempo de coagulación plasmática en presencia de inhibidor es indicativo de anticoagulación. El tiempo de coagulación relativo es el tiempo de coagulación en presencia de un inhibidor dividido entre el tiempo de coagulación en ausencia de un inhibidor. Los resultados de este experimento pueden expresarse como $Cl_{1,5x}$ o Cl_{2x} , la concentración de inhibidor necesaria para aumentar el tiempo de coagulación en 50 o 100 por ciento, respectivamente. La $Cl_{1,5x}$ o Cl_{2x} se obtiene mediante interpolación lineal a partir de gráficas de tiempo de coagulación relativo frente a la concentración de inhibidor usando una concentración de inhibidor que abarca la $Cl_{1,5x}$ o Cl_{2x} .

35

40

Los tiempos de coagulación se determinan usando plasma humano normal citrado así como plasma obtenido de una serie de especies de animales de laboratorio (por ejemplo, rata o conejo). Se diluye un compuesto en plasma comenzando con una solución madre de DMSO 10 mM. La concentración final de DMSO es menor del 2 %. Los ensayos de coagulación de plasma se efectúan en un analizador de coagulación automatizado (SYSMEX®, Dade-Behring, Illinois). De manera similar, pueden determinarse los tiempos de coagulación de especies de animales de laboratorio o seres humanos a los que se hayan dosificado los compuestos de la invención.

45

El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) se determina usando ALEXIN® (Trinity Biotech, Irlanda) o ACTIN® (Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade ALEXIN® o ACTIN® (0,05 ml) al plasma y se incuba durante un periodo adicional de 2 a 5 minutos. Se añade cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade cloruro de calcio hasta que se detecta un coágulo.

50

55

El tiempo de protrombina (PT) se determina usando tromboplastina (tromboplastina C Plus o INNOVIN®, Dade-Behring, Illinois) siguiendo las instrucciones en el prospecto adjunto. El plasma (0,05 ml) se calienta a 37 °C durante 1 minuto. Se añade tromboplastina (0,1 ml) al plasma para que se inicie la coagulación. El tiempo de coagulación es el tiempo en segundos desde el momento en que se añade tromboplastina hasta que se detecta un coágulo.

60

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de factor XIa descrito anteriormente y se observó que tenían actividad inhibidora del factor XIa. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de factor XIa (valores de K_i) de $\leq 10 \mu M$ (10000 nM). La Tabla A a continuación enumera los valores K_i del Factor XIa medidos a 25 °C para los siguientes ejemplos.

Tabla A

N.º de ejemplo	K_i de factor XIa (nM)
1	13,48
2	5582,00

ES 2 712 699 T3

3	6,44
4	< 5,00
5	554,60
6	< 5,00
7	< 5,00
8	< 5,00
9	< 5,00
10	< 5,00
11	164,60
12	< 5,00
13	11,91
14	< 5,00
15	9,12
16	< 5,00
17	< 5,00
18	44,07
19	< 5,00
20	78,68
21	< 5,00
22	19,48
23	< 5,00
24	5,61
25	3550,00
26	7,07
27	< 5,00
28	< 5,00
29	58,89
30	< 5,00
31	< 5,00
32	< 5,00
33	< 5,00
34	< 5,00
35	< 5,00
36	< 5,00
37	< 5,00
38	< 5,00
39	< 5,00
40	< 5,00
41	< 5,00
42	< 5,00
43	< 5,00
44	< 5,00
45	20,56
46	< 5,00
47	< 5,00
48	89,62
49	< 5,00
50	< 5,00
51	54,51
52	< 5,00

ES 2 712 699 T3

53	< 5,00
54	8,83
55	< 5,00
56	< 5,00
57	33,10
58	< 5,00
59	< 5,00
60	47,75
61	< 5,00
62	74,64
63	< 5,00
64	< 5,00
65	18,88
66	< 5,00
67	< 5,00
68	< 5,00
69	< 5,00
70	29,34
71	913,30
72	< 5,00
73	< 5,00
74	< 5,00
75	< 5,00
76	< 5,00
77	< 5,00
78	9,16
79	113,80
80	< 5,00
81	< 5,00
82	< 5,00
83	< 5,00
84	< 5,00
85	< 5,00
86	< 5,00
87	43,02
88	391,10
89	< 5,00
90	< 5,00
91	< 5,00
92	< 5,00
106	< 5,00
107	< 5,00
108	48,81
109	14,51
110	72,69
111	6,04
112	< 5,00
113	< 5,00
114	28,09
115	21,32

ES 2 712 699 T3

123	7,69
124	< 5,00
128	< 5,00
129	< 5,00
132	124,50
133	12,56
142	56,22
143	5,23
144	3029,00
145	7,87
146	1197,00
147	2687,00
148	69,50
149	7159,00
150	2604,00
151	-
152	465,60
153	5,73
154	< 5,00
155	< 5,00
156	< 5,00
157	< 5,00
158	< 5,00
159	13,25
160	30,30
161	< 5,00
162	< 5,00
163	< 5,00
164	9,17
165	< 5,00
166	< 5,00
167	< 5,00
168	< 5,00
169	< 5,00
170	< 5,00
171	< 5,00
172	< 5,00
173	< 5,00
174	< 5,00
175	< 5,00
176	< 5,00
111	< 5,00
178	< 5,00
179	5,92
180	5,20
181	< 5,00
182	< 5,00
183	< 5,00
184	< 5,00
185	-

ES 2 712 699 T3

186	< 5,00
187	< 5,00
188	< 5,00
191	13,42
192	9,97
193	19,90
194	57,10
195	40,13
196	7,10
197	< 5,00
198	49,50
199	2305,00
200	41,74
201	9,88
202	< 5,00
203	< 5,00
204	< 5,00
205	< 5,00
206	< 5,00
207	< 5,00
208	< 5,00
209	915,20
210	< 5,00
211	< 5,00
212	20,88
213	< 5,00
214	713,20
215	< 5,00
216	< 5,00
217	15,23
219	< 5,00
220	768,60
221	178,60
222	29,97
223	2630,00
224	< 5,00
225	< 5,00
226	< 5,00
227	< 5,00
228	< 5,00
229	< 5,00
230	< 5,00
231	135,80
232	4132,00
233	5,45
234	< 5,00
245	< 5,00
246	< 5,00
247	< 5,00
248	< 5,00

ES 2 712 699 T3

249	< 5,00
250	< 5,00
251	14,66
252	< 5,00
253	11,06
254	< 5,00
255	7,13
256	12,49
257	< 5,00
258	126,90
259	< 5,00
260	2463,00
261	947,90
262	< 5,00
263	11,53
264	< 5,00
265	13,17
266	420,20
267	102,70
268	1428,00
269	33,47
270	20,37
271	< 5,00
272	975,50
273	< 5,00
274	< 5,00
275	10,73
276	-
277	-
278	< 5,00
279	< 5,00
280	36,51
281	12,75
282	< 5,00
283	8,27
284	< 5,00
285	< 5,00
286	266,20
287	< 5,00
288	155,40
289	< 5,00
290	13,42
291	< 5,00
292	153,60
293	< 5,00
294	73,92
295	< 5,00
296	24,92
297	46,29
298	64,84

299	62,71
300	< 5,00
301	< 5,00
302	81,70
303	659,10
304	24,23
305	< 5,00
306	-
307	164,90
308	6,03
309	< 5,00
310	82,02
311	18,45
312	< 5,00
313	4823,00
314	< 5,00
315	< 5,00
316	42,88
317	< 5,00
318	< 5,00
319	< 5,00
320	157,80
321	235,60
322	8,21
323	5,28
324	37,15
325	2403,00
326	330,40
327	815,80
328	1966,00
329	26,64
330	3513,00
331	7052,00
332	-
333	18,19
334	10,61
336	< 5,00
337	27,92
338	-
339	-
340	< 5,00
341	< 5,00

Los ejemplos representados divulgados a continuación se probaron en el ensayo de calicreína plasmática descrito anteriormente y se observó que tenían actividad inhibidora de calicreína plasmática. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de calicreína plasmática (valores de K_i) de < 10 μM (10000 nM). La Tabla B a continuación

5

enumera los valores K_i de calicreína plasmática medidos a 25 °C o 37 °C (*) para los siguientes ejemplos.

Tabla B

N.º de ejemplo	K_i de calicreína plasmática (nM)
1	20,83

ES 2 712 699 T3

2	NA
3	13,12
4	6,38
5	1384,00
6	2,40
7	29,95
8	3,37
9	72,90
10	1,08
11	1056,00
12	9,88
13	427,40
14	6,27
15	219,20
16	4,55
17	3,00
18	891,60
19	1,51
20	839,80
21	9,60*
22	869,20*
23	17,60*
24	395,70*
25	>4340,00*
26	62,00*
27	46,80*
28	55,80*
29	1200,00*
30	15,73
31	19,85
32	17,50
33	9,54
34	0,46
35	22,95
36	26,68
37	12,90
38	3,51
39	2,63
40	2,81
41	7,68
42	13,12
43	16,22
44	3,28
45	363,80
46	50,15
47	20,04
48	452,50
49	1,39
50	4,94
51	339,80

ES 2 712 699 T3

52	1,79
53	1,21
54	50,37
55	0,92
56	5,60
57	275,60
58	3,24
59	10,10
60	698,10
61	5,89
62	399,30
63	2,71
64	4,70
65	259,80
66	2,57
67	7,17
68	22,49
69	9,92
70	11,47
71	>6000,00*
72	13,84
73	4,18
74	27,61
75	25,75
76	15,32
77	7,96
78	36,15
79	719,00
80	6,37
81	20,69
82	23,12
83	12,12
84	15,85
85	5,29
86	NA
87	NA
88	2085,00
89	11,40
90	5,37
91	3,84
92	5,60
106	7,58
107	12,50
108	50,04
109	2,29
110	22,99
111	5,60
112	3,16
113	11,94
114	15,20

ES 2 712 699 T3

115	61,30
123	21,10*
124	36,20*
128	65,30*
129	34,00*
132	1624,00*
133	750,30*
142	426,50*
143	236,70*
144	11.650,00*
145	251,70*
146	>2.000,00*
147	>6.000,00*
148	1250,00*
149	-
150	>6.000,00*
151	815,60
152	2516,00
153	62,22
154	5,26
155	23,91
156	30,10
157	29,50
158	139,60
159	21,88
160	117,30
161	2,46
162	49,92
163	-
164	-
165	-
166	-
167	-
168	-
169	-
170	-
171	-
172	-
173	-
174	-
175	-
176	-
111	-
178	-
179	-
180	-
181	-
182	-
183	-
184	-

ES 2 712 699 T3

185	-
186	-
187	-
188	-
191	12,26
192	55,60
193	2,34
194	41,50
195	30,85
196	11,95
197	10,04
198	121,50
199	>6.000,00*
200	10,70
201	4,21
202	1,11
203	1,29
204	10,98
205	0,64
206	68,07
207	30,86
208	447,20
209	490,90
210	1,34
211	0,52
212	2,89
213	12,21
214	-
215	20,24
216	0,36
217	3,12
219	1,96
220	178,60
221	9,56
222	10,44
223	3508,00
224	92,01
225	48,80
226	7,65
227	-
228	-
229	123,70*
230	12,30*
231	1286,00*
232	29,70*
233	>13.020,00*
234	26,90*
245	68,20*
246	29,70*
247	9,20*

ES 2 712 699 T3

248	83,20*
249	20,40*
250	6,80*
251	600,60*
252	42,76
253	156,00
254	26,71
255	218,50
256	197,80
257	24,02
258	1624,00
259	77,89
260	4750,00
261	891,10
262	4,36
263	68,14
264	11,06
265	178,10
266	686,80
267	353,90
268	178,00*
269	204,60
270	268,60
271	7,65
272	>6.000,00*
273	7,65
274	4,87
275	11,83
276	-
277	-
278	1,98
279	30,83
280	282,90
281	78,95
282	1,87
283	75,33
284	6,25
285	19,80
286	3286,00
287	1,82
288	824,00
289	2,63
290	100,60
291	15,20
292	758,00
293	3,24
294	111,40
295	2,44
296	185,90
297	1281,00

298	1010,00
299	316,00
300	4,15
301	-
302	-
303	1963,00
304	231,50
305	31,70
306	
307	593,30
308	79,67
309	28,84
310	610,10
311	786,60
312	27,26
313	>6.000,00*
314	10,29
315	19,63
316	577,90
317	41,13
318	21,15
319	6,41
320	123,50
321	177,10
322	137,80
323	99,25
324	958,20
325	>6.000,00*
326	>2.000,00*
327	>6.000,00*
328	>6.000,00*
329	229,00
330	>6.000,00*
331	>6.000,00*
332	-
333	61,26
334	6,26
336	1,4*
337	68,10*
338	251,10*
339	84,60*
340	13,80*
341	46,90*

B. Ensayos *in vivo*

5 Puede determinarse la eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antitrombóticos usando modelos de trombosis relevantes *in vivo*, incluyendo modelos de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* y modelos de trombosis por derivación arteriovenosa en conejos *in vivo*.

a. Modelo de trombosis de la arteria carótida inducida eléctricamente *in vivo* (ECAT)

El modelo ECAT de conejo, descrito por Wong et al. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2000)), se puede utilizar en el presente estudio. Se anestesia con ketamina a ratones New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se coloca una sonda de flujo electromagnético en un segmento de una arteria carótida para monitorizar el flujo sanguíneo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes o después del inicio de la trombosis. El tratamiento farmacológico antes de iniciar la trombosis se usa para modelar la capacidad de los agentes de ensayo para prevenir y reducir el riesgo de formación de trombos, mientras que la dosificación después del inicio se usa para modelar la capacidad para tratar una enfermedad trombótica existente. La formación del trombo se induce mediante estimulación eléctrica de la arteria carótida durante 3 min a 4 mA usando un electrodo bipolar externo de acero inoxidable. El flujo sanguíneo de la arteria carótida se mide de manera continua durante un periodo de 90 min para monitorizar la oclusión inducida por el trombo. Se calcula el flujo sanguíneo carotídeo a lo largo de 90 min mediante la regla trapezoidal. Después, se determina el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min convirtiendo el flujo carotídeo a lo largo de 90 min en el porcentaje del flujo sanguíneo carotídeo total de control, que podría ser el resultado en caso de haberse mantenido el flujo sanguíneo continuo durante 90 min. Las DE50 (dosis que aumentó el flujo carotídeo medio a lo largo de 90 min al 50 % del control) de los compuestos se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de $E_{\text{máx}}$ sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

b. Modelo de trombosis por derivación arteriovenosa (AV) en conejos *in vivo*

El modelo de derivación AV de conejo, descrito por Wong et al. (Wong, P.C. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292:351-357 (2000)), se puede utilizar en el presente estudio. Se anestesia con ketamina a ratones New Zealand White macho (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) y xilazina (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM). Estos agentes anestésicos se administran según sea necesario. Se aíslan y cateterizan la arteria femoral, la vena yugular y la vena femoral. Se conecta un dispositivo de derivación AV relleno de suero salino entre las cánulas de la arteria femoral y la vena femoral. El dispositivo de derivación AV consiste en una pieza externa de tubo Tygon (longitud = 8 cm; diámetro interno = 7,9 mm) y una pieza interna de tubo (longitud = 2,5 cm; diámetro interno = 4,8 mm). La derivación AV también contiene un filamento de seda 2-0 de 8 cm de longitud (Ethicon, Somerville, NJ). La sangre fluye desde la arteria femoral a través de la derivación AV al interior de la vena femoral. La exposición del flujo de sangre a un filamento de seda induce la formación de un trombo significativo. Cuarenta minutos después, se desconecta la derivación y se pesa el filamento de seda recubierto con el trombo. Se administrarán los agentes de ensayo o vehículo (i.v., i.p., s.c. o por vía oral) antes de la apertura de la derivación AV. El porcentaje de inhibición de la formación de trombos se determina para cada grupo de tratamiento. Los valores de DI_{50} (dosis que produce una inhibición del 50 % de la formación de trombos) se estiman mediante un programa de regresión no lineal de mínimos cuadrados usando la ecuación de $E_{\text{máx}}$ sigmoidal de Hill (DeltaGraph; SPSS Inc., Chicago, IL).

Puede demostrarse el efecto antiinflamatorio de estos compuestos en un ensayo de extravasación de colorante azul de Evans usando ratones deficientes para inhibidor de C1-esterasa. En este modelo, se administra a los ratones un compuesto de la presente invención, el colorante azul de Evans se inyecta a través de la vena caudal y se determina la extravasación del colorante azul por medios espectrofotométricos a partir de extractos de tejido.

La capacidad de los compuestos de la invención actual para reducir o prevenir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por ejemplo, tal como se observa durante procedimientos cardiovasculares extracorpóreos, se puede probar en sistemas de perfusión *in vitro* o mediante procedimientos quirúrgicos extracorpóreos en mamíferos más grandes, incluyendo perros y babuinos. Las lecturas para evaluar el beneficio de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, una reducción en la pérdida de plaquetas, una reducción de los complejos de plaquetas/glóbulos blancos, niveles reducidos de elastasa de neutrófilos en plasma, reducción de la activación de factores de complemento y activación y/o consumo reducido de las proteínas de activación por contacto (calicreína plasmática, factor XII, factor XI, cininógeno de alto peso molecular, inhibidores de esterasa C1).

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores de serina proteasas adicionales, de manera destacable, trombina humana, calicreína plasmática humana y plasmina humana. Debido a su actividad inhibidora, estos compuestos están indicados para su uso en la prevención o el tratamiento de reacciones fisiológicas, incluyendo la coagulación de la sangre, la fibrinólisis, la regulación de la presión sanguínea y la inflamación y la curación de heridas catalizada por las clases de enzimas anteriormente mencionadas. Específicamente, los compuestos tienen utilidad como fármacos para el tratamiento de enfermedades que surgen a causa de una actividad de trombina elevada de las serina proteasas anteriormente mencionadas, tales como infarto de miocardio y como reactivos usados como anticoagulantes en el procesamiento de la sangre en plasma con fines diagnósticos y otros fines comerciales.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas

formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la materia farmacéutica. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

- 5 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores que están dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*, 18ª Edición (1990).

- 25 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; especie, edad, sexo, salud, estado médico y peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario pueden determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno tromboembólico.

- 30 A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará preferentemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día y lo más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

- 40 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea. Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis puede darse continuamente o intermitente. Asimismo, la formulación puede desarrollarse para la administración intramuscular y subcutánea que aseguren una liberación gradual del ingrediente farmacéuticamente activo. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

- Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

- 55 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente activo del fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, el componente activo del fármaco activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, cuando se desee o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

- 65 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de transporte de

liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden acoplarse también a polímeros adecuados como vehículos farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitóilo. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones en estado sólido. En algunas realizaciones, se formula cualquier compuesto descrito en el presente documento en forma de una dispersión secada por nebulización (SDD). Una SDD es una dispersión molecular amorfa monofásica de un fármaco en una matriz polimérica. Es una solución sólida preparada disolviendo el fármaco y un polímero en un disolvente (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secando la solución por nebulización. El disolvente se evapora rápidamente de las microgotas, solidificando rápidamente la mezcla de polímero y fármaco, atrapando el fármaco en forma amorfa en forma de una dispersión molecular amorfa.
- 10 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.
- 15
- 20

- 25 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, los derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.
- 30

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

- 35 En general, agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol.
- 40

- 45 Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en *Pharmaceutical Sciences*, de Remington, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

- En los casos donde se combinan los compuestos de la presente invención con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosis diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la presente invención y la del segundo anticoagulante de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimidos, los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 miligramos por unidad de dosificación y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 miligramos por unidad de dosificación.
- 50

- 55 En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antiplaquetario, de manera orientativa, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 miligramos del agente antiplaquetario, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramos del compuesto de la presente invención y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 miligramos de agentes antiplaquetarios, por kilogramo de peso corporal del paciente.
- 60

- En los casos donde los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente trombolítico, una dosis diaria puede ser normalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 miligramos del compuesto de la presente invención, por kilogramo de peso corporal del paciente y, en el caso de los agentes trombolíticos, la dosis habitual del agente trombolítico cuando se administra solo puede reducirse en aproximadamente un 50-80 % cuando se administra con un compuesto de la presente invención.
- 65

- En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Asimismo, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.
- Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.
- En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre abridores de los canales de potasio, bloqueantes de los canales de potasio, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de los intercambiadores de sodio-hidrógeno, agentes antiarrítmicos, agentes antiateroscleróticos, anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes protrombóticos, antagonistas del fibrinógeno, diuréticos, agentes antihipertensivos, inhibidores de ATPasa, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de fosfodiesterasa, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, moduladores de la angiogénesis, agentes anti-osteoporosis, terapias de reemplazo hormonal, moduladores de receptores de hormonas, anticonceptivos orales, agentes antiobesidad, antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes antipsicóticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorales, agentes antiulcerosos y para la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes de hormona del crecimiento y/o secretagogos de la hormona del crecimiento, miméticos tiroideos, agentes antiinfecciosos, agentes antivíricos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes reductores del colesterol/lípidos y terapias de perfil lipídico y agentes que imitan el preconditionamiento isquémico y/o el aturdimiento miocárdico o una combinación de los mismos.
- En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre un agente antiarrítmico, un agente antihipertensivo, un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario, un agente inhibidor de la trombina, un agente trombolítico, un agente fibrinolítico, un bloqueante de los canales de calcio, un bloqueante de los canales de potasio, un agente reductor del colesterol/lípidos o una combinación de los mismos.
- En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agente o agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre warfarina, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, pentasacárido sintético, hirudina, argatrobán, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, indometacina, mefenamato, dipiridamol, droxica, diclofenaco, sulfpirazona, piroxicam, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatida, abciximab, melagatran, ximelagatran, disulfatohirudina, activador del plasminogeno tisular, activador del plasminogeno tisular modificado, anistreplasa, urocinasa y estreptocinasa o una combinación de los mismos.
- En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica en donde el agente terapéutico adicional es un agente anti-hipertensivo seleccionado entre inhibidores de ACE, antagonistas de los receptores de AT-1, antagonistas del receptor beta-adrenérgico, antagonistas de receptor ETA, antagonistas duales del receptor ETA/AT-1, inhibidores de renina (aliskerina) e inhibidores de vasopepsidasa, un agente antiarrítmico seleccionado entre inhibidores de I_{Kur} , un anticoagulante seleccionado entre inhibidores de trombina, activadores de antitrombina-III, activadores de cofactor II de heparina, otros inhibidores del factor Xla, otros inhibidores de caliceína, antagonistas del inhibidor del activador de plasminogeno (PAI-1), inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI), inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa e inhibidores del factor Xa o un agente antiplaquetario seleccionado entre bloqueantes de GPIIb/IIIa, bloqueantes de GPIb/IX, antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), antagonistas del receptor 4 activado por proteasa (PAR-4), antagonistas del receptor EP3 de prostaglandina E2, antagonistas de receptor de colágeno, inhibidores de la fosfodiesterasa III, antagonistas del receptor P2Y₁, antagonistas de P2Y₁₂, antagonistas del receptor de tromboxano, inhibidores de ciclooxigenasa-1 y aspirina o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son un agente anti-plaquetas o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde el agente terapéutico adicional es el agente antiplaquetario clopidogrel.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, anticoagulantes, agentes anti-trombina, agentes antiplaquetarios, fibrinolíticos, agentes hipolipidémicos, agentes antihipertensivos y agentes anti-isquémicos.

Otros agentes anticoagulantes (o agentes inhibidores de la coagulación) que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen warfarina, heparina (ya sea heparina no fraccionada o cualquier heparina de bajo peso molecular disponible comercialmente, por ejemplo, LOVENOX®), pentasacárido sintético, inhibidores de trombina de acción directa, incluyendo hirudina y argatrobán, así como otros inhibidores del factor VIIa, inhibidores del factor IXa, inhibidores del factor Xa (por ejemplo, ARIXTRA®, apixabán, rivaroxabán, LY-517717, DU-176b, DX-9065a, y los desvelados en el documento WO 98/57951, WO 03/026652, WO 01/047919 y WO 00/076970), inhibidores del factor XIa e inhibidores de TAFI y PAI-1 activados conocidos en la técnica.

La expresión agentes antiplaquetarios (o agentes inhibidores de las plaquetas), como se usa en el presente documento, indica agentes que inhiben la función de las plaquetas, por ejemplo, inhibiendo la agregación, la adhesión o la secreción del contenido granular de las plaquetas. Dichos agentes incluyen, aunque sin limitación, los diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) conocidos, tales como acetaminofeno, aspirina, codeína, diclofenaco, doxicam, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, mefenamato, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, sufentanilo, sulfpirazona, sulindaco y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. De entre los AINE, se prefieren la aspirina (ácido acetilsalicílico o ASA) y el piroxicam. Otros agentes inhibidores de las plaquetas incluyen antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (por ejemplo, tirofibán, eptifibatida, abciximab e integrelina), antagonistas del receptor de tromboxano A2 (por ejemplo, ifetrobán), inhibidores de la tromboxano A sintetasa, inhibidores de fosfodiesterasa III (PDE-III) (por ejemplo, dipiridamol, cilostazol) e inhibidores de PDE-V (tales como sildenafil), antagonistas del receptor 1 activado por proteasas (PAR-1) (por ejemplo, E-5555, SCH-530348, SCH-203099, SCH-529153 y SCH-205831) y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antiplaquetarios adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención, con o sin aspirina, son antagonistas del receptor de ADP (adenosín difosfato), preferentemente, antagonistas de los receptores prurinérgicos P2Y₁ y P2Y₁₂, prefiriéndose especialmente P2Y₁₂. Los antagonistas del receptor P2Y₁₂ preferidos incluyen clopidogrel, ticlopidina, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La ticlopidina y el clopidogrel son también compuestos preferidos ya que se sabe que cuando se usan, son menos dañinos para el tracto gastrointestinal que la aspirina. El clopidogrel es un agente aún más preferido.

Un ejemplo preferido es una triple combinación de un compuesto de la presente invención, aspirina y otro agente antiplaquetario. Preferiblemente, el agente antiplaquetario es clopidogrel o prasugrel, más preferentemente clopidogrel.

La expresión inhibidores de trombina (o agentes anti-trombina), como se usa en el presente documento, indica inhibidores de la serina proteasa, trombina. Al inhibir la trombina, diversos procesos mediados por trombina, tales como la activación de plaquetas mediada por trombina (es decir, por ejemplo, la agregación de plaquetas y/o la secreción de los contenidos de gránulos de plaquetas que incluyen serotonina) y/o la formación de fibrina se alteran. Los expertos en la materia conocen una serie de inhibidores de trombina y estos inhibidores se contemplan para su uso en combinación con los presentes compuestos. Dichos inhibidores incluyen, aunque sin limitación, derivados de boroarginina, boropéptidos, heparinas, hirudina, argatrobán, dabigatrán, AZD-0837, y aquellos divulgados en los documentos WO 98/37075 y WO 02/044145 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados de boroarginina y los boropéptidos incluyen derivados de *N*-acetilo y peptídicos del ácido borónico, tales como derivados C-terminales de ácido α -aminoborónico de la lisina, ornitina, arginina, homoarginina y los correspondientes análogos de isotiuronio de los mismos. El término hirudina, como se usa en el presente documento, incluye derivados o análogos adecuados de la hirudina, citados en el presente documento como hirulogos, tales como disulfatohirudina.

La expresión agentes trombolíticos (o fibrinolíticos) (o trombolíticos o fibrinolíticos), como se usa en el presente documento, indica agentes que lisan los coágulos de sangre (trombos). Dichos agentes incluyen activador de plasminógeno tisular (TPA, natural o recombinante) y formas modificadas del mismo, anistreplasa, urocinasa, estreptocinasa, tenecteplasa (TNK), lanoteplasa (nPA), inhibidores del factor VIIa, inhibidores de la trombina, inhibidores de los factores IXa, Xa y XIa, inhibidores de PAI-I (es decir, inactivadores de inhibidores del activador de plasminógeno tisular), inhibidores de TAFI activada, inhibidores de alfa-2-antiplasmina, y complejo activador de estreptocinasa del plasminógeno anisoilado, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables o los profármacos de los mismos. El término anistreplasa, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno anisoilado, tal como se describe, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Europea N.º 028.489. El término urocinasa, tal como se usa en el presente documento, pretende indicar tanto la urocinasa de cadena doble como la de cadena simple, citándose también la última en el presente documento como prourocinasa.

Los ejemplos de agentes reductores del colesterol/lípidos adecuados y de terapias para el perfil lipídico para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y otras estatinas), moduladores de la actividad del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) (por ejemplo, HOE-402, inhibidores de PCSK9), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico o derivados del mismo (por ejemplo, NIASPAN®), moduladores de GPR109B (receptor del ácido nicotínico), derivados del ácido fenofibrato (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato) y otros moduladores de los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) alfa, moduladores de PPAR delta (por ejemplo, GW-501516), moduladores de PPAR gamma (por ejemplo, rosiglitazona), compuestos que tienen múltiples funcionalidades para modular las actividades de diversas combinaciones de PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, probucol o derivados de los mismos (por ejemplo, AGI-1067), inhibidores de la absorción de colesterol y/o inhibidores del transportador similar aC1 de Niemann-Pick (por ejemplo, ezetimibe), inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (por ejemplo, CP-529414), inhibidores de la escualeno sintasa y/o inhibidores de la escualeno epoxidasa o mezclas de los mismos, acil coenzima A: inhibidores de colesteryl aciltransferasa (ACAT) 1, inhibidores de ACAT2, inhibidores duales de ACAT1/2, inhibidores del transporte de ácidos biliares del íleon (o inhibidores del transporte de ácidos biliares codependiente de sodio apical), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos, moduladores del receptor X hepático (LXR) alfa, moduladores de LXR beta, moduladores duales de LXR alfa/beta, moduladores de FXR, ácidos grasos omega 3 (por ejemplo, 3-PUFA), estanoles vegetales y/o ésteres de ácidos grasos de estanoles vegetales (por ejemplo, éster de sitostanol usado en la margarina BENECOL®), inhibidores de lipasa endotelial y miméticos funcionales del HDL que activan el transporte inverso del colesterol (por ejemplo, derivados de apoAI o peptidomiméticos de apoAI).

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en pruebas o ensayos que impliquen la inhibición de la trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. XIa. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática. Por ejemplo, la presencia de trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o calicreína plasmática en una muestra desconocida mediante la adición del sustrato cromogénico relevante, por ejemplo S2366 para el factor XIa, a una serie de soluciones que contienen muestra de ensayo y opcionalmente uno de los compuestos de la presente invención. En caso de que se observe producción de pNA en las soluciones que contienen la muestra de ensayo, pero no en presencia de un compuesto de la presente invención, podría llegarse a la conclusión de que estaba presente el factor XIa.

Los compuestos extremadamente potentes y selectivos de la presente invención, aquellos que tienen valores de K_i menores o iguales a 0,001 μM frente a la proteasa diana y mayores o iguales a 0,1 μM contra las otras proteasas, también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican la cuantificación de la trombina, Factor VIIa, IXa, Xa, XIa y/o la calicreína plasmática en muestras de suero. Por ejemplo, puede determinarse la cantidad de factor XIa en muestras de suero mediante la cuidadosa titulación de la actividad de proteasa en presencia del sustrato cromogénico relevante, S2366, con un potente inhibidor del factor XIa de la presente invención.

En el presente documento también se divulgan artículos de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero no están limitados a, kits y envases. El artículo de fabricación comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que afirma que puede

usarse la composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio (tal como se ha definido anteriormente). El prospecto puede indicar que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno tromboembólico y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, aunque sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información recitada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferiblemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferiblemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, imprimida o aplicada).

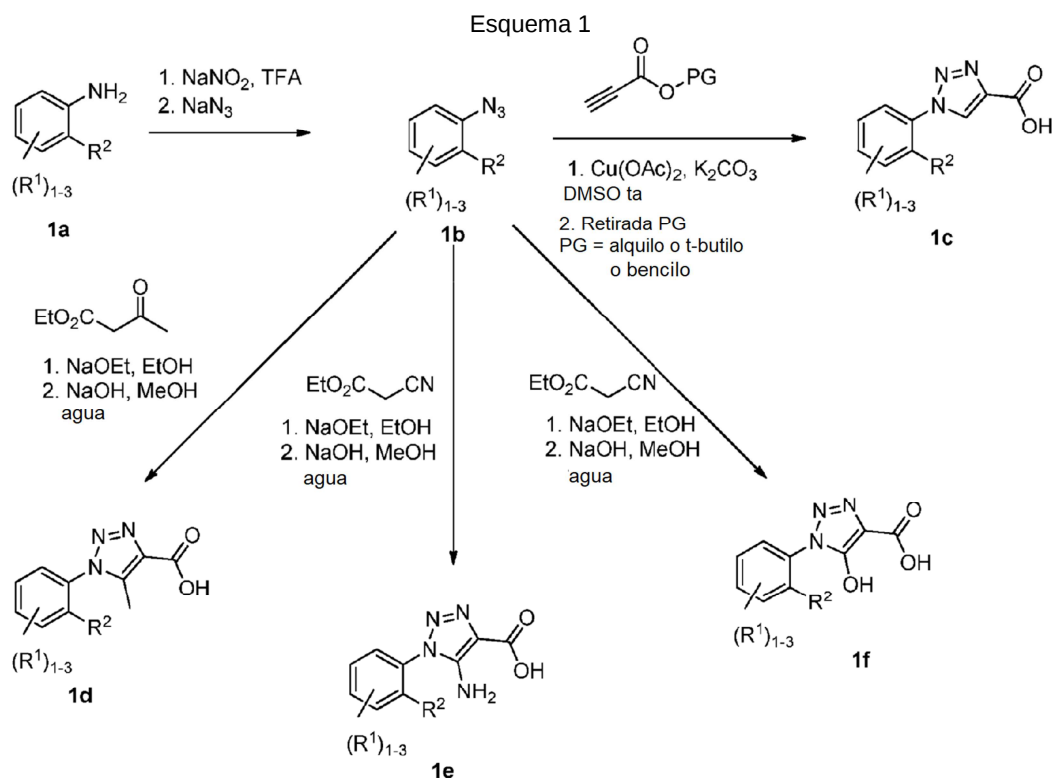
Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

VI. SÍNTESIS GENERAL INCLUYENDO ESQUEMAS

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por cualquier método disponible para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., *Heterocycles*, 16(1):35-37 (1981)). Los esquemas de síntesis generales para preparar compuestos de la presente invención se describen a continuación. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia puede usar para preparar los compuestos divulgados en el presente documento. Serán evidentes para los expertos en la materia métodos diferentes para preparar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa, dando el compuesto o los compuestos deseados.

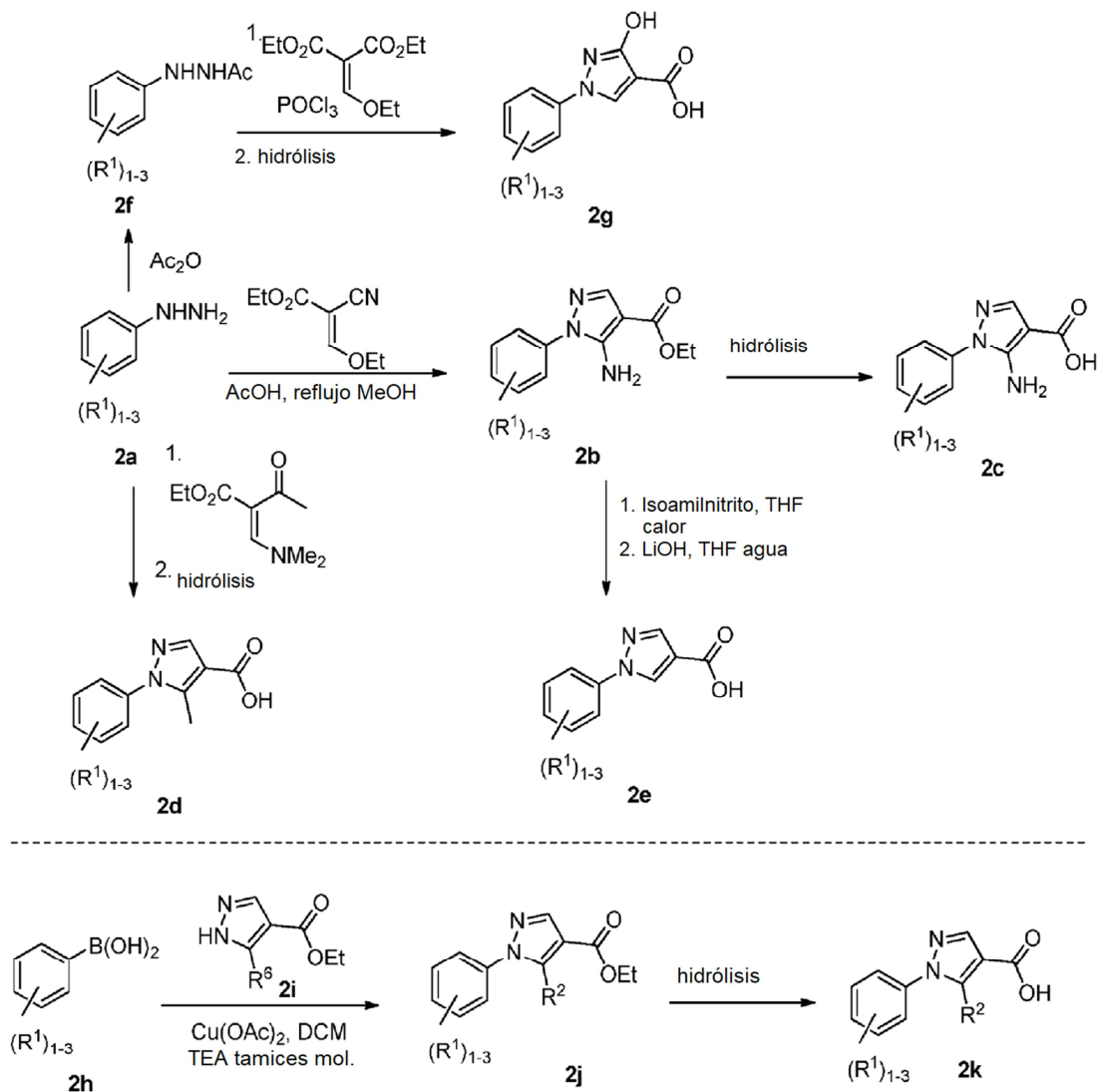
Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas más adelante en el presente documento. Los compuestos de ejemplo se preparan de forma típica como mezclas racémicas. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales por separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos, dando productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, aunque sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a compuestos intermedios racémicos que sirven para controlar la diaestereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

Los ácidos de triazol tales como **1c**, **1d**, **1e** y **1f** pueden prepararse fácilmente a partir de anilinas fácilmente accesibles que se describen en el Esquema 1. La formación del intermedio de arilazida **1b** por medio de la diazotación y el desplazamiento con azida sódica seguido de la condensación con los compuestos acetilénicos apropiados y la eliminación de los grupos protectores conocidos por los expertos en la materia deberían proporcionar intermedios tal como el **1c**. La condensación de las arilazidas con malonatos o cetoésteres seguidos de hidrólisis debería proporcionar intermedios, tales como **1d**, **1e** y **1f**. En los casos en donde las anilinas no están disponibles, se pueden usar los correspondientes ácidos arilcarboxílicos que luego se convierten en las anilinas a través del reordenamiento de Curtius. Como alternativa, los intermedios de haloarilo pueden convertirse en las anilinas mediante una reacción de aminación.



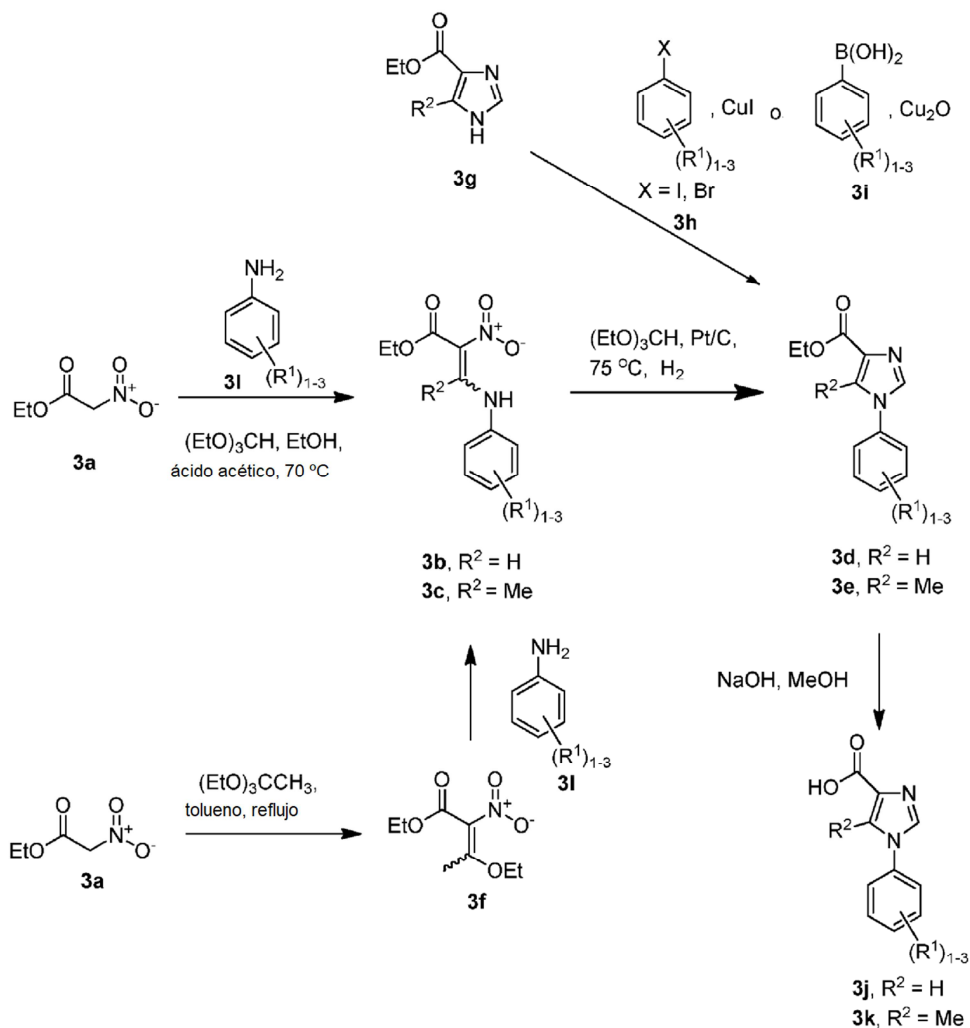
La hidracina **2a** sustituida puede obtenerse a partir de fuentes comerciales o puede obtenerse a partir de las anilinas correspondientes mediante diazotización seguida de reducción con cloruro de estaño. Estos pueden hacerse reaccionar directamente o después del aislamiento con un malononitrilo apropiado para obtener aminopirazol, tal como un compuesto **2b**. Los intermedios de amino pirazol de esta invención pueden obtenerse por hidrólisis del éster **2b**. El tratamiento de **2b** con isoamilnitrito en THF a temperaturas elevadas debe proporcionar el intermedio de pirazol requerido que se hidroliza para proporcionar intermedios de ácido pirazol, tal como **2e**. Las hidracinas apropiadamente sustituidas pueden condensarse con 2-(dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de (E)-etilo para dar, después de la hidrólisis, los derivados de metilpirazol **2d**. Además, los compuestos intermedios de hidroxil pirazol **2g** pueden obtenerse por acilación de **2a** seguido de condensación con 2-(etoximetileno)malonato de dietilo. También pueden obtenerse enfoques alternativos a los pirazoles a través del acoplamiento Chan-Lam (Lam, P.Y.S. et al., *Synthesis*, 6:829-856 (2011)). El pirazol **2i** requerido y los ácidos borónicos **2h** apropiadamente sustituidos están disponibles comercialmente. Como alternativa, estas entidades podrían acoplarse a través de la metodología de acoplamiento de Ullman con CuI, K₂CO₃ en DMSO a 130 °C. En estos casos, los derivados del ácido borónico estarían sustituidos con los arilbromuros o yoduros.

Esquema 2



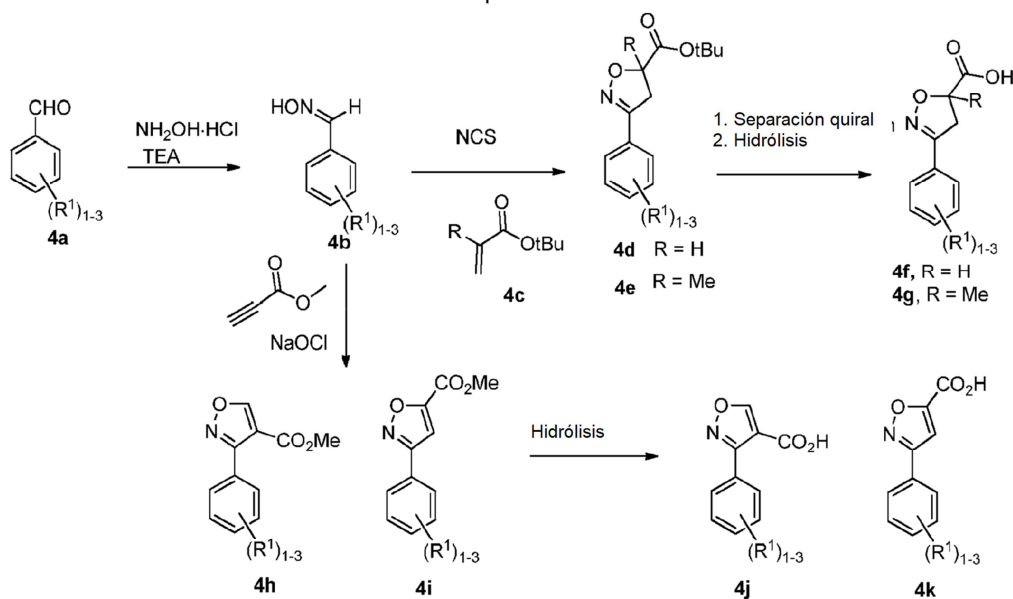
- 5 Los ácidos de imidazol, tales como **3j** y **3k**, pueden prepararse como se describe en el Esquema 3. El acoplamiento de Ullman entre un imidazol **3g** apropiadamente sustituido y un arilhaluro **3i** apropiadamente sustituido proporciona los derivados **3d** y **3e** en una etapa. La hidrólisis del éster generará los ácidos de imidazol **3j** y **3k**. Como alternativa, un imidazol **3g** apropiadamente sustituido puede acoplarse a un ácido arilborónico **3i** apropiadamente sustituido usando un procedimiento modificado descrito por Sreedhar (*Synthesis*, 5:795 (2008)). Se pueden lograr enfoques
- 10 alternativos a los derivados de imidazol **3j** y **3k** utilizando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez (*J. Heterocyclic Chem.*, 24:1757 (1987)). a condensación del nitroacetato de etilo, ortoformiato de trietilo y una anilina **3l** apropiadamente sustituida puede proporcionar 3-arilamino-2-nitroacrilato de etilo **3b**. Los derivados de 3-arilamino-2-nitrocrotonato de etilo **3c** pueden prepararse haciendo reaccionar el 3-etoxi-2-nitrocrotonato de etilo **3f** con una anilina **3l** apropiadamente sustituida. Haciendo reaccionar los compuestos **3b** y **3c** con ortoformiato de trietilo y platino sobre carbono en una atmósfera de hidrógeno a temperatura elevada pueden producir los derivados de imidazol **3d** y **3e**. La hidrólisis del éster generará los ácidos de imidazol **3j** y **3k**.
- 15

Esquema 3



Los ácidos de isoxazolina e isoxazol, tales como **4f**, **4g**, **4j** y **4k** pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4. La isoxazolina **4d** y **4e** puede obtenerse a través de una metodología de cicloadición [3+2] de la oxima **4b** que puede obtenerse a partir del benzaldehído **4a**. La separación quirral seguido de hidrólisis de **4d** y **4e** proporcionó isoxazolina **4f** y **4g**. Como alternativa, la cicloadición de clorooxima de **4b** puede ciclarse como propiolato de metilo siempre que el regioisómero éster **4h** y **4i**, que tras la hidrólisis proporcionó los ácidos de isoxazol **4j** y **4k**.

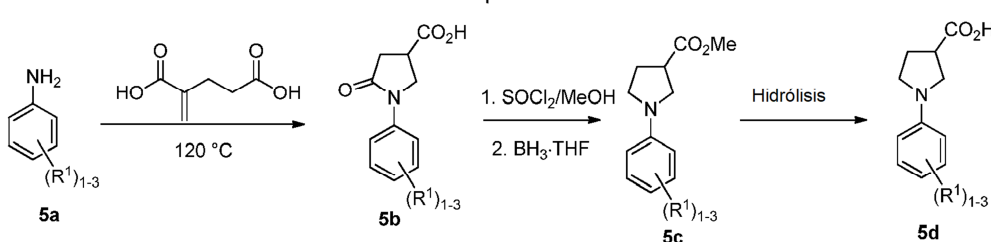
Esquema 4



Los ácidos de pirrolidinona y pirrolidina, tales como **5b** y **5d**, pueden prepararse como se describe en el Esquema 5.

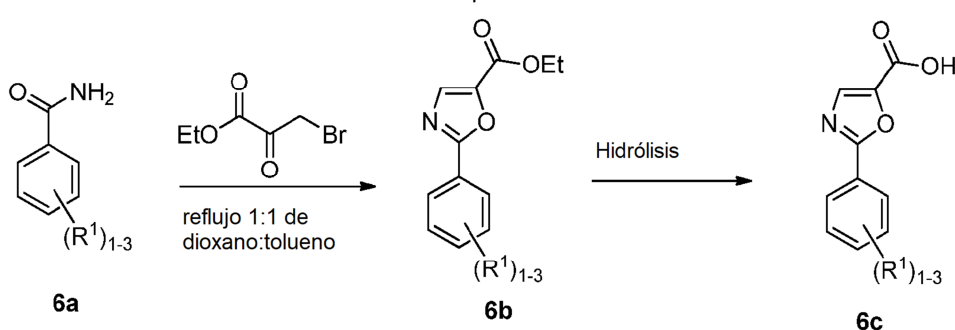
5 Los ácidos de pirrolidinona pueden obtenerse en una etapa a partir de la condensación de anilina **5a** y ácido 2-metilenpentanodioico. La esterificación del ácido **5b** seguido de la reducción de la amida dio la pirrolidina **5c**. La hidrólisis del éster metílico proporcionó los ácidos de pirrolidina **5d**.

Esquema 5



Los ácidos oxazol, tales como el **6c**, pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6. El oxazol **6b** puede obtenerse a partir de la condensación de amida **6a** y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo. La hidrólisis del éster **6b** proporcionó los ácidos de oxazol **6c**.

Esquema 6

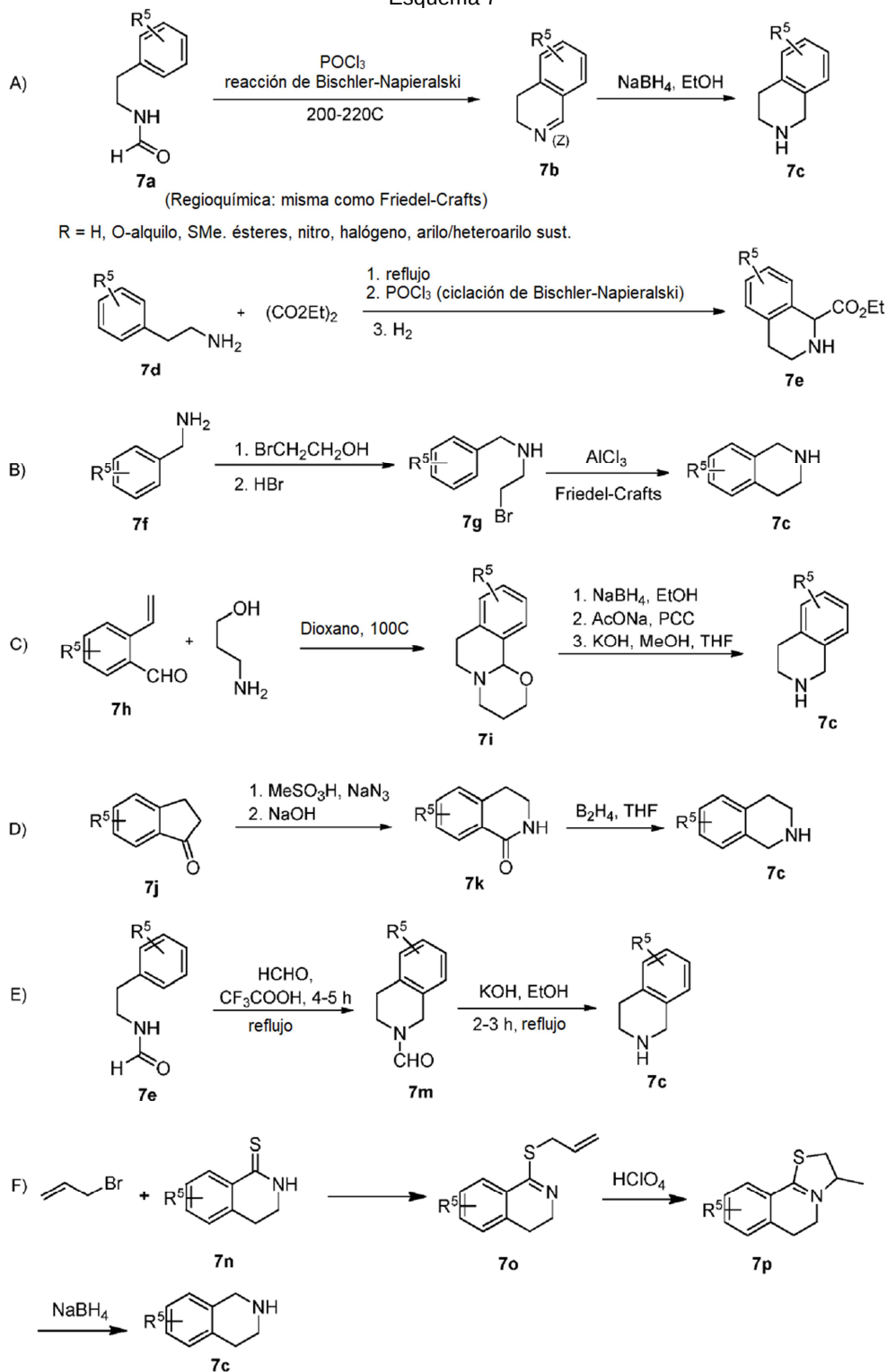


El Esquema 7 describe métodos para la preparación del intermedio de tetrahidroisoquinolina **7c** y **7e**. El Método A usa la ciclación de Bischler-Napieralski para acceder a compuestos, tales como el intermedio **7c** (Al-Hiari, Y.M. et al., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 42(4):647-659 (2005)) o **7e** (Zalan, Z. et al., *Tetrahedron*, 62(12):2883-2891 (2006)). El Método B usa la reacción de alquilación de Friedel-Crafts para acceder a compuestos, tal como el intermedio **7c** (Topsom, R.D. et al., *Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications*, 15:799 (1971)). Como alternativa, como se describe en el Método C, la ciclación del intermedio **7h** y 3-aminopropanol puede

proporcionar **7i**. La reducción con NaBH₄, seguido de oxidación PCC dio β-amino aldehído, que puede convertirse a **7c** en condiciones básicas (Umetsu, K. et al., *Tetrahedron Letters*, 49(17):2722-2725 (2008)). En el Método D, la lactama **7k** puede sintetizarse a partir de la cetona **7j** por el reordenamiento de Beckmann. La reducción de **7k** puede proporcionar los intermedios, tales como **7c** (Vernier, J. et al., WO 2008/024398 (2008)). En el Método E, el dihidroisoquinolin carbaldehído **7m** se convirtió en **7c** en condiciones básicas (Martin, S. et al., WO 2006/134143 (2006)). En el Método F, la dihidroisoquinolinona se convirtió en **7c** tratando la tiona **7n** con bromopropeno seguido de tratamiento con ácido perclórico y borohidruro sódico (Mohinder, B. et al., *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, 18B(4):312-315 (1979)).

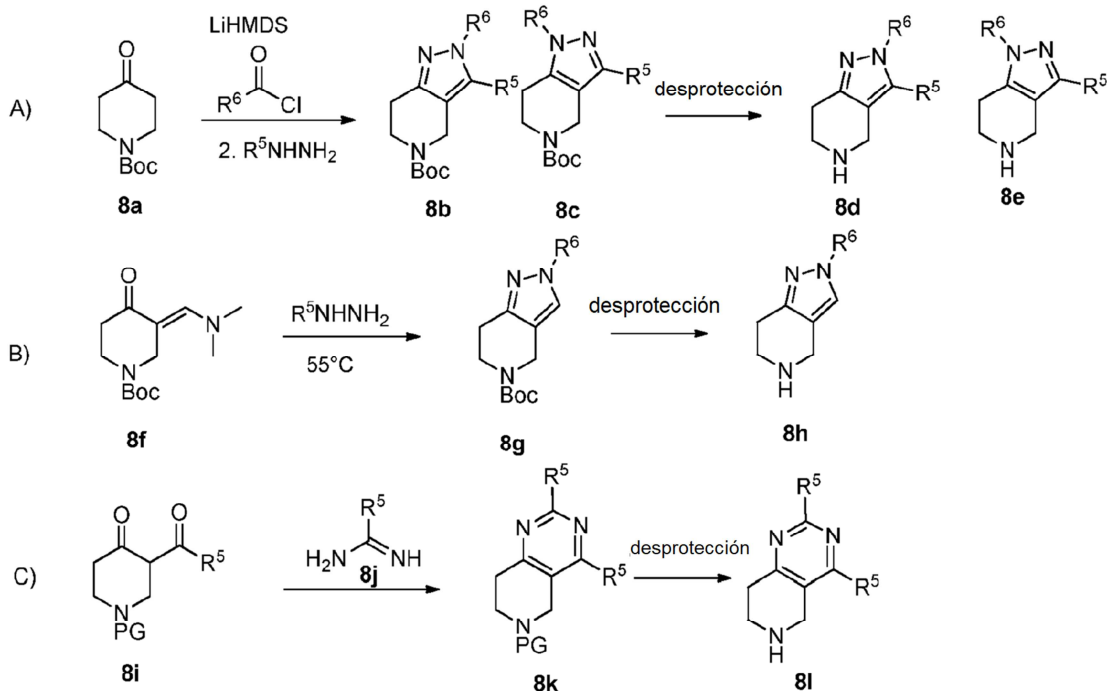
10

Esquema 7



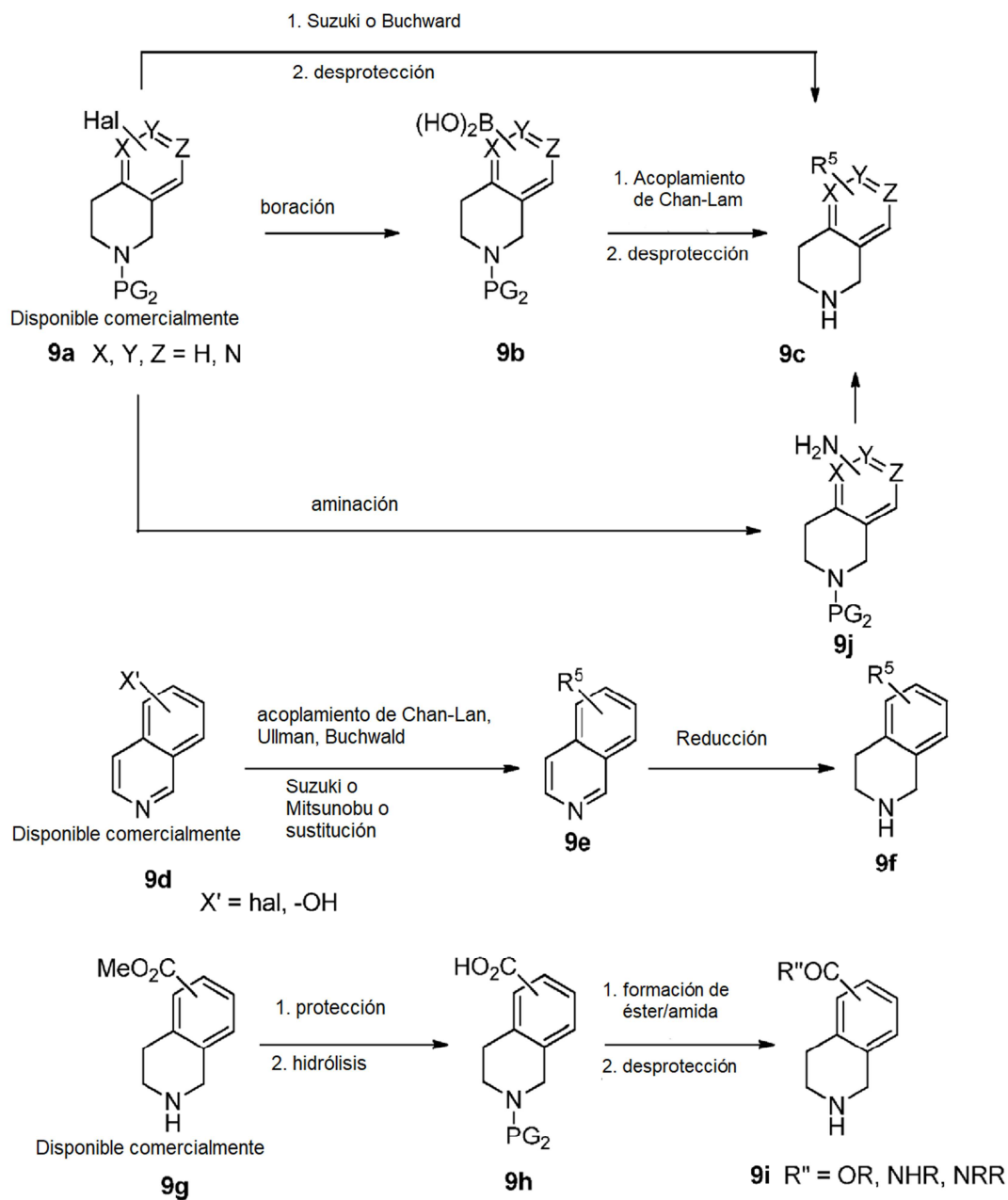
El Esquema 8 describe métodos para preparar el intermedio de tetrahidropiridopirazol **8d**, **8e**, **8h** y el intermedio de tetrahidropiridopirimidina **8l**. El Método A y el B usan condensación seguido de ciclación para acceder a compuestos, tales como el intermedio **8b**, **8c** y **8g**. La desprotección posterior proporcionó el intermedio de tetrahidropiridopirazol **8d**, **8e**, y **8h**. En el método C, el intermedio de tetrahidropiridopirimidina **8l** puede sintetizarse a partir de la ciclación de dicetona **8i** e imidamida **8j** seguido de desprotección (Forsblom, R. et al., WO 2010/053438 (2010)).

Esquema 8



El Esquema 9 describe la funcionalidad en **9a** y **9d** a través de reacciones de acoplamiento, tales como reacciones de Suzuki, Buchward, Chan-Lam, Ullman o Mitsunobu o reacciones de sustitución cuando halógeno y grupos hidroxilo están presentes en el anillo aromático. La reducción de isoquinolina **9e** usando condiciones de la bibliografía, tales como H_2/PtO_2 (Schlittler, E. et al., *Helv. Chim. Acta.*, 31:914-924 (1948)), Na/NH_3 (The Birch reducción of aromatic compounds. Rabideau, P.W. et al., *Organic Reactions*, 42 (1992)) pueden producir tetrahidroisoquinolinas **9f**. Los ésteres o amidas **9i** y se pueden sintetizar a partir de ésteres disponibles en el mercado **9g** o se pueden obtener mediante reacciones estándar que involucran reacciones organometálicas del halógeno con CO_2 . Debe observarse que la misma secuencia de reacciones puede adoptarse fácilmente para otros compuestos similares a THQ donde el fenilo se reemplaza con un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros. En estos casos, se pueden tomar pasos apropiados conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica para preparar compuestos intermedios.

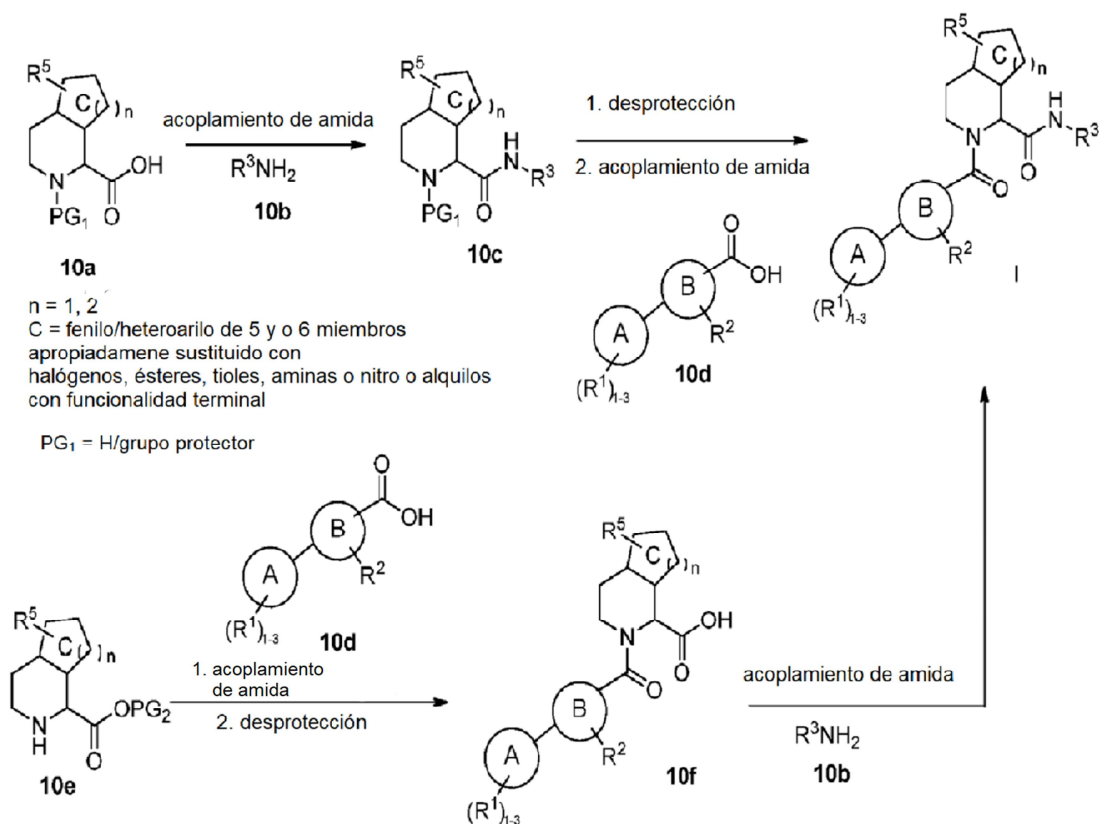
Esquema 9



- 5 El Esquema 10 ilustra algunos enfoques para la síntesis de compuestos de Fórmula (I). La amida **10c** puede prepararse mediante el acoplamiento de amida del ácido **10a** disponible comercialmente o fácilmente accesible y la anilina **10b** fácilmente accesible usando métodos comúnmente usados en la bibliografía, como T3P/base, HOAt/EDC/base y/o POCl₃, piridina. La desprotección del grupo protector PG₁ usando condiciones apropiadas conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica, seguido de un acoplamiento con el ácido **10d** puede producir compuestos de Fórmula (I). Como alternativa, el acoplamiento de amina **10e** con el ácido **10d** seguido de desprotección puede dar el ácido **10f**. El acoplamiento del ácido **10f** con la amina **10b** en procedimientos estándar de acoplamiento de péptidos puede producir compuestos de Fórmula (I). La funcionalización adecuada de los intermediarios utilizados en esta invención para preparar compuestos de Fórmula (I) puede lograrse mediante las reacciones de Suzuki, Buchwald, Ullman o Mitsunobu o reacciones simples conocidas por los expertos en la materia.

15

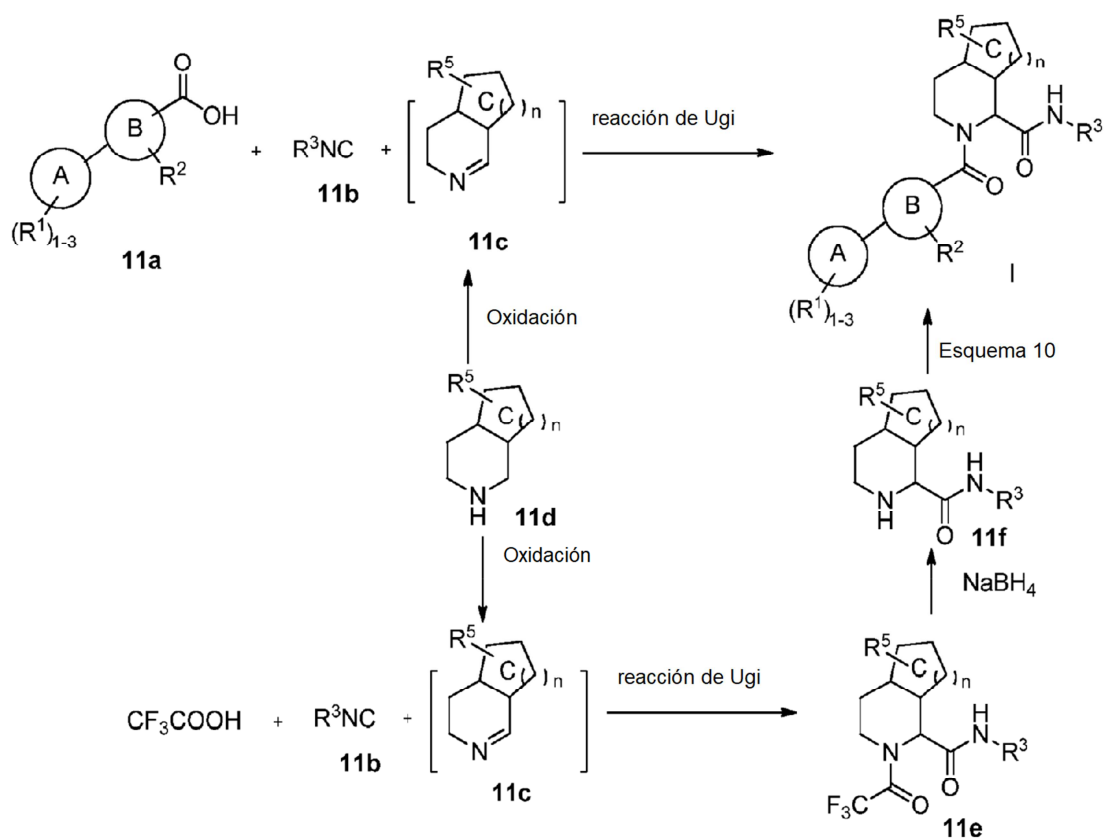
Esquema 10



- 5 El Esquema 11 describe un método alternativo para acceder a los compuestos de fórmula (I) de esta invención. La reacción del ácido **11a**, el isocianuro **11b**, y la imina **11c** puede dar el producto de Ugi I (Schuster, I. et al., *Letters in Organic Chemistry*, 4(2):102-108 (2007)). La oxidación selectiva de tetrahidroisoquinolina **11d** usando métodos conocidos como MnO_2 (Aoyama, T. et al., *Synlett*, 1:35-36 (1998)) puede producir imina **11c**, que después puede usarse a través de los tres componentes de procedimientos de acoplamiento de Ugi descritos anteriormente. Como
- 10 alternativa, el TFA puede usarse como en la reacción de Ugi para proporcionar la amida **11e**. La amina **11f** puede obtenerse de hacer reaccionar la amida **11e** con $NaBH_4$. A partir de la Amina **11f**, la fórmula I puede sintetizarse mediante el método descrito en el esquema 10. Los procedimientos de acoplamiento de Ugi pueden usarse ampliamente con otros intermedios derivados de imino contenidos en esta invención. Manipulaciones adicionales de los productos derivados de Ugi pueden proporcionar compuestos de esta invención.

15

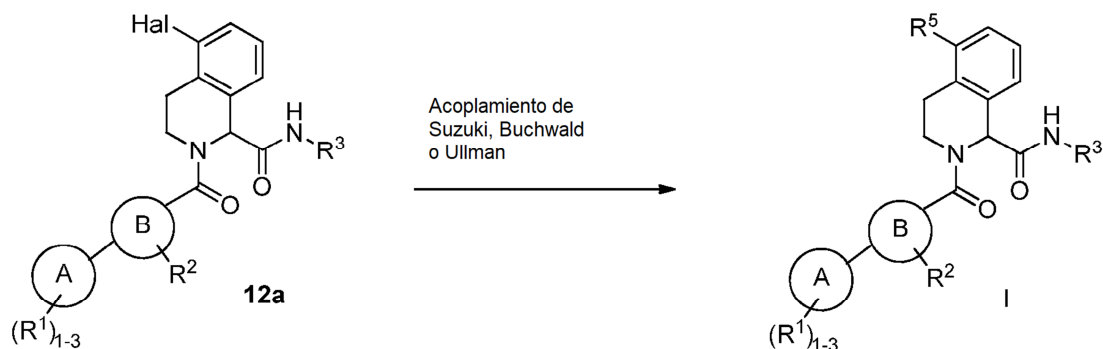
Esquema 11



- 5 El Esquema 12 describe un método alternativo para acceder a los compuestos de fórmula (I) de esta invención. La funcionalización apropiada de los intermediarios **12a** usados en esta invención para preparar compuestos de Fórmula (I) puede lograrse a través de las reacciones de Suzuki, Buchwald o Ullman o reacciones simples conocidas por los expertos en la materia.

10

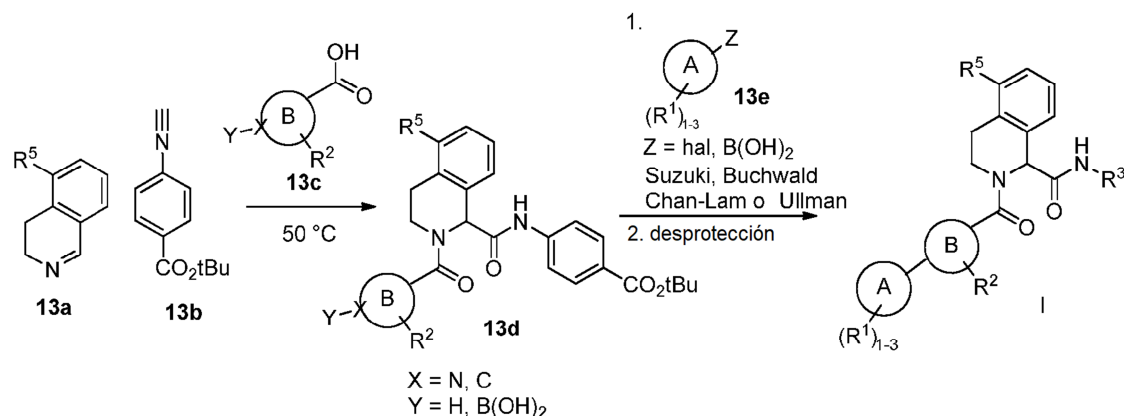
Esquema 12



- 15 El Esquema 13 describe un método alternativo para acceder a los compuestos de fórmula (I) de esta invención. El Intermedio **13d** puede sintetizarse a partir de la reacción de Ugi de la imina **13a**, los isonitrilos **13b** y el ácido **13c**. La funcionalización apropiada de los intermediarios **13d** usados en esta invención para preparar compuestos de Fórmula (I) puede lograrse a través de las reacciones de Suzuki, Buchwald, Chan-Lam o Ullman o reacciones simples conocidas por los expertos en la materia.

20

Esquema 13



5 La purificación de intermedios y productos finales se realizó a través de cromatografía normal o bien en fase inversa. La cromatografía en fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ preenvasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o bien DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa en fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (H₂O al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (H₂O al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (H₂O al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (H₂O al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (H₂O al 98 %, ACN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, H₂O al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5 μ 30x 100 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = H₂O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H₂O/TFA 90:10:0,1.

15 A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica en fase inversa.

Método A: Una mayoría de las ejecuciones analíticas de HPLC fueron: SunFire (4,6 x 150 mm) (gradiente de 15 min - 95:5 H₂O / ACN-a 95:5 ACN/H₂O-TFA al 0,05 %).

20 Método B: Una minoría de las ejecuciones analíticas de HPLC fueron: ZORBAX® (4,6 x 75 mm) (gradiente de 8 min -10:90 MeOH / H₂O a 90:10 MeOH / H₂O, H₃PO₄ al 0,2 %).

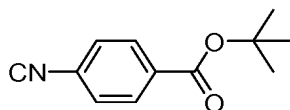
Método C: Un número de las ejecuciones analíticas de HPLC fueron: Waters Acquity UPLC BEH (C18, 2,1 x 50 mm): 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM a 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM (gradiente de 3 min).

25 Método D: Un número de las ejecuciones analíticas de HPLC fueron: Waters Acquity UPLC BEH (C18, 2,1 x 50 mm): 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM a 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato amónico 10 mM (gradiente de 4 min).

Método E: Un número de las ejecuciones analíticas de HPLC fueron: Waters Acquity UPLC BEH (C18, 2,1 x 50 mm): 2:98 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,05 % a 98:2 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,05 % (gradiente de 1 min).

30 Una mayoría de las ejecuciones de espectros de masas se realizaron usando PHENOMENEX® Luna C18 (2 x 30 mm) (gradiente de 2 min de H₂O al 90 %/MeOH al 10 %/TFA al 0,1 % a MeOH al 90 %/H₂O al 10 %/TFA al 0,1 %)

35 Intermedio 1: 4-isocianobenzoato de *terc*-butilo



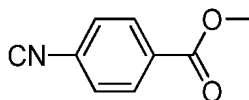
40 Intermedio 1A. 4-formamidobenzoato de *terc*-butilo: Se combinaron 4-aminobenzoato de *terc*-butilo (15,3 g, 79 mmol), DMAP (1,935 g, 15,84 mmol), N-metilmorfolina (15,67 ml, 143 mmol) en DCM (120 ml) y, después de enfriar a 0 °C, se añadió lentamente ácido fórmico (9,11 ml, 238 mmol). Después de agitar durante 18 h, la reacción se concentró y después se repartió con HCl 1 N (100 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). El producto deseado se recogió en forma de un jarabe de color amarillo (16 g).

45 Intermedio 1: Al Intermedio 1A en THF (300 ml) se le añadió TEA (33 ml, 238 mmol) y después de enfriarse a 0 °C, se añadió lentamente POCl₃ (7,3 ml, 79 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h, la

reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y NaHCO₃ acuoso (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (MgSO₄). La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 10,4 g (64,6 %) del Intermedio 1 en forma de un sólido de color verde. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 1,60 (s, 9 H) ppm.

5

Intermedio 2: 4-isocianobenzoato de metilo



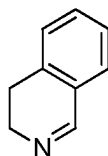
10 Intermedio 2A. 4-formamidobenzoato de metilo: Se disolvió 4-aminobenzoato de metilo (3,5 g, 23,2 mmol) en ácido fórmico (3,55 ml, 93 mmol) con agitación. Posteriormente, formiato sódico (0,306 g, 4,63 mmol) en porciones. Después de agitar durante 14 h, el precipitado se suspendió en agua enfriada con hielo, se filtró, se lavó con agua enfriada con hielo, y se secó *al vacío* para dar el Intermedio 2A en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 180 (M+H)⁺.

15

Intermedio 2. 4-isocianobenzoato de metilo: El Intermedio 2A y DIPEA (17,59 ml, 101 mmol) se añadieron a dioxano (11,61 ml) y se enfriaron a 0 °C. Se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (2,70 ml, 28,9 mmol) en dioxano (23,21 ml). La mezcla de reacción se dejó que llegará gradualmente a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ al 5 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar 4-isocianobenzoato de metilo (3,63 g, 22,52 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un sólido de color verde oscuro. EM (IEN) *m/z*: 162,0 (M+H)⁺. RMN ¹H: (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H) ppm.

25

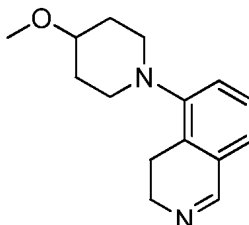
Intermedio 3: 3,4-Dihidroisoquinolina



30 Intermedio 3. A 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,175 ml, 9,39 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (13,05 g, 150 mmol). Después de 18 h, la reacción se filtró a través de CELITE®, y el lecho de filtro se lavó con DCM y MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 0,98 g (80 %) del Intermedio 3 en forma de un aceite de color ámbar. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,34 (1H, s), 7,22 - 7,39 (3 H, m), 7,07 - 7,20 (1H, m), 3,72 - 3,84 (2 H, m), 2,67 - 2,82 (2 H, m) ppm. EM (IEN) *m/z*: 132,0 (M+H)⁺.

35

Intermedio 4: 5-(4-Metoxipiperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina



40 Intermedio 4A. 5-(4-Metoxipiperidin-1-il)isoquinolina: A 5-bromoisquinolina (10,40 g, 50 mmol), 4-metoxipiperidina (4,92 ml, 50,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,458 g, 0,500 mmol), BINAP (0,934 g, 1,500 mmol) y *t*-BuONa (6,73 g, 70,0 mmol) se les añadió tolueno desgasificado (60 ml) y la reacción se calentó en atmósfera de N₂ a 85 °C durante 24 h y después a 105 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 6,34 g (52,4 %) del Intermedio 4A en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 243,2 (M+H)⁺.

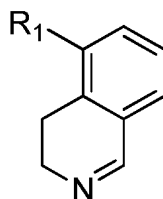
45

Intermedio 4B. 5-(4-Metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Se hidrogenó el Intermedio 4A (6,344 g, 26,2 mmol) en EtOH (100 ml) a 0,38 MPa (55 psi) en presencia de óxido de platino (IV) (0,595 g, 2,62 mmol) durante

74 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y el filtrado se evaporó hasta 6,37 g (94 %) de un residuo oscuro para el Intermedio 3B. EM (IEN) m/z : 247,2 (M+H)⁺.

5 Intermedio 4. El Intermedio 4B se oxidó como se ha descrito para el Intermedio 3 para proporcionar 6,32 g (100 %) del Intermedio 4 en forma de un aceite viscoso de color amarillo. EM (IEN) m/z : 245,2 (M+H)⁺.

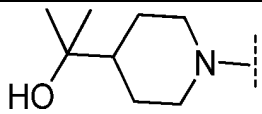
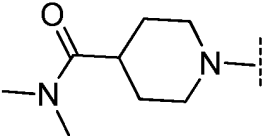
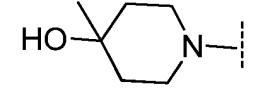
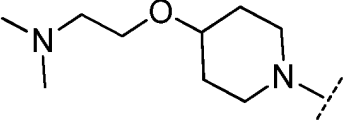
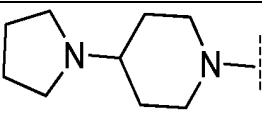
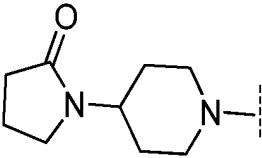
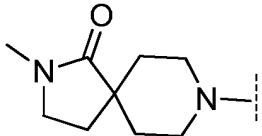
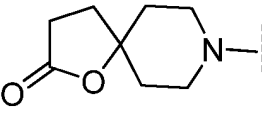
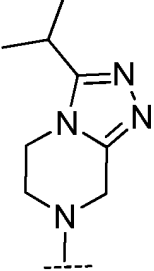
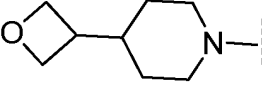
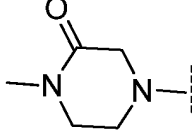
Los siguientes Intermedios en la Tabla 1 se prepararon utilizando las condiciones de Buchwald de una manera similar a la del Intermedio 4 a partir de 5-bromoisoquinolina y la amina apropiada.



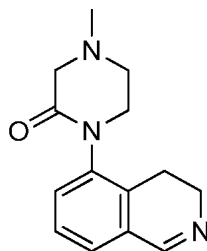
10

Tabla 1

Intermedio n.º	R ₁	Nombre	M+H
4C		5-(piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	215
4D		1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperidin-4-ol	231
4E		1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina	258
4F		4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)morfolina	217
4G		5-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	230
4H		1,1-dióxido de 4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)tio-morfolina	264
4I		5-(3-metoxiazetidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	217
4J		5-(3-etoxiazetidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	231
4K		(R)-5-(3-metoxipirrolidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	231

4L		2-(1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)piperidin-4-il)propan-2-ol	273
4M		1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida	286
4N		1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-4-metilpiperidin-4-ol	245
4O		2-((1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-piperidin-4-il)oxi)-N,N-dimetiletanamina	302
4P		5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	283
4Q		1-(1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	298
4R		8-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona	284
4S		8-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-2-ona	285
4T		5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8 <i>H</i>)-il)-3,4-dihidroisoquinolina	296
4U		5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina	271
4V		4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-1-metilpiperazin-2-ona	244

Intermedio 5: 1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)-4-metilpiperazin-2-ona



- 5 Intermedio 5A. 1-(Isoquinolin-5-il)-4-metilpiperazin-2-ona: A 5-bromoisoquinolina (1,66 g, 7,96 mmol) y 4-metilpiperazin-2-ona (1, 8,76 mmol) se les añadieron DMSO (7 ml), 1,10-fenantrolina (0,144 g, 0,796 mmol), carbonato potásico (3,30 g, 23,89 mmol) y la mezcla se desgasificó con Ar durante 30 min, se añadió yoduro de cobre (I) (1,213 g, 6,37 mmol) y la reacción se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con NH₄OH (10 ml) y agua (20 ml) y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y después, nBuOH (1x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 1,5 g (78 %) de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 242,0 (M+H)⁺.

- 15 Intermedio 5. 1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)-4-metilpiperazin-2-ona: El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 5A (1,5 g, 6,22 mmol) de una manera similar como el Intermedio 4 para proporcionar 1,34 g (89 %) de un aceite oscuro. EM (IEN) *m/z*: 244,1 (M+H)⁺.

Los siguientes Intermedios en la Tabla 2 se prepararon utilizando las condiciones de Ullmann de manera similar al Intermedio 5 a partir de 5-bromoisoquinolina y la lactama apropiada.

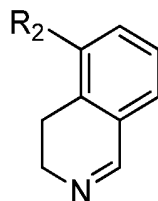
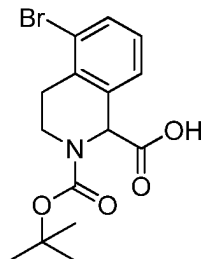


Tabla 2

Intermedio n.º	R ₂	Nombre	M+H
5B		4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)morfolin-3-ona	231
5C		4-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)-1-metil-1,4-diazepan-5-ona	258
5D		(S)-3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)pirrolidin-2-ona	345

Intermedio 6: ácido 5-bromo-2-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico

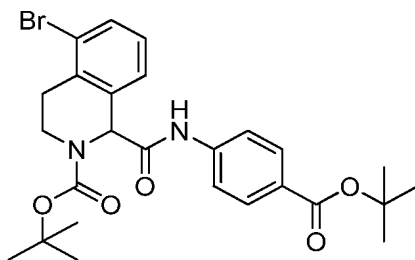


5 Intermedio 6A. 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxilato de metilo: Se calentó ácido 5-bromo-2-(etoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico (1 g, 3,05 mmol) (Ortwine et al., *J. Med. Chem.*, 35:1345 (1992)), en dos lotes, en un microondas a 150 °C en 1,4-dioxano (4 ml)/EtOH (2 ml)/NaOH 2 N (5 ml) durante un total de 3 h. Las mezclas de reacción combinadas se concentraron, se disolvieron en MeOH (30 ml) y se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,222 ml, 3,05 mmol). Después de 18 h, el disolvente se retiró y el residuo se repartió
10 con EtOAc (50 ml)/NaHCO₃ saturado (30 ml), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron (MgSO₄) para proporcionar 0,56 g (80 %) del Intermedio 6A en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 270/272 (M+H)⁺.

15 Intermedio 6B. 1-metil 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo: Al Intermedio 6A en bruto (0,65 g, 2,406 mmol) en DCM (10 ml) y NaHCO₃ (0,404 g, 4,81 mmol) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,670 ml, 2,89 mmol). Después de 24 h, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄). La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 0,63 g (70,7 %) del Intermedio 6B en forma de un aceite transparente. EM (IEN) *m/z*: 391,9 (M+Na)⁺.

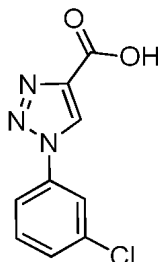
20 Intermedio 6. A una solución del Intermedio 6B (5,0 g, 13,50 mmol) en THF (60 ml)/ MeOH (60 ml) se le añadió NaOH 1 N (40,5 ml, 40,5 mmol). Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa restante se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 5 usando una solución 1,0 N de HCl. La solución se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 4,75 g (99 %) del Intermedio 6 en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (dd, *J* = 17,2, 7,8 Hz, 2H), 7,20 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 5,49 - 5,32 (m, 1H), 3,86 - 3,73 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 2,92 - 2,74 (m, 2H), 1,42 (d, *J*= 12,9 Hz, 9H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 255,9 (M+H-tBoc)⁺.

30 Intermedio 7: 5-bromo-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



35 Intermedio 7. 5-bromo-1-((4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil) carbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo: Se añadió oxiclорuro de fósforo (0,861 g, 5,61 mmol) al Intermedio 6 (2,0 g, 5,61 mmol) y 4-aminobenzoato de *tert*-butilo (1,085 g, 5,61 mmol) en piridina (11,35 ml, 140 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml), la capa orgánica combinada se lavó varias veces con una solución 1,0 N de HCl, agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Intermedio 7 (2,78 g, 5,23 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color castaño.
40 Este material era suficientemente puro para llevar a la siguiente reacción con una purificación adicional. EM (IEN) *m/z*: 531,3 (M+H)⁺.

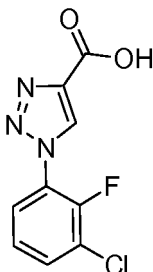
Intermedio 8: ácido 1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



5 Intermedio 8A. 1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: Se añadió nitrito sódico (1,947 g, 28,2 mmol) disuelto en H₂O (5 ml) a una solución fría (<5 °C) de TFA (20 ml) de 3-cloroanilina (3,6 g, 28,2 mmol). Después de 0,5 h, se añadió gota a gota azida sódica (1,835 g, 28,2 mmol) disuelta en H₂O (1 ml) a la mezcla de reacción anterior. Después, la mezcla de reacción se agitó fría durante 2 h y después se inactivó con H₂O (100 ml) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Después, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta un aceite de color pardo (3,5 g). Aproximadamente 1 g de la azida a partir del producto en bruto anterior se recogió en un matraz para microondas. A esto se le añadieron propiolato de etilo (1,5 ml), DMSO (4 ml), carbonato sódico (0,1 g) y L-prolina (0,1 g) y la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con H₂O para precipitar los sólidos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con exceso de H₂O seguido del secado al vacío para proporcionar 1,3 g del triazol éster deseado. EM (IEN) *m/z*: 252,1 (M+H)⁺.

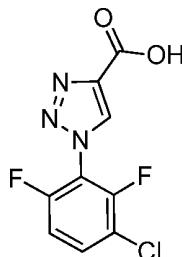
15 Intermedio 8. ácido 1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución para el Intermedio 8A (0,3 g, 1,192 mmol) en una mezcla de THF y H₂O (1:1) se le añadió LiOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (50 ml) y se extrajo el material de partida sin reaccionar con EtOAc. Después, la capa acuosa se acidificó y se extrajo el ácido con EtOAc (2 x 100 ml). Después, las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta un aceite de color pardo que solidificó a temperatura ambiente. EM (IEN) *m/z*: 224,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 9,13 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (dd, *J*= 2,2 y 8,4 Hz, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H) ppm.

Intermedio 9: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



Intermedio 9. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico: El Intermedio 9 se preparó de la misma manera como el Intermedio 8 reemplazando 3-cloroanilina con 3-cloro-2-fluoroanilina. EM (IEN) *m/z*: 242,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,60-7,55 (dt, 1H), 7,42-7,37 (dt, 1H), 7,28-7,23 (dt, 1H) ppm.

Intermedio 10: ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



35 Intermedio 10. ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico: El Intermedio 10 se preparó de la misma manera como el Intermedio 8 reemplazando 3-cloroanilina con 3-cloro-2,6-difluoroanilina. EM (IEN) *m/z*: 260,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,94 (s, 1H), 7,85 (ddd, *J*= 9,3, 8,1, 5,3 Hz, 1H), 7,40 (td, *J*= 9,2, 2,0 Hz, 1H) ppm.

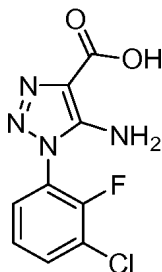
40

Intermedio 11: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



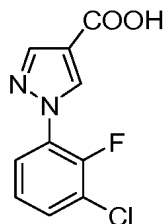
- 5 Intermedio 11. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución de 3-cloro-2-fluoroanilina (1,7 g, 11,68 mmol) en TFA (10 ml) se le añadió agua (2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Después, a la solución anterior se le añadió nitrito sódico (0,806 g, 11,68 mmol) durante 0,5 h. Después, a la mezcla anterior se le añadió lentamente una solución de azida sódica (1,928 g, 29,7 mmol) en agua. Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y los sólidos insolubles de la mezcla de reacción se filtraron y se secaron bajo succión en presencia de nitrógeno. Después, a la azida se le añadieron acetoacetato de metilo (1,492 g, 12,85 mmol) en MeOH (12 ml) y metanol, derivado sódico (2,78 g, 12,85 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después a 0 °C seguido de la adición de THF (50 ml). Después, a la mezcla anterior se le añadió NaOH (58,4 ml, 58,4 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C. Después de 2 h, los orgánicos se concentraron y la capa acuosa restante se hizo ácida con una solución 1,0 M de HCl. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua seguido de una pequeña cantidad de MeOH frío y se secaron en un horno durante una noche (50 °C) para dar ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,86 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 256,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,53 (td, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm.
- 10
- 15
- 20

Intermedio 12: ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico



- 25 Intermedio 12A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo: (Solicitud Internacional PCT n.º 2006/047516 (2006)) A una solución de NaOEt (4,99 g, 15,39 mmol) en EtOH (10 ml) a 0 °C se le añadió 2-cianoacetato de etilo (1,501 ml, 14,11 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se añadió 1-azido-3-cloro-2-fluorobenceno (2,2 g, 12,82 mmol). La reacción se deja calentar lentamente hasta una temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La mezcla se trató con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice para producir el producto deseado (2,1 g, 58 %). EM (IEN) *m/z*: 285,1 (M+H)⁺.
- 30
- 35 Intermedio 12. ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 5 A (100 mg, 0,351 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (15,0 ml) se le añadió NaOH (70 mg, 1,756 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h y después se concentró. La mezcla se acidificó a pH ~5 con HCl 1 N. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el producto deseado (69 mg, 77 %). EM (IEN) *m/z*: 257,0 (M+H)⁺.

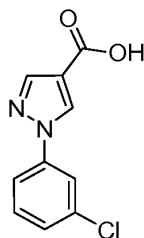
Intermedio 13: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



5 Intermedio 13A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: A una mezcla de clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,67 g, 3,40 mmol), 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,633 g, 3,72 mmol) y acetato
sódico (0,586 g, 7,12 mmol) a temperatura ambiente se le añadieron AcOH y H₂O para formar una suspensión. La
mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 0,25 h y después se calentó a 100 °C
durante una noche. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se separó un
10 sólido de color amarillento pardo. Los sólidos se filtraron y se lavaron a fondo con H₂O. El residuo se volvió a
disolver en DCM, se secó y se evaporó hasta un sólido de color pardo como el producto deseado (0,76 g, 78 %). EM
(IEN) *m/z*: 284,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,51 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 1H), 5,30 -
5,06 (m, 2H), 4,24 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,04 (m, 3H) ppm.

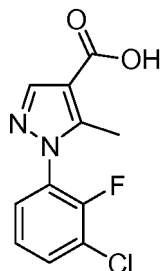
15 Intermedio 13. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Una mezcla del Intermedio 13A (0,317 g,
1,117 mmol), isoamilnitrito (1,304 g, 11,14 mmol) en THF (20 ml) se calentó a 100 °C. Después de 2 h, la mezcla de
reacción se concentró *al vacío* para producir el producto en bruto. Al producto en bruto se le añadieron NaOH
(0,610 g, 10 equiv.), MeOH y H₂O. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, la
mezcla de reacción se inactivó con H₂O (100 ml) y se extrajo el material de partida de sin reaccionar con EtOAc (2 x
20 100 ml). Después, la capa acuosa se acidificó con HCl (1 N) y después se extrajeron los orgánicos con EtOAc
(2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar
el Intermedio 12 en forma de una masa sólida de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 240,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz,
CDCl₃) δ 8,49 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 1H), 7,23 - 7,10
(m, 1H) ppm.

25 Intermedio 14: ácido 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



30 Intermedio 14. ácido 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico: Se disolvió 1-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanona en
una solución de MeOH y DMSO (5:1). Después, a esta solución se le añadió una solución de NaOMe (2 N, 10 ml)
seguido de lejía (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Tras agitar durante la noche, la
mezcla de reacción se inactivó con H₂O (200 ml) y se acidificó con HCl concentrado. Se extrajeron los orgánicos con
EtOAc (2 x 100 ml) y se concentraron para producir un sólido de color pardo como el producto deseado. EM (IEN)
35 *m/z*: 223,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36-7,38 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,74-7,77 (m, 1H), 7,89-7,90
(m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) ppm.

Intermedio 15: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



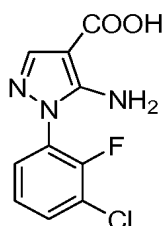
40

Intermedio 15A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: (Referencia: Herold, P. et al.,

Tetrahedron, 56:6497-6499 (2000)) Una solución de 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxobutanoato de etilo (0,517 g, 2,79 mmol), clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) en EtOH (2,54 ml) y TEA (0,707 ml, 5,08 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. El producto deseado, 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 28 %), se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 283,1 (M+H)⁺.

Intermedio 15. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 15A (50 mg, 0,177 mmol) en MeOH (0,884 ml) se le añadió NaOH 1 N (acuoso) (1,061 ml, 1,061 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Después, el residuo se repartió entre HCl 1 N (acuoso) y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron para dar el Intermedio 15 en forma de un sólido de color blanquecino (48 mg, 107 %). EM (IEN) *m/z*: 255,0 (M+H)⁺.

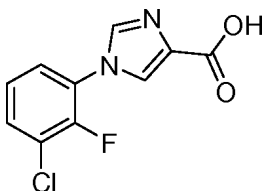
Intermedio 16: ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico



Intermedio 16A. 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo: Una suspensión de color pardo de clorhidrato de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina (0,500 g, 2,54 mmol) y 2-ciano-3-etoxiacrilato de (E)-etilo (0,472 g, 2,79 mmol) en EtOH (2,54 ml) y trietilamina (0,707 ml, 5,08 mmol) se calentó a 85 °C. Después de 4,5 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 16A (0,185 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 284,0 (M+H)⁺.

Intermedio 16. ácido 5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico: El Intermedio 16A (0,184 g, 0,649 mmol) en MeOH (3,24 ml) y NaOH 1,0 N (1,946 ml, 1,946 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se calentó a 50 °C. Después de 8 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. Y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se repartió entre EtOAc, agua y NaOH 1,0 N y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con HCl 1,0 N y después se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas, después de la acidificación, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar el Intermedio 16 (0,153 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) *m/z*: 256,0 (M+H)⁺ y 258,0 (M+2+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s a, 1H), 7,74 (ddd, *J* = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (td, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 2H).

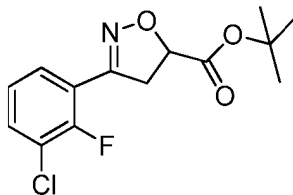
Intermedio 17: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico, sal HCl



Intermedio 17A. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo, 1HCl: Una mezcla de 1-cloro-2-fluoro-3-yodobenceno (0,549 g, 2,141 mmol), 1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo (0,3 g, 2,141 mmol), yoduro de cobre (I) (0,082 g, 0,428 mmol), L-prolina (0,099 g, 0,856 mmol) y K₂CO₃ (0,888 g, 6,42 mmol) en DMSO (4,28 ml) se puso al vacío y se volvió a llenar con argón durante tres veces, después, se tapó y se calentó a 110 °C. Después de 20 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Después, el producto en bruto se purificó usando HPLC de fase inversa cromatografía para producir el producto deseado (0,01 g, 1,2 %) en forma de un aceite incoloro. EM (IEN) *m/z*: 269,0 (M+H)⁺.

Intermedio 17. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico: El Intermedio 10 se obtuvo de una manera similar como el Intermedio 9 por hidrólisis del Intermedio 17A. EM (IEN) *m/z*: 241,0 (M+H)⁺.

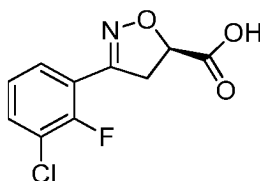
Intermedio 18: 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de *terc*-butilo



Intermedio 18A. (E)-3-cloro-2-fluorobenzaldehído oxima: A una solución de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (9,61 gramos, 60,6 mmol) en THF (50 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (4,21 gramos, 60,6 mmol) seguido de TEA (8,45 ml, 60,6 mmol). Después de 24 h la reacción se interrumpió con agua (200 ml), se extrajeron los orgánicos con EtOAc (2 x 100 ml), se secaron y se evaporaron. Se purificó por cromatografía de fase normal para dar 18A (7,5 gramos, 71 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z : 174,0 (M+H)⁺.

Intermedio 18. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadió NCS (6,92 g, 51,9 mmol) a una solución de DMF del 18A (7,5 g, 43,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml), los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml), se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un aceite. El material se disolvió en DCM (200 ml), se añadió t-butilacrilato (16,61 g, 130 mmol) y después se enfrió a 0 °C. Después, se añadió TEA (9 ml, 64 mmol) y gradualmente se dejó que llegara a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua (100 ml), los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 18 (10,4 gramos, 80 %) en forma de un aceite. EM (IEN) m/z : 321,9(M+Na), 243,9(M-*t*Bu). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 1,53 (s, 9H) ppm. El ácido carboxílico racémico se obtuvo por hidrólisis de TFA.

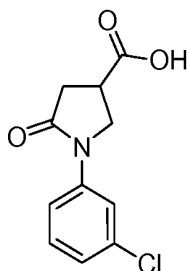
Intermedio 19: ácido (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico



Intermedio 19A. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de (R)-*terc*-butilo: El Intermedio 18 (2,0 gramos, 6,67 mmol) se sometió a purificación SFC quiral usando una columna CHIRALPAK® IC (3 x 25 cm, 5 μM) usando una mezcla CO₂/EtOH:Heptano [1:1 (v/v)] (93/7) con un caudal de 140 ml/min y 10 MPa (100 bar) a 40 °C. Cada enantiómero separado se concentró de manera separada y los aceites resultantes de color amarillo pálido se colocaron al vacío durante una noche. El pico 1 (enantiómero 1) (0,87 g, 43,5 %) se reservó. El pico 2 (enantiómero 2) (0,75 g, 37,5 %), 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de (R)-*terc*-butilo, se designó como el Intermedio 19A. EM (IEN) m/z : 300,1 (M+H)⁺, 322,1 (M+Na).

Intermedio 19. ácido (R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico: Se añadió TFA (2 ml) a una solución de 19A (0,75 g, 2,50 mmol) en DCM. Después de 14 h, la mezcla de reacción se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el Intermedio 19 en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 244,1. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 5,30 - 5,26 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H) ppm. La estereoquímica absoluta se confirmó mediante cristalografía de rayos X de una sola molécula.

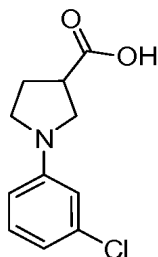
Intermedio 20: ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico



Intermedio 20. ácido 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico: (Referencia: *J. Med. Chem.*, 30:400-405 (1987)) Una mezcla de 3-cloroanilina (2,55 g, 20 mmol) y ácido 2-mileno succínico (2,60 g, 20,00 mmol) se calentó a

120 °C (matraz abierto). Después de 20 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C (tubo cerrado herméticamente) para dar una suspensión de color amarillo. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió MeOH (20 ml). Después de 1 h, la mezcla se filtró y el sólido se enjuagó con una pequeña cantidad de MeOH y se secó al aire para producir un sólido de color blanquecino como el Intermedio 20 (2,5 g, 52 %). EM (IEN) m/z : 240,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,80 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 8,0, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 2H).

Intermedio 21: ácido 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico

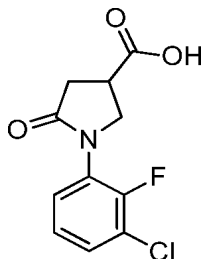


Intermedio 21A. 1-(3-clorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (Referencia: *Tetrahedron*, 62:4011-4017 (2006)). A una solución enfriada de MeOH (8,35 ml) (0 °C) se le añadió cloruro de tionilo (0,335 ml, 4,59 mmol) gota a gota. Después de 30 min, se añadió el Intermedio 20 (1 g, 4,17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O y salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para producir el producto deseado (1,04 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) m/z : 254,0 (M+H)⁺.

Intermedio 21B. 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo: A una solución de 20A (0,27 g, 1,064 mmol) en THF (3 ml) se le añadió complejo BH₃-THF (1,596 ml, 1,596 mmol) (1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 17 h, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo 1 ml de MeOH, después H₂O. Después, la mezcla anterior se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. Después, el producto en bruto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar un aceite incoloro como el producto deseado (0,175 g, 68,6 %). EM (IEN) m/z : 240,1 (M+H)⁺.

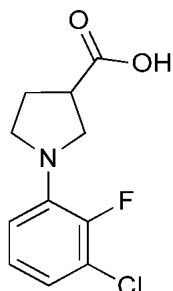
Intermedio 21. ácido 1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico: A una solución de 20B (0,175 g, 0,730 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió NaOH 1 N (1,460 ml, 1,460 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de 2 h, después, la mezcla de reacción se concentró para retirar MeOH. Después, el residuo se neutralizó con HCl 1 N (2 ml) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se obtuvo un sólido de color blanco como el producto deseado (0,15 g, 91 %). EM (IEN) m/z : 226,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s a, 1H), 7,16 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 6,49 - 6,43 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 2H), 3,48 - 3,25 (m, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 2H) ppm.

Intermedio 22: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico



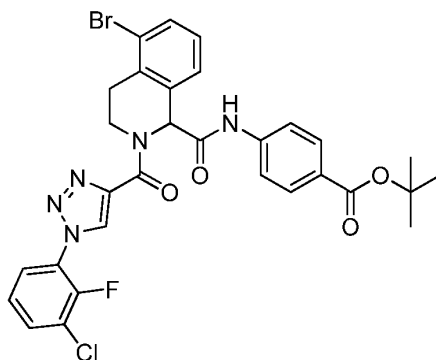
Intermedio 22. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico: Se preparó el Intermedio 22 de una manera similar como el Intermedio 20 reemplazando 3-cloroanilina con 3-cloro-2-fluoroanilina. EM (IEN) m/z : 258,1/260,0 (M+H)⁺.

Intermedio 23: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico



5 Intermedio 23. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico: Se preparó el Intermedio 23 de una manera similar como el Intermedio 21 reemplazando el Intermedio 20 con el Intermedio 22. EM (IEN) m/z : 244,1/245,9 (M+H)⁺.

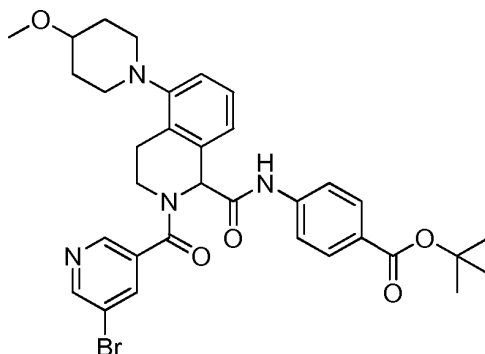
10 Intermedio 24: 4-(5-bromo-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo



15 Intermedio 24A. 5-bromo-1,4-dihidroisoquinolina: Se trató 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,500 g, 2,36 mmol) en DCM (25 ml) con dióxido de manganeso (3,69 g, 42,4 mmol). Después de 15 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. La imina se llevó tal como estaba. EM (IEN) m/z : 209,8 (M+H)⁺.

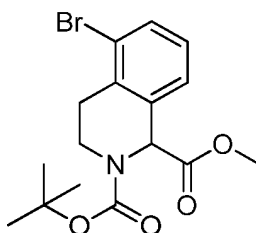
20 Intermedio 24. 4-(5-bromo-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: Se añadieron el Intermedio 24A (0,100 g, 0,476 mmol), el Intermedio 9 (0,115 g, 0,476 mmol), el Intermedio 1 (0,097 g, 0,476 mmol) a MeOH (0,952 ml) y se calentaron a 50 °C durante una noche. Los sólidos que precipitaron de la reacción se recogieron por filtración, se enjuagaron con una cantidad mínima de MeOH seguido de Et₂O, y se secaron al vacío para dar el Intermedio 24 (130 mg, 42 %). EM (IEN) m/z : 654/655,8 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 4H), 7,77 - 7,68 (m, 3H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,43 - 4,36 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 1,54 (s, 9H) ppm.

30 Intermedio 25: 4-(2-(5-bromonicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo



Intermedio 25. 4-(2-(5-bromonicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A un vial de presión tapado con septo se le cargaron ácido 5-bromonicotínico (497 mg, 2,461 mmol), el Intermedio 4 (601,2 mg, 2,461 mmol) y el Intermedio 4 (500 mg, 2,461 mmol) se añadió MeOH (anhidro) (4,9 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 25 (1,19 g, rendimiento del 74,5 %). EM (IEN) *m/z*: 650,9 (M+H)⁺.

Intermedio 26: 1-metil 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo

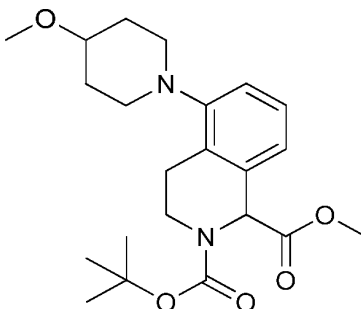


Intermedio 26. 1-metil 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo: Al Intermedio 6 (5 g, 14,04 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió lentamente cloruro de tionilo en exceso (6,15 ml, 84 mmol). Después de 18 h, se añadió cloruro de tionilo adicional (4 equiv.). Después de un total de 72 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se combinó con dioxano (100 ml), dicarbonato sódico (7,08 g, 84 mmol), BOC₂O (3,26 ml, 14,04 mmol) y TEA (5,87 ml, 42,1 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 26 (4,00 g, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite de color ámbar, transparente que lentamente se solidificó durante el tiempo. EM (IEN) *m/z*: 370/372 (M+H)⁺.

Intermedio 26 (síntesis alternativa): 1-metil 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo

Intermedio 26. 1-metil 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo: Al Intermedio 6 (5 g, 14,04 mmol) en MeOH (100 ml) y acetonitrilo (300 ml) se le añadió trimetilsilildiazometano 2 N en hexano (14,04 ml, 28,08 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de la finalización de la reacción, la solución se concentró casi a sequedad. El residuo húmedo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se lavó con EtOAc adicional y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 26B (4,3 g, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite transparente solidificado hasta un sólido de color blanco tras un periodo de reposo. EM (IEN) *m/z*: 372,1 (M+H)⁺.

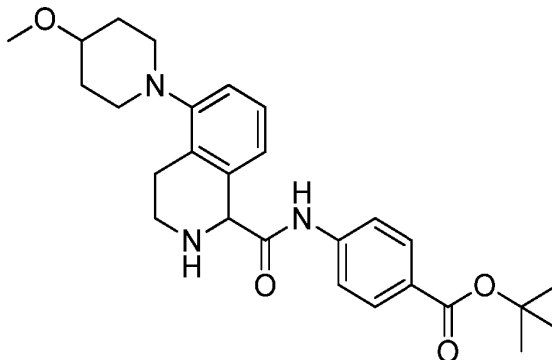
Intermedio 27: 1-metil 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo



Intermedio 27. 1-metil 5-(4-metoxipiperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1*H*)-dicarboxilato de 2-*tert*-butilo: Se añadieron el Intermedio 26 (0,315 g, 0,851 mmol), 4-metoxipiperidina (0,108 g, 0,936 mmol), BINAP (0,016 g, 0,026 mmol), Cs₂CO₃ (0,554 g, 1,702 mmol) en dioxano (5 ml) y se desgasificaron con argón. Después de 15 minutos, se añadió Pd₂(dba)₃ (7,79 mg, 8,51 μmol) y la mezcla se calentó a 90 °C. Después de 24 h, se añadieron BINAP adicional (0,016 g, 0,026 mmol), Cs₂CO₃ (0,554 g, 1,702 mmol) y Pd₂(dba)₃ (7,79 mg, 8,51 μmol) y se continuó calentando. Después de agitar durante 5 días, la reacción se diluyó con EtOAc (25 ml)/agua (10 ml) y se filtró. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 27 (0,359 g) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 405,0 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,04 - 6,92 (m, 1H), 5,63 - 5,31 (m, 1H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 4H), 3,57 - 3,46

(m, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 3H), 3,08 (dd, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,81 - 2,62 (m, 2H), 2,04 (s a, 1H), 1,76 (s a, 2H), 1,54 - 1,44 (m, 10H) ppm.

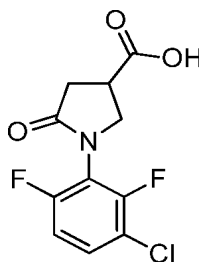
Intermedio 28: 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo



Intermedio 28A. 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: A un vial de presión tapado con un septo, se le cargaron el Intermedio 4 (1,985 g, 8,12 mmol), el Intermedio 1 (1,651 g, 8,12 mmol) y se añadió MeOH (anhidro) (8,25 ml). Se añadió una solución de ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,622 ml, 8,12 mmol) en MeOH (anhidro) (8 ml), el vial se tapó y los contenidos se calentaron a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta un residuo gomoso que se purificó por cromatografía de fase normal para dar 28A (2,62 g, 4,67 mmol, rendimiento del 57,4 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 562,0 ($M+H$)⁺.

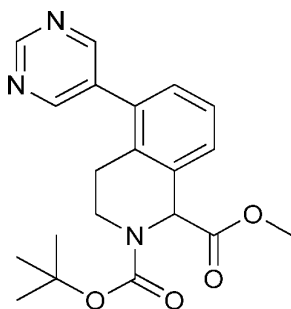
Intermedio 28. 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: A una solución de 28A (2,62 g, 4,67 mmol) en MeOH (anhidro) (49,1 ml) se le añadió NaBH₄ (0,883 g, 23,33 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. saturado (100 ml) y la mayoría del MeOH se evaporó. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por normal cromatografía para dar el Intermedio 28 (1,81 g, 3,89 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z : 466,0 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,94 - 7,92 (m, 2H), 7,73 - 7,70 (m, 2H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,12 - 7,10 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 4H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 3,18 - 3,13 (m, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 1H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,79 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,60 (s, 9H) ppm.

Intermedio 29: ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico



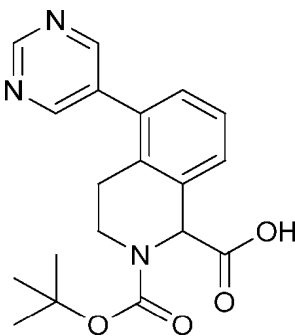
Intermedio 29. ácido 1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico: Se preparó el Intermedio 29 de una manera similar como el Intermedio 20 reemplazando 3-cloroanilina con 3-cloro-2,6-difluoroanilina. EM (IEN) m/z : 276/278 ($M+H$)⁺.

Intermedio 30: 1-metil 5-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo



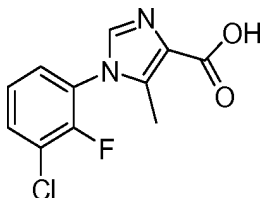
Intermedio 30. 1-metil 5-(pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolina-1,2(1H)-di carboxilato de 2-*terc*-butilo: Una mezcla del Intermedio 26 (0,934 g, 2,52 mmol), pinacol éster del ácido pirimidinil-5-borónico (0,78 g, 3,79 mmol), fosfato potásico, tribásico (1,071 g, 5,05 mmol) y DMSO (16,82 ml) se purgó con N₂ durante varios minutos. Después, se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,206 g, 0,252 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 30 (0,94 g, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,39 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 4H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 2,94 - 2,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 370,2 (M+H)⁺.

Intermedio 31: ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico



Intermedio 31. ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico: Una mezcla del Intermedio 100 (0,94 g, 2,54 mmol) se trató con monohidrato de LiOH (0,320 g, 7,63 mmol) en THF (15 ml), agua (15 ml) y MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y la mezcla acuosa restante se acidificó con HCl 1 N a pH 4-5 y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar el Intermedio 31 (0,81 g, rendimiento del 90 %) en forma de una espuma de color beis. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,24 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 3H), 5,73 - 5,33 (m, 1H), 3,90 - 3,67 (m, 1H), 3,56 (s a, 1H), 2,99 - 2,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). EM (IEN) *m/z*: 356,2 (M+H)⁺.

Intermedio 32: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-carboxílico, sal HCl



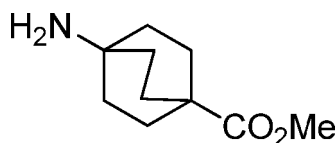
Intermedio 32A. 3-((3-cloro-2-fluorofenil)amino)-2-nitrobut-2-enoato de etilo: Usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referencia: Gomez-Sanchez, A. et al., *Anales De Quimica*, 81(2):139 (1985)) Una solución de color amarillo pálido, transparente de nitroacetato de etilo (4,17 ml, 37,6 mmol) y trietilortoacetato (6,93 ml, 37,6 mmol) en tolueno (9,39 ml) se calentó a 110 °C. Se usó una trampa de Dean-Stark para someter a azeotropía al etanol. Aproximadamente cada 30 minutos, el disolvente se retiró del Dean-Stark y se añadió tolueno adicional (6 ml) al matraz de reacción. A lo largo de la reacción, el color se volvió un color amarillo opaco, transparente. Después de 7,5 h, la reacción se detuvo y se enfrió a temperatura ambiente. El exceso de disolvente y los materiales de partida se retiraron por destilación (5 mm Hg a 100 °C) dejando 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,46 g) en forma de un líquido de color naranja. Una solución de color naranja de 3-cloro-2-fluoroanilina (5,86 g, 40,2 mmol) y 3-etoxi-2-nitrobut-2-enoato de etilo (5,45 g, 26,8 mmol) en etanol (13,41 ml) se agitó a temperatura

ambiente. Después de 7 h, la reacción se detuvo y se concentró para dar un aceite de color naranja. El aceite de color naranja se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N (2 x), NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 32A (2,90 g, 36 %) en forma de un aceite viscoso de color naranja amarillento. RMN¹H indicó una mezcla 1:1 de E:Z. EM (IEN) *m/z*: 325,0 (M+H)⁺.

Intermedio 32B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo: Usando un procedimiento modificado descrito por Gomez-Sanchez. (Referencia: Gomez-Sanchez, A. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 24:1757 (1987)) Una solución de color amarillo, transparente del Intermedio 32A (2,90 g, 9,58 mmol) en trietilortoformiato (96 ml) se desgasificó con argón durante 20 min. Después, se añadió platino sobre carbono (0,935 g, 0,479 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la reacción se purgó con hidrógeno (globo) durante varios minutos. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno y la reacción se calentó a 75 °C. Después de un total de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se puso al vacío durante varios minutos y después se volvió a llenar con argón (5x). A continuación, se añadió CELITE® y la reacción se filtró, lavándose con etanol. El filtrado se concentró para dar un acetite de color amarillo pardo, transparente que pesó 3,17 g. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 32B (1,64 g, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) *m/z*: 283,0 (M+H)⁺.

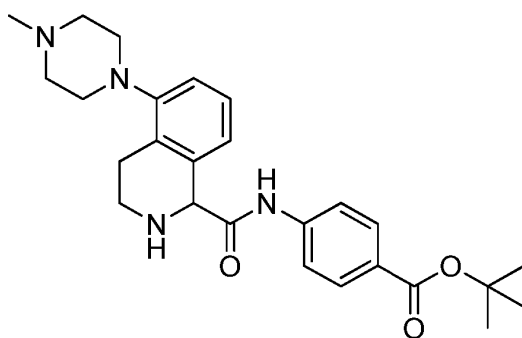
Intermedio 32. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-imidazol-4-carboxílico, 1HCl: A una solución incolora, transparente del Intermedio 32B (1,64 g, 5,80 mmol) en metanol (29,0 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (17,40 ml, 17,40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se concentró a alto vacío con calentamiento mínimo para dar un sólido de color blanco. El sólido se suspendió en agua y se añadió HCl 1,0 N hasta que la mezcla se fue a un pH = 1-2. El sólido se recogió por filtración y se enjuagó con agua, se secó al aire y se secó a alto vacío para dar el Intermedio 32 (1,44 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 8,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). EM (IEN) *m/z*: 255,0 (M+H)⁺ y 257,0 (M+2+H)⁺.

Intermedio 33: 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



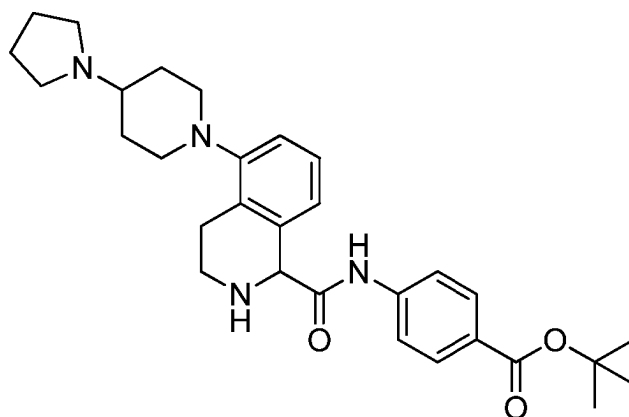
La síntesis se describió como en la Preparación de Amina Bicíclica 2 (BA-2) en la Solicitud de Patente de Estados Unidos n.º US 2010/0267738, publicada el 21 de octubre de 2010.

Intermedio 34: 4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo



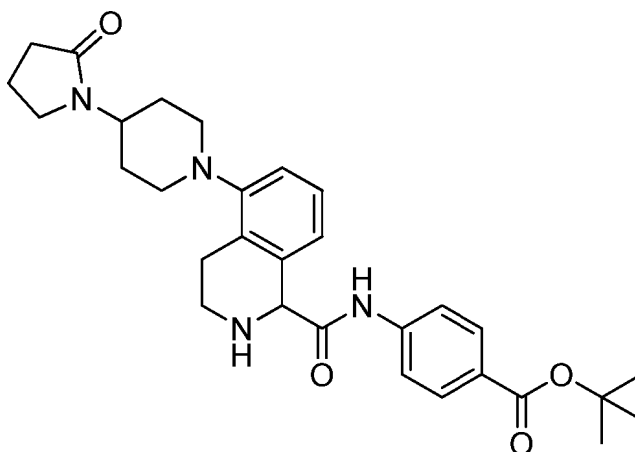
Intermedio 34. El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 28 partiendo del Intermedio 4G. RMN¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,67 (1H, s), 7,90 - 7,94 (2 H, m), 7,59 - 7,65 (2 H, m), 7,41 (1H, d, *J* = 7,78 Hz), 7,22 (1 H, t, *J* = 7,91 Hz), 7,00 (1H, d, *J* = 7,78 Hz), 4,75 (1H, s), 3,23 (1H, ddd, *J* = 11,67, 5,02, 4,89 Hz), 2,72 - 3,11 (8 H, m), 2,49 - 2,67 (4 H, m), 2,36 - 2,38 (3 H, m), 1,56 - 1,61 (9 H, m) ppm. EM (IEN) *m/z*: 451,0 (M+H)⁺.

Intermedio 35: 4-(5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo



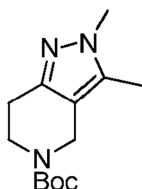
Intermedio 35. El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 28 partiendo del Intermedio 4P. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,42 (s a, 2H), 3,18-2,49 (m, 10H), 2,00-1,72 (m, 9H), 1,50 (s, 9H) ppm. EM (IEN) m/z : 505,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 36: 4-(5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo

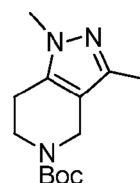


Intermedio 36. El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 28 partiendo del Intermedio 4Q. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,86 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,07 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 1H), 3,16 - 2,99 (m, 4H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,68 (s a, 2H), 1,59 - 1,42 (m, 9H) ppm. EM (IEN) m/z : 519,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermedio 37 e Intermedio 38: 2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo [4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo y 1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(477)-carboxilato de *terc*-butilo



intermedio 37



intermedio 38

Intermedio 37 e Intermedio 38. 2,3-dimetil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo y 1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(477)-carboxilato de *terc*-butilo: Se añadió LHMDs (5,52 ml, 5,52 mmol) a una solución enfriada con hielo (0 °C) de tolueno (15 ml) de NBoc-4-piridona (1 g, 5,02 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 2 min se filtró con cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se volvió

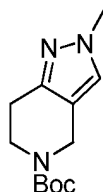
de color amarillo lechoso. Después de 5 min a esta temperatura la mezcla de reacción se inactivó con AcOH (1:1, 10 ml) y se agitó a temperatura ambiente, durante 15 min. Después, a esta se le añadió metilhidrazina (0,213 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 h, los productos en bruto mostraron una mezcla de regioisómeros. Se concentró y se purificó directamente por HPLC de fase inversa para proporcionar los intermedios deseados.

Intermedio 37: RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 4,38 - 4,33 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 2,31 - 2,27 (m, 3H), 1,50 (s, 9H) ppm.

Intermedio 38: RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 4,38 - 4,33 (m, 2H), 3,86 - 3,83 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 3H), 2,31 - 2,27 (m, 2H), 1,50 (s, 9H) ppm.

Los intermedios respectivos se desprotegeron calentando en metanol/agua a 100 °C para proporcionar los análogos de pirazolopiperidina respectivos.

Intermedio 39. 2-metil-6,7-dihidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo

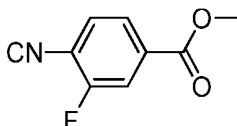


Intermedio 39: Se añadió metilhidrazina (0,18 g, 3,85 mmol) a una solución de AcOH (10 ml) de 3-((dimetilamino)metileno)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de (E)-*terc*-butilo (0,98 g, 3,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C. Se interrumpió la reacción con agua (100 ml) y se extrajeron los orgánicos con EtOAc (2 x 100 ml), se secaron y se evaporaron hasta un aceite (0,9 g). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,32 - 7,27 (m, 1H), 4,49,4.41 (m, 2H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,50 (s, 9H) ppm.

El intermedio respectivo se desprotegió calentando en metanol/agua a 100 °C para proporcionar el análogo de pirazolopiperidina respectivo.

Los siguientes isonitrilos se realizaron de la misma manera como el Intermedio 1 reemplazando 4-aminobenzoato de *terc*-butilo con la anilina disponible en el mercado apropiada:

Intermedio 40. 3-fluoro-4-isocianobenzoato de metilo



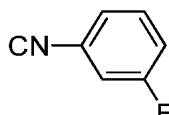
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 - 7,95 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 2H), 3,90 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : (M+H) $^+$.

Intermedio 41. 1-Fluoro-2-isocyanobenceno



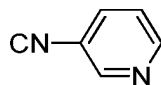
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,71 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 1H) ppm.

Intermedio 42. 1-Fluoro-3-isocyanobenceno



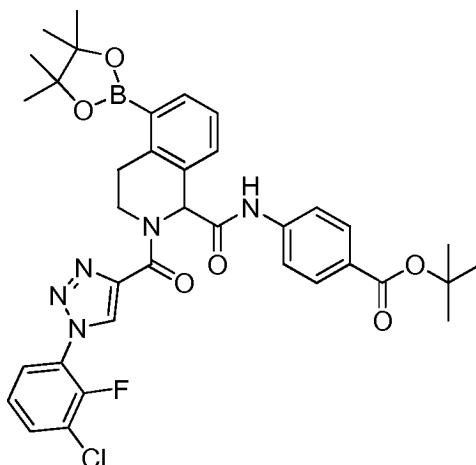
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,46 - 7,37 (m, 2H) ppm.

Intermedio 43. 3-Isocianopiridina



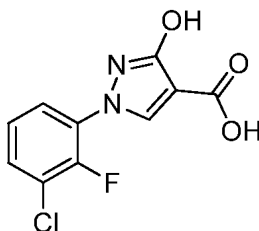
5 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,84 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H), 8,69 (dd, J = 4,8, 1,3 Hz, 1H), 8,12-8,04 (m, 1H), 7,58 (ddd, J = 8,1, 4,8, 0,9 Hz, 1H) ppm.

10 Intermedio 44: 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo



15 Intermedio 44. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: Se añadieron el Intermedio 24 (0,500 g, 0,763 mmol), 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,233 g, 0,916 mmol) y acetato potásico (0,150 g, 1,527 mmol) a dioxano (1,591 ml) y DMSO (0,318 ml) y se desgasificaron durante 10 min. Después, se añadió un complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (0,019 g, 0,023 mmol) y la mezcla se desgasificó durante otros 5 min antes de calentarse a 105 °C durante 2 h. La mezcla anterior se enfrió y se filtró a través de CELITE®. El lecho de CELITE® se lavó con EtOAc. Los filtrados se combinaron y se lavaron con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título (0,459 g, 0,654 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 702 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 Intermedio 45: ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico



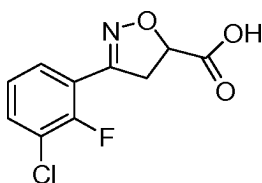
30 Intermedio 45A. N'-(3-cloro-2-fluorofenil)acetohidrazida: A una solución de (3-cloro-2-fluorofenil)hidrazina, HCl (450 mg, 2,284 mmol) en éter (10 ml) y THF (1 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido sódico (0,228 ml, 2,284 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. El producto en bruto después se secó al vacío y se llevó a la siguiente etapa. A una solución del aceite obtenido anteriormente en éter (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de anhídrido acético (0,215 ml, 2,284 mmol) en éter (5 ml) y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el producto en bruto. Después, el producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(IEN) m/z : 203,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40 Intermedio 45B. 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo: Al Intermedio 45A (261 mg, 1,288 mmol) se le añadió tricloruro de fosforilo (973 μl , 10,43 mmol) seguido de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo

(351 μ l, 1,739 mmol) y la solución resultante se calentó a 70 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua lentamente y se dejó agitar hasta que la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente. El producto en bruto después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el producto en bruto que después se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice. EM(IEN) m/z : 285,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

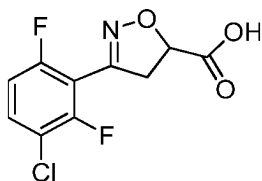
Intermedio 45 C. ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico: A una solución del Intermedio 45B (52 mg, 0,183 mmol) en THF (2 ml) se le añadió LiOH (0,183 ml, 0,183 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó usando HCl 1 N y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró para producir el producto en bruto. Además, el producto en bruto se llevó sin purificación adicional. EM(IEN) m/z : 257,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 46: ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico



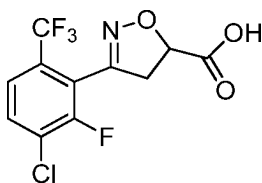
Intermedio 46. ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico: El compuesto del título se obtuvo por hidrólisis de TFA del Intermedio 18 racémico. RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,72 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 11,8, 6,9 Hz, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H) ppm.

Intermedio 47: ácido 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico



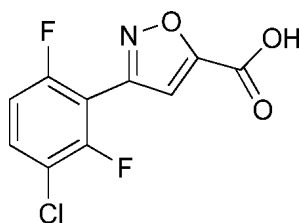
Intermedio 47. ácido 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico: El *t*-butil éster se preparó de la misma manera como el Intermedio 18 reemplazando 3-cloro-2-fluorobenzaldehído con 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído. Este material se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante una noche. Se concentró y se inactivó con agua (20 ml) y los orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 25 ml), se secaron y se evaporaron hasta una película que se solidificó gradualmente. RMN ¹H (CDCl_3) δ : 9,35 (s a, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H) ppm.

Intermedio 48: ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico



Intermedio 48. ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico: El *t*-butil éster se preparó de la misma manera como el Intermedio 18 reemplazando 3-cloro-2-fluorobenzaldehído con 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzaldehído. Este material se disolvió en DCM (10 ml) y se trató con TFA (2 ml) y se agitó durante una noche. Se concentró para dar un sólido que se usó directamente en las reacciones posteriores. EM (IEN) m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

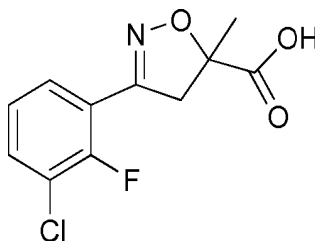
Intermedio 49: ácido 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)isoxazol-5-carboxílico



Intermedio 49A: 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)isoxazol-5-carboxilato de metilo: A una mezcla de 3-cloro-2,6-difluorobenzaldehído oxima (348,9 mg, 1,821 mmol) y propionato de metilo (0,304 ml, 3,64 mmol) en tetrahidrofurano (3,5 ml) y enfriada a 0 °C se le añadió una solución al 5,25 % de hipoclorito sódico (7,07 ml, 6,01 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la reacción se repartió y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con Na₂SO₃ sat., salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un residuo. El compuesto del título se purificó por cromatografía en columna de fase normal. EM (IEN) *m/z*: 274 (M+H)⁺.

Intermedio 49. ácido 3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)isoxazol-5-carboxílico: A una solución del Intermedio 49A (0,547 g, 2 mmol) en MeOH (12 ml) se le añadió hidróxido de litio (1 M ac.) (4,00 ml, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar MeOH y después se repartió con EtOAc (5 ml) y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a ~3. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,27 (td, *J* = 9,4, 1,6 Hz, 1H) ppm.

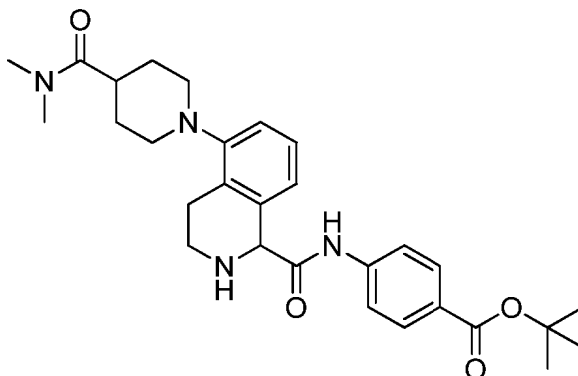
Intermedio 50: ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico



Intermedio 50A. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo: El compuesto del título se preparó de la misma manera como el Intermedio 18 reemplazando acrilato de *t*-butilo con metacrilato de metilo. EM (IEN) *m/z*: 272,0/273,9 patrón Cl (M+H)⁺.

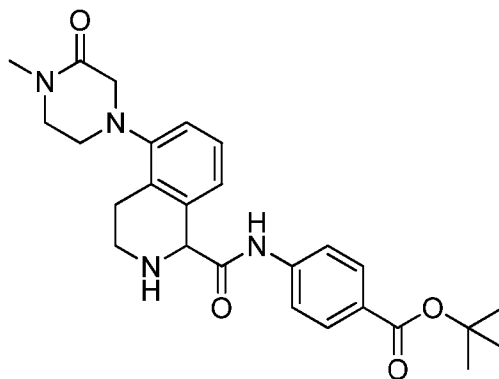
Intermedio 50. ácido 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico: El compuesto del título se hidrolizó de una manera similar a la descrita en el Intermedio 49. EM (IEN) *m/z*: 256,3 (M+H)⁺.

Intermedio 51: 4-(5-(4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo



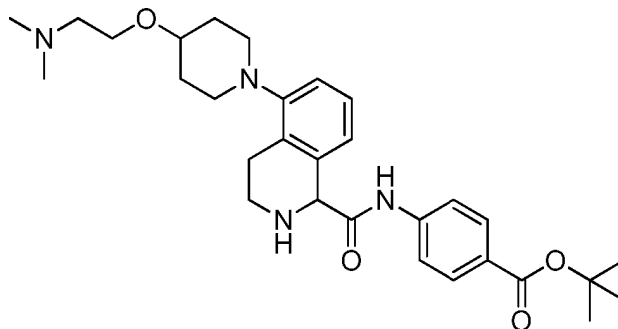
Intermedio 51. 4-(5-(4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 28 partiendo del Intermedio 4M. EM (IEN) *m/z*: 507 (M+H)⁺.

Intermedio 52: 4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo



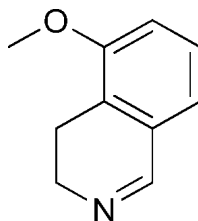
Intermedio 52: 4-(5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 28 partiendo del Intermedio 4V. EM (IEN) m/z : 465 (M+H)⁺.

Intermedio 53: 4-(5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo:



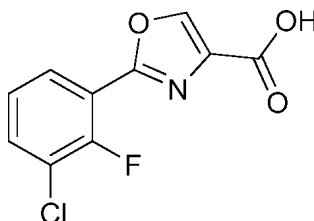
Intermedio 53: 4-(5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 28 partiendo del Intermedio 40. EM (IEN) m/z : 523 (M+H)⁺.

Intermedio 54: 5-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



Intermedio 54: 5-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolina: El compuesto del título se obtuvo a través de hidrogenación de PtO₂ y oxidación de MnO₂ de 5-metoxiisoquinolina de una manera similar como se ha descrito para el Intermedio 4. EM (IEN) m/z : 162 (M+H)⁺.

Intermedio 55: ácido 2-(3-cloro-2-fluorofenil)oxazol-4-carboxílico

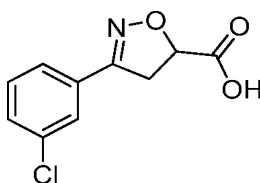


Intermedio 55 A. 2-(3-cloro-2-fluorofenil)oxazol-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 3-cloro-2-fluorobenzamida (1 g,

5,76 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (0,723 ml, 5,76 mmol) en dioxano (20 ml) y tolueno (20 ml) se agitó a la temperatura de reflujo. Después de agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar un sólido de color blanco (60 mg, 3,9 %). EM (IEN) m/z : 279 (M+H)⁺.

- 5 Intermedio 55. Una mezcla del Intermedio 55 A (30 mg, 0,111 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (0,122 ml, 0,122 mmol) en THF (0,12 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 28 h. Se añadieron 0,5 ml de HCl 1 N y se mezclaron. Se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se filtraron. El disolvente se retiró *al vacío* para dar un sólido de color blanquecino (22 mg, 82 %). RMN ¹H - (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,63 (s, 1H), 8,07 (t, J = 6,74 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,01 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,84 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H) ppm.

Intermedio 56: ácido 3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico

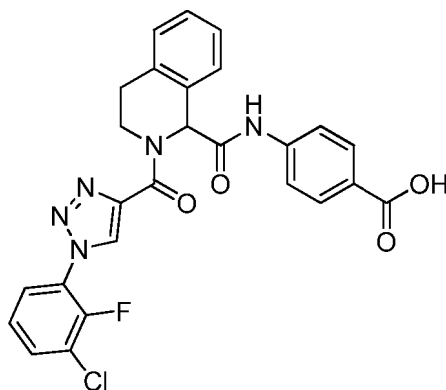


- 15 Intermedio 56: ácido 3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Intermedio 48 partiendo de 3-clorobenzaldehído. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,71 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 1,5 y 8,6 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 5,20 (dd, 1H), 3,61 (d, 2H) ppm.

20 Ejemplo 1

ácido
carboxamido)benzoico

4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-



- 25 1A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: 1A se preparó combinando el Intermedio 3 de Imina (50 mg, 0,38 mmol), Intermedio 9 de ácido carboxílico (92 mg, 0,38 mmol) y el Intermedio 1 de isonitrilo (77 mg, 0,38 mmol) en un vial de presión que contenía MeOH (0,762 ml, 0,50 M). La mezcla se calentó a 50 °C durante 24 h antes de concentrarse a sequedad y se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 576 (M+H)⁺.

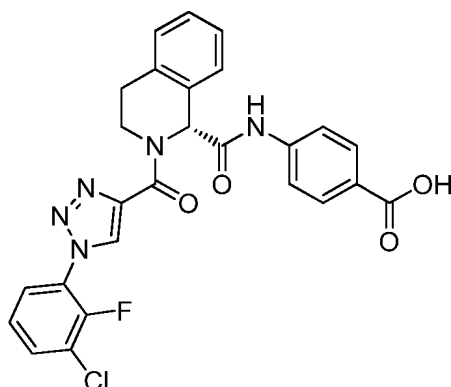
- 35 Ejemplo 1. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 1A se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 3 h, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa y se secó por congelación para dar el Ejemplo 1 (54 mg, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s a, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 4H), 7,78 - 7,72 (m, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 12,6, 8,3, 4,1 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 520 (M+H)⁺. HPLC analítica: temperatura ambiente = 7,08 min (Método B).

40 Ejemplo 2

ácido
carboxamido)benzoico

(R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-

45

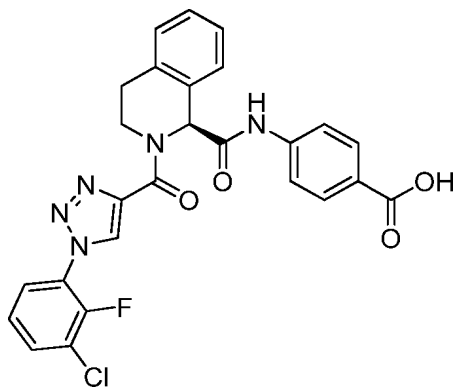


2A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (R)-terc-butilo: 2A fue el primer compuesto después de la separación HPLC quiral de 1A (200 mg) usando CHIRALPAK® AS-H, 21 x 250 mm, 5 μ , usando IPA al 25 %/CO₂ al 75 % a 45,0 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 27 °C. Las fracciones se concentraron y se llevaron a la siguiente reacción.

Ejemplo 2. ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 2A se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 2 (30 mg, 32 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s a, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 4H), 7,76 - 7,66 (m, 3H), 7,52 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 4,56 - 4,49 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 12,5, 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,04 - 2,97 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 520 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,15 min (Método B).

Ejemplo 3

ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico

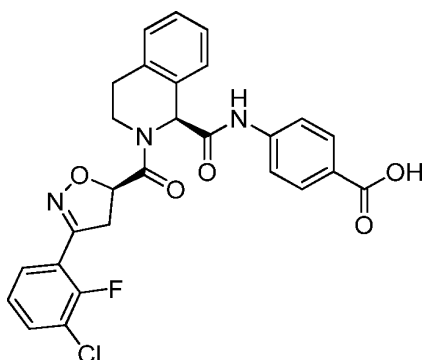


3A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-terc-butilo: 3A fue el segundo compuesto después de la separación HPLC quiral de 1A (200 mg) usando CHIRALPAK® AS-H, 21 x 250 mm, 5 μ , usando IPA al 25 %/CO₂ al 75 % a 45,0 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 27 °C.

Ejemplo 3. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 3A se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 3 (36 mg, 38 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 4H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,52 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 3H), 5,94 (s, 1H), 4,59 - 4,47 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 12,7, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 520 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,12 min (Método B).

Ejemplo 4

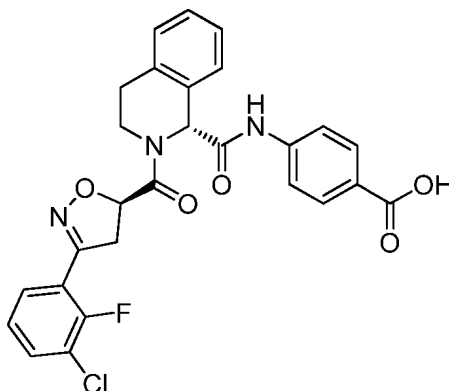
ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 4. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico. El Ejemplo 4 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 1 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19 en la reacción de Ugi. El compuesto final se aisló como el diastereómero que eluyó en primer lugar después de HPLC prep. de fase inversa y se secó por congelación en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,31 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,77 (dd, $J = 11,4$; 7,6 Hz, 1H), 4,37 (ddd, $J = 12,2$, 6,5, 4,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (ddd, $J = 12,4$, 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,76 (ddd, $J = 17,3$, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,84 min (Método B).

Ejemplo 5

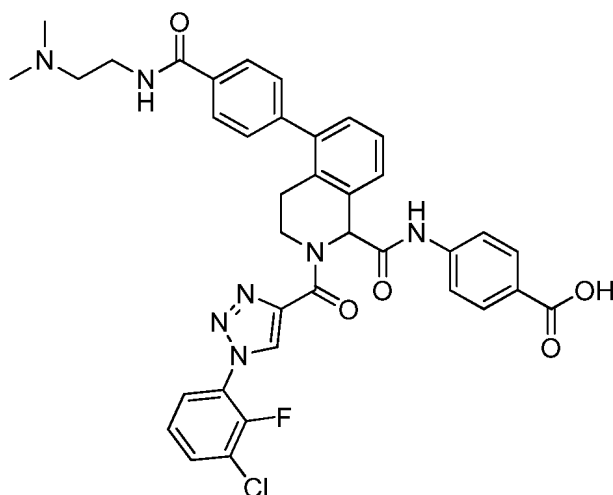
ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 5. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Ejemplo 5 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 1 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19 en la reacción de Ugi. El compuesto final se aisló como el diastereómero que eluyó en segundo lugar después de HPLC prep. de fase inversa y se secó por congelación en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (ddd, $J = 7,9$, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 5,87 - 5,80 (m, 2H), 4,30 (ddd, $J = 12,4$, 6,6, 4,4 Hz, 1H), 4,05 (ddd, $J = 17,3$, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 3,93 (ddd, $J = 12,6$, 8,3, 4,1 Hz, 1H), 3,75 (ddd, $J = 17,5$, 11,4, 1,9 Hz, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 522 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,99 min (Método B).

Ejemplo 6

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico

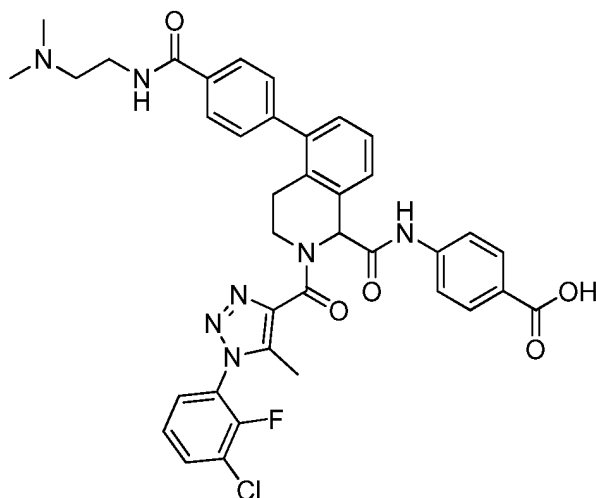


6A. 4-(5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo, sal de TFA: Una suspensión en agitación del Intermedio 7 (0,50 g, 0,94 mmol), N-(2-dimetilaminoetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (0,36 g, 1,13 mmol) y Cs_2CO_3 (0,92 g, 2,82 mmol) en 1,2-dimetoxietano (12 ml)/agua (2,40 ml) se desgasificó con una corriente de argón durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,11 g, 0,094 mmol) y la mezcla se irradió a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El grupo boc se retiró selectivamente disolviendo el residuo en EtOAc (10 ml)/THF (10 ml) y tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano) (1,06 ml, 4,23 mmol) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar 6A (0,34 g, 0,518 mmol, rendimiento del 55,0 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) m/z : 543 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 6. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: Se añadió DIPEA (0,036 ml, 0,21 mmol) a una solución de 6A (0,04 g, 0,052 mmol), Intermedio 9 (0,019 g, 0,078 mmol), EDC (0,02 g, 0,10 mmol) y HOBt (0,016 g, 0,104 mmol) en DMF (2,0 ml). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se liofilizó para dar el Ejemplo 4 (13 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,95 - 7,85 (m, 4H), 7,80 - 7,76 (m, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,50 (dt, J = 12,9; 5,1 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J = 12,7, 8,8, 3,9 Hz, 1H), 3,64 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,96 (dt, J = 10,9; 5,3 Hz, 1H), 2,89 - 2,84 (m, 6H) ppm. EM (IEN) m/z : 710 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC analítica: TR = 5,92 min (Método B).

Ejemplo 7

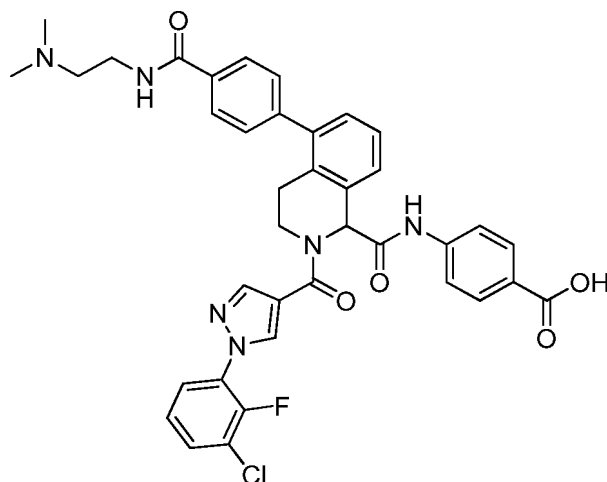
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 7. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Ejemplo 7 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 6 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 11 en la etapa de acoplamiento del ácido. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,64 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 4H), 7,84 (t, J=6,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,60 (t, J=6,7 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,51 - 4,43 (m, 1H), 4,10 (ddd, J = 12,7, 8,8, 3,9 Hz, 1H), 3,82 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 7H), 2,44 (d, J=0,8 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 724 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,28 min (Método A).

Ejemplo 8

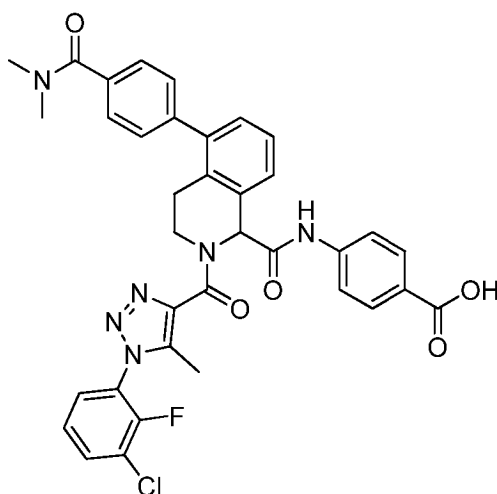
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 8. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Ejemplo 8 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 6 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 13 en la etapa de acoplamiento del ácido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,75 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,71 - 8,68 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,82 - 7,68 (m, 5H), 7,51 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,42 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J= 7,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,64 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 7H) ppm. EM (IEN) m/z: 709 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

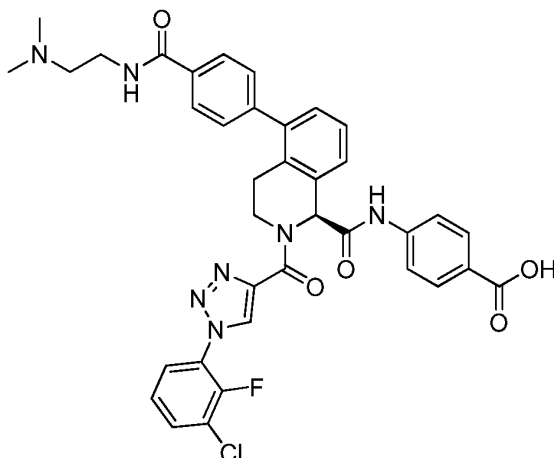
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 9. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Ejemplo 9 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 7 reemplazando N-(2-dimetilaminoetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida con N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida en la etapa de acoplamiento de Suzuki. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,62 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,83 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 3H), 7,65 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,41 (m, 4H), 7,34 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,16 (s a, 3H), 3,10 (s a, 3H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,44 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 688 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,45 min (Método A).

Ejemplo 10

ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

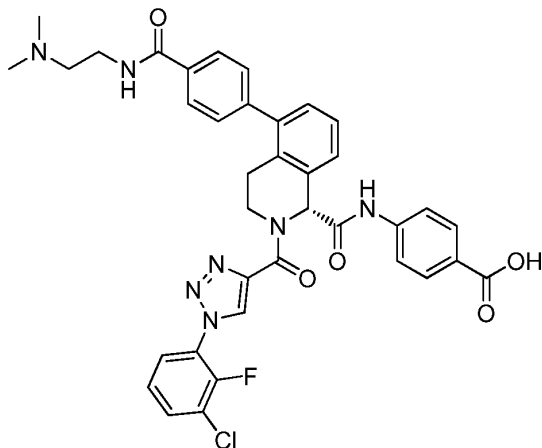


10A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-*tert*-butilo: 10A fue el primer compuesto después de la separación HPLC quiral del Ejemplo 5 (100 mg) usando KROMASIL® Cellucoat, DI 4,6 x 250 mm, 5 μ, usando MeOH-DEA al 45 %/CO₂ al 55 % a 45,0 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 40 °C para dar 10A (34 mg, 78 %).

Ejemplo 10. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoyl)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 10A se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 8 (23 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 9,21 - 9,13 (m, 1H), 8,76 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,95 - 7,86 (m, 4H), 7,81 - 7,75 (m, 3H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,50 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 4,11 (ddd, *J* = 12,7, 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,64 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,30 (c, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 6H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 710 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,88 min (Método A).

Ejemplo 11

ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

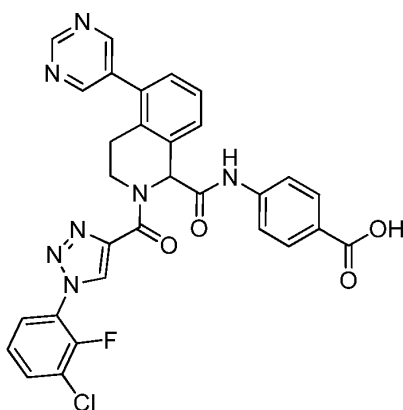


11A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (R)-*terc*-butilo: 11A (43 mg, 99 %) fue el segundo compuesto después de la separación HPLC quiral del Ejemplo 5 (100 mg) usando KROMASIL® Cellucoat, DI 4,6 x 250 mm, 5 µ, usando MeOH-DEA al 45 %/CO₂ al 55 % a 45,0 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 40 °C.

Ejemplo 11. ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 11A se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla se concentró y el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 11 (24 mg, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 9,19 - 9,13 (m, 1H), 8,76 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 4H), 7,80 - 7,70 (m, 3H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,50 (dt, J = 12,6; 5,3 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J = 12,7, 8,8, 3,9 Hz, 1H), 3,64 (c, J = 5,8 Hz, 2H), 3,30 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15 (dt, J = 15,7; 4,4 Hz, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,89 - 2,85 (m, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 710 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,89 min (Método A).

Ejemplo 12

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico

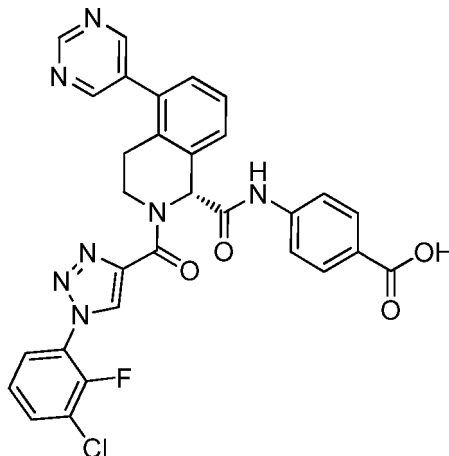


Ejemplo 12. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Intermedio 24 (0,050 g, 0,076 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,014 g, 0,115 mmol) y carbonato de cesio (0,075 g, 0,229 mmol) se añadieron a DME/H₂O (5:1; 3 ml) y se desgasificaron durante 15 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,82 mg, 7,63 µmol) y la mezcla completa se irradió a 120 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se trató con TFA al 50 %/DCM durante 1 h antes de la concentración, la purificación por HPLC prep. de fase inversa y la liofilización. El Ejemplo 12 (20 mg, 43 %) se aisló en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s a, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,17 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,95 - 7,86 (m, 4H),

7,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,79 - 7,75 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 7,6$; 1,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 4,25 (ddd, $J = 12,7$, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 598 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,90 min (Método B).

5 Ejemplo 13

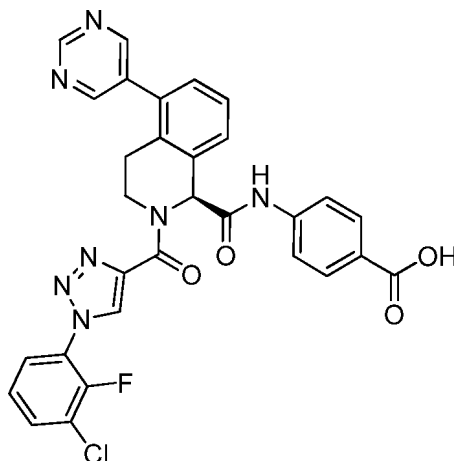
ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 13. ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Ejemplo 13 fue el primer compuesto después de la separación HPLC quiral del Ejemplo 12 usando una columna OJ-H, 2 x 25 cm, usando IPA al 25 %/CO₂ a 75,0 ml/min y 10 MPa (100 bar) para dar un sólido de color blanco (15 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s a, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,90 - 7,72 (m, 5H), 7,73 - 7,62 (m, 2H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 4,17 (ddd, $J = 12,5$, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 598 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,28 min (Método A).

20 Ejemplo 14

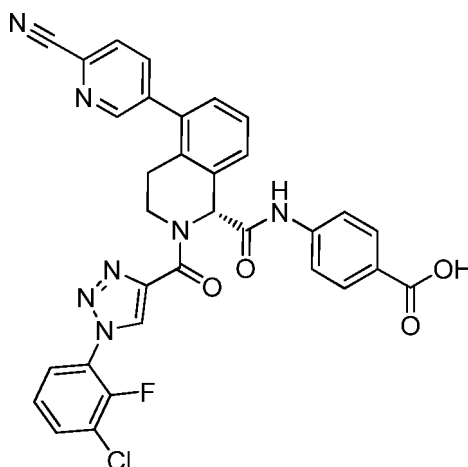
ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



El Ejemplo 14 fue el segundo compuesto después de la separación HPLC quiral del Ejemplo 12 usando una columna OJ-H, 2 x 25 cm, usando IPA al 25 %/CO₂ a 75,0 ml/min y 10 MPa (100 bar) para dar un sólido de color blanco (12 mg, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s a, 1H), 10,94 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,87 - 7,74 (m, 5H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,17 (ddd, $J = 12,7$, 8,0, 4,6 Hz, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 598 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,27 min (Método A).

Ejemplo 15

ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



5

15A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: 15A se preparó de una manera similar como el Ejemplo 12 reemplazando ácido pirimidin-5-ilborónico con 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

10

Ejemplo 15. ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El Ejemplo 15 fue el compuesto que eluyó antes después de la separación HPLC quiral de 15A (126 mg) usando una columna OJ-H, 2 x 25 cm, usando MeCN-IPA al 30 % (1:1)-DEA al 0,1 % (v/v)/CO₂ al 70 % a 65,0 ml/min, 15 MPa (150 bar) y 35 °C, seguido de hidrólisis de *t*-butil éster con TFA al 50 %/DCM, purificación por HPLC prep. de fase inversa y secado por congelación para dar un sólido de color blanco (15 mg, 24 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s a, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,21 - 9,12 (m, 1H), 8,83 (dd, *J* = 1,8; 1,2 Hz, 1H), 8,21 - 8,11 (m, 2H), 7,97 - 7,83 (m, 5H), 7,79 - 7,70 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,44 (cd, *J* = 6,4, 4,5 Hz, 1H), 4,22 (ddd, *J* = 12,7, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,10 (cd, *J* = 7,9, 4,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 622 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,35 min (Método A).

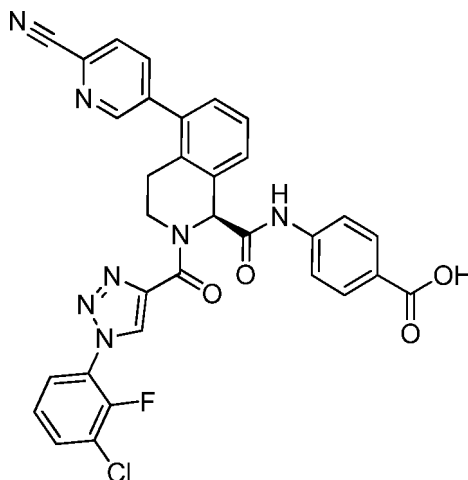
15

20

Ejemplo 16

ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

25



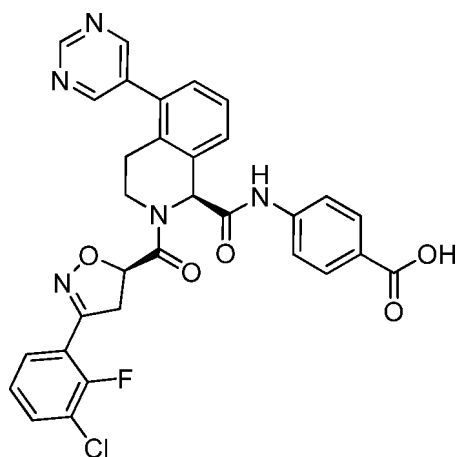
Ejemplo 16. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El Ejemplo 16 fue el compuesto que eluyó más tarde después de la separación HPLC quiral de 15A (126 mg) usando una columna OJ-H, 2 x 25 cm, usando MeCN-IPA al 30 % (1:1)-DEA al 0,1 % (v/v)/CO₂ al 70 % a 65,0 ml/min, 15 MPa (150 bar) y 35 °C, seguido de hidrólisis de *t*-butil éster con TFA al 50 %/DCM, purificación por HPLC prep. de fase inversa y secado por congelación para dar un

30

sólido de color blanco (16 mg, 26 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 9,20 - 9,12 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 1,9, 1,1 Hz, 1H), 8,22 - 8,10 (m, 2H), 7,95 - 7,82 (m, 5H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (ddd, J = 12,7, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,10 (cd, J = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 3,02 - 2,95 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 622 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,37 min (Método A).

Ejemplo 17

ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



17A. 5-(Pirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadieron 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,30 g, 0,96 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (0,18 g, 1,44 mmol), y Cs₂CO₃ (0,94 g, 2,88 mmol) a un vial para microondas que contenía DME/H₂O (5:1; 12 ml) y se desgasificó durante 15 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,111 g, 0,096 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche antes de diluirse con EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El grupo boc se retiró disolviendo en MeOH (2,0 ml) y tratamiento con HCl (12,01 ml, 48,0 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo resultante se repartió entre DCM y una solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La base libre se disolvió en DCM (30 ml) y se trató con MnO₂ (1,504 g, 17,30 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se concentró para dar 17A en forma de un aceite de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 210 (M+H)⁺.

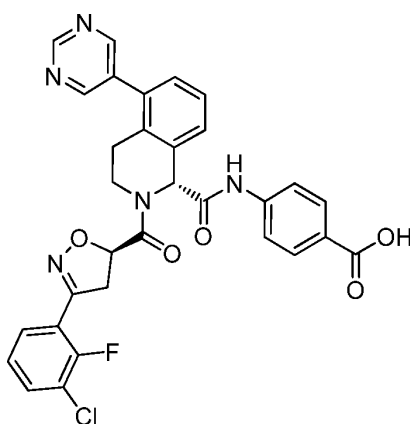
17B. 4-(2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: Se añadieron el Intermedio 19 quiral (0,058 g, 0,239 mmol), 17A (0,050 g, 0,239 mmol) y el Intermedio 1 (0,049 g, 0,239 mmol) a un vial de presión que contenía MeOH (0,478 ml) y se calentó a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. EM (IEN) *m/z*: 656 (M+H)⁺.

17C. 4-((1S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: 17C se aisló como el diastereómero que eluyó en primer lugar después de HPLC prep. de fase inversa de 17B. EM (IEN) *m/z*: 656 (M+H)⁺.

Ejemplo 17. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 17C se trató con TFA al 50 %/DCM durante 2 h, se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se liofilizó para dar el Ejemplo 17 (9,2 mg, 12 % durante tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,66 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,83 - 8,80 (m, 2H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,68 - 7,63 (m, 5H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (td, J = 8,0; 0,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,66 (dd, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 1H), 3,00 (ddd, J = 15,8, 7,6, 4,4 Hz, 1H), 2,93 - 2,84 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 600 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,24 min (Método A).

Ejemplo 18

ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



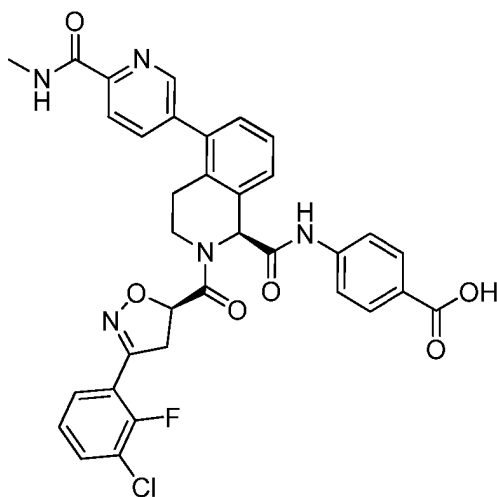
18A. 4-((1R)-2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: 18A se aisló como el diastereómero que eluyó en segundo lugar después de la HPLC prep. de fase inversa de 17B. EM (IEN) m/z : 656 (M+H)⁺.

Ejemplo 18. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: 18A se trató con TFA al 50 %/DCM durante 2 h, se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se liofilizó para dar el Ejemplo 18 (8,1 mg, 11 % durante tres etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,78 - 7,70 (m, 5H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 11,4; 7,0 Hz, 1H), 4,21 (ddd, J = 12,5, 6,5, 4,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,11 (ddd, J = 15,7, 8,1, 4,3 Hz, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 600 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,43 min (Método A).

Se preparó el Ejemplo 19 a través del Ejemplo 29 de una manera similar como el Ejemplo 17 reemplazado el ácido pirimidin-5-ilborónico con el ácido borónico o boronato apropiado en la etapa de acoplamiento de Suzuki y el isonitrilo apropiado en la reacción de Ugi.

Ejemplo 19

ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

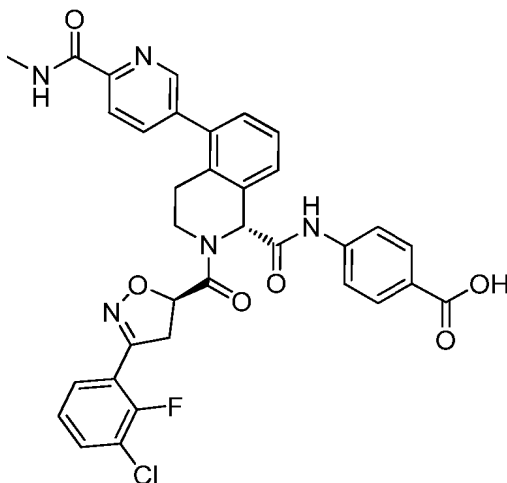


El compuesto es el diastereómero que eluyó antes después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (s, 1H), 8,85 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 5H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 2H), 3,10 (ddd, J = 15,6, 8,2, 4,3 Hz, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,87 (d, J = 5,0 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : 656 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,68 min (Método A).

Ejemplo 20

ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-

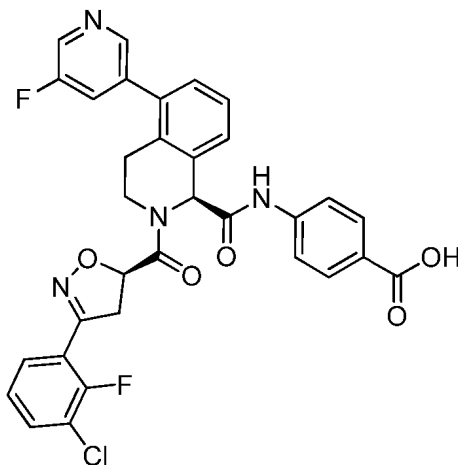
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



- 5 El compuesto es el diastereómero que eluyó más tarde después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12,75 (s a, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,85 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,1; 0,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,0; 0,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,3; 2,2 Hz, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 5H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 11,3; 7,2 Hz, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,10 (ddd, J = 15,6, 8,5, 4,3 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 10,9; 5,1 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 4,7 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : 656 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,87 min (Método A).
- 10

Ejemplo 21

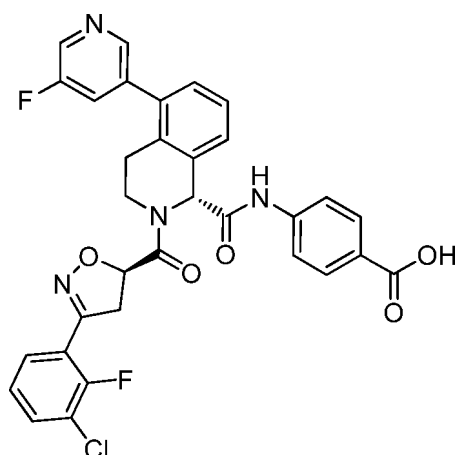
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA
- 15



- 20 El compuesto es el diastereómero que eluyó antes después de la prep. de fase inversa. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,82 - 7,66 (m, 5H), 7,60 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (td, J = 8,0; 1,1 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,76 (dd, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 617 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,94 min (Método B).

25 Ejemplo 22

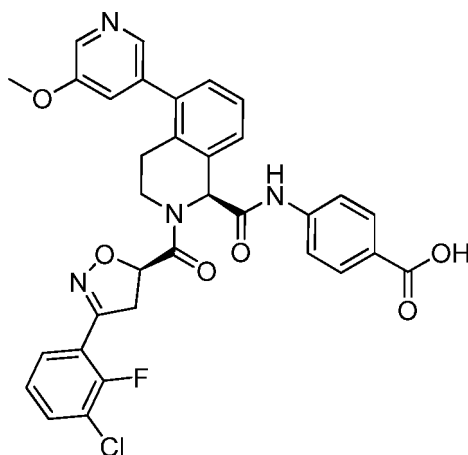
- ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



El compuesto es el diastereómero que eluyó más tarde después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,82 - 7,66 (m, 5H), 7,60 (ddd, $J = 8,2, 6,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,26 (td, $J = 8,0; 1,1$ Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,76 (dd, $J = 11,4; 7,6$ Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 617 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,14 min (Método B).

Ejemplo 23

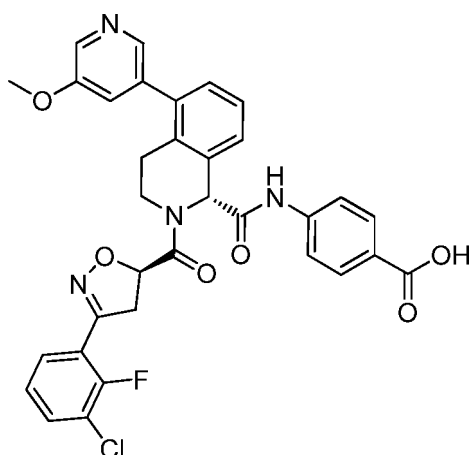
ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



El compuesto es el diastereómero que eluyó antes después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,92 (s, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 2H), 7,79 - 7,68 (m, 5H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,73 (dd, $J = 11,4; 7,5$ Hz, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 5H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 626 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,23 min (Método B).

Ejemplo 24

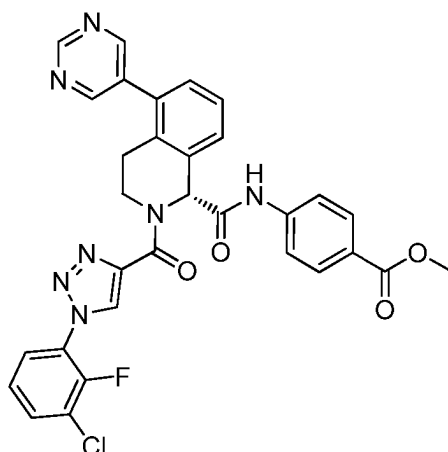
ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



El compuesto es el diastereómero que eluyó más tarde después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 7,95 - 7,87 (m, 2H), 7,77 - 7,68 (m, 5H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 5,91 - 5,80 (m, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 626 ($M+H$) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,43 min (Método B).

Ejemplo 25

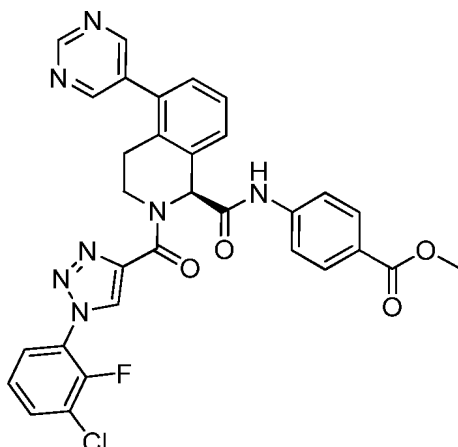
- 10 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (R)-metilo



- 15 El Ejemplo 25 preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 6 reemplazando N-(2-dimetilaminoetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida con ácido pirimidin-5-ilborónico en la etapa de reacción de Suzuki y el Intermedio 1 con el Intermedio 2 en la etapa de reacción de Ugi. El compuesto se aisló como el enantiómero que eluyó antes después de la purificación quiral usando KROMASIL® 5-Cellucoat, 21 x 250 mm, 5 μ usando EtOH al 35 % / CO₂ al 65 % a 75 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 40 °C. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,20 - 9,15 (m, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,01 - 7,92 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 2H), 7,85 - 7,77 (m, 3H), 7,55 - 7,46 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 12,7, 8,1, 4,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 612 ($M+H$) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,34 min (Método B).

25 Ejemplo 26

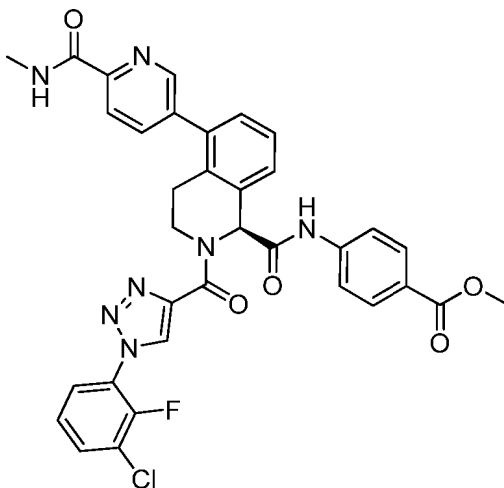
4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-metilo



El Ejemplo 26 preparado como se ha descrito previamente para el Ejemplo 6 reemplazando N-(2-dimetilaminoetil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida con ácido pirimidin-5-ilborónico en la etapa de reacción de Suzuki y el Intermedio 1 con el Intermedio 2 en la etapa de reacción de Ugi. El compuesto se aisló como el enantiómero que eluyó más tarde después de la purificación quiral usando KROMASIL® 5-Cellucoat, 21 x 250 mm, 5 μ usando EtOH al 35 % / CO₂ al 65 % a 75 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 40 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,91 (s, 2H), 8,02 - 7,74 (m, 7H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,40 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,24 (ddd, J = 12,7, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 612 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,35 min (Método B).

Ejemplo 27

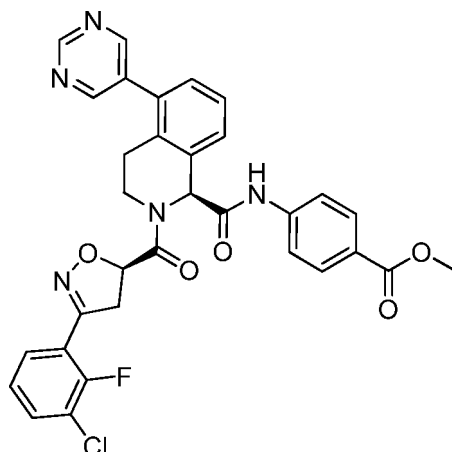
4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-metilo, sal TFA



El Ejemplo 27 se realizó de una manera similar como el Ejemplo 26 reemplazando el ácido pirimidin-5-ilborónico con N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida en la etapa de reacción de Suzuki. El compuesto se aisló como el enantiómero que eluyó antes después de la purificación quiral usando KROMASIL® 5-Cellucoat, 21 x 250 mm, 5 μ usando EtOH al 35 % / CO₂ al 65 % a 75 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 40 °C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 9,20 - 9,15 (m, 1H), 8,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 - 8,10 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0; 1,9 Hz, 1H), 7,99 - 7,93 (m, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,84 - 7,78 (m, 3H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,7, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 3,01 - 2,94 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,7 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 668 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,40 min (Método B).

Ejemplo 28

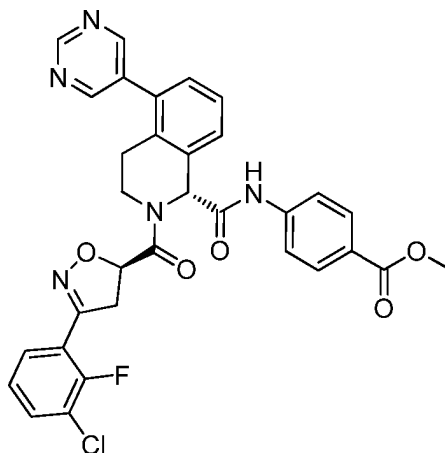
4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo



El Ejemplo 28 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 26 reemplazando el Intermedio de ácido carboxílico 9 con el Intermedio 19 quiral en la reacción de Ugi. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó antes después de la purificación por HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,18 (s a, 1H), 8,83 (s a, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,69 - 7,63 (m, 5H), 7,40 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,66 (dd, J = 11,4; 7,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 5H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 614 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,05 min (Método B).

10 Ejemplo 29

4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo



El Ejemplo 29 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 26 reemplazando el Intermedio de ácido carboxílico 9 con el Intermedio 19 quiral en la reacción de Ugi. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde después de la purificación por HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,84 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,87 - 8,78 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 5H), 7,44 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 5,84 - 5,74 (m, 2H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 6H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 614 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 7,28 min (Método B).

Los Ejemplos en la Tabla 3 se realizaron como se han descrito previamente para el Ejemplo 12 reemplazando ácido pirimidin-5-ilborónico con el boronato/ácido borónico apropiado en la reacción de Suzuki.

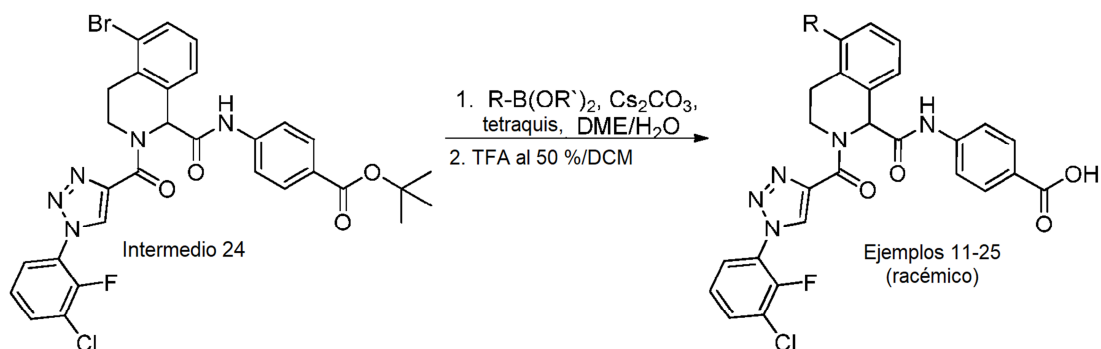


Tabla 3

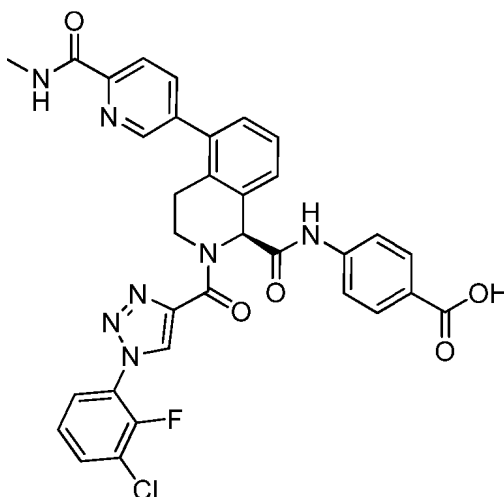
Ejemplo	R	Nombre	Datos analíticos
30		ácido 4-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,98 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,95 - 7,86 (m, 4H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,7, 8,5, 4,1 Hz, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 613 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,34 min (Método B).
31		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, CD ₃ OD-d ₄) δ 8,90 (s, 1H), 8,67 - 8,62 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 4H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,67 - 4,57 (m, 1H), 4,26 - 4,19 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,29 - 3,14 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 628 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,08 min (Método B).
32		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-cianopirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,74 (s a, 1H), 11,09 - 11,00 (m, 1H), 9,22 - 9,12 (m, 2H), 7,95 - 7,84 (m, 5H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,58 - 7,44 (m, 3H), 6,10 - 6,02 (m, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 1H), 4,27 (ddd, J = 12,6, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,09 - 3,02 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 623 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,86 min (Método B).
33		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,64 (s a, 2H), 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 4H), 7,75 - 7,68 (m, 3H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/r. 597 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,90 min (Método B).
34		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,90 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,28 (s a, 2H), 7,86 - 7,77 (m, 4H), 7,71 - 7,63 (m, 3H), 7,44 (td, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,43 - 4,32 (m, 1H), 4,18 (ddd, J = 12,6, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 3,12 - 2,90 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 614 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,84 min (Método B).

35		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,18 - 9,07 (m, 1H), 8,56 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,89 - 7,77 (m, 5H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,48 - 7,36 (m, 2H), 7,31 - 7,26 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,7, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 3,06 - 2,88 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 615 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,37 min (Método B).
36		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,00 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 4H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,55 - 7,42 (m, 3H), 7,34 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,20 (ddd, J = 12,7, 8,1, 4,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,14 - 3,04 (m, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 627 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,63 min (Método B).
37		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(5-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,14 - 9,07 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,74 - 8,62 (m, 2H), 8,13 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,87 - 7,65 (m, 7H), 7,48 - 7,38 (m, 2H), 7,30 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,95 - 5,94 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,08 (ddd, J = 12,7, 8,5, 4,0 Hz, 1H), 3,15 - 3,03 (m, 1H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,76 (d, J= 4,4 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 654 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,20 min (Método B).
38		ácido 4-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal bis-TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J= 6,6 Hz, 1H), 7,86 - 7,77 (m, 6H), 7,68 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,29 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,10 (ddd, J = 12,8, 8,7, 4,0 Hz, 1H), 3,17 - 3,08 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 612 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,61 min (Método B).
39		ácido 4-(5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal bis-TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,86 - 7,79 (m, 4H), 7,72 - 7,61 (m, 3H), 7,44 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,14 (ddd, J = 12,6, 8,1, 4,3 Hz, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 612 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,62 min (Método B).
40		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahidro-[5,6'-biisoquinolina]-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 4H), 7,76 (d, J= 8,5 Hz, 3H), 7,51 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 3H), 6,02 (s, 1H), 4,50 (dt, J = 12,9; 5,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (ddd, J = 12,7, 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,44 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,20 - 3,05 (m, 3H), 2,96 (dt, J=15,9, 4,7 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 651 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,83 min (Método B).

41		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1H-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,95 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 6H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,52 (td, J = 8,2; 1,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,37 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,16 (ddd, J = 12,7, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,15 (dt, J=16,2, 5,2 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 586 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,59 min (Método B).
42		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,74 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 4H), 7,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,35 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,17 (dt, J = 8,2; 4,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,06 - 2,99 (m, 1H), 2,80 - 2,74 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 600 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,01 min (Método B).
43		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,86 (s, 1H), 9,09 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 4H), 7,72 - 7,65 (m, 3H), 7,61 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,02 (ddd, J = 12,6, 8,5, 4,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H). EM (IEN) m/z: 600 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,72 min (Método B).

Ejemplo 44

5 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



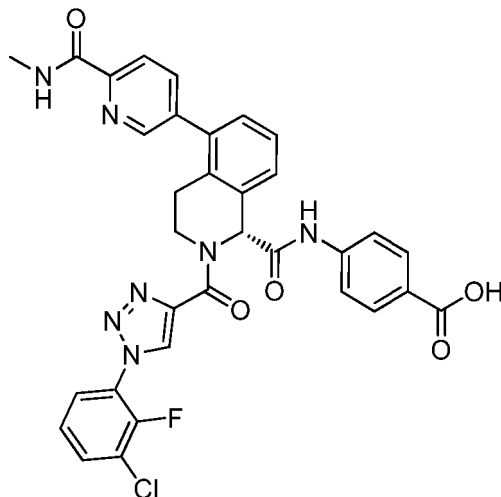
10 Ejemplo 44. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El Ejemplo 45 se realizó de una manera similar como el Ejemplo 12 usando N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida en la reacción de Suzuki. El compuesto se aisló como el enantiómero que eluyó en primer lugar después de la purificación quiral usando una columna CHIRALCEL® OD-H, 21 x 250 mm, usando 2:1 de EtOH:ACN al 35 %/CO₂ al 65 % a 70,0 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 35 °C seguido de desprotección, HPLC prep. de fase inversa y liofilización para dar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,09 (d, J= 1,8 Hz, 1H), 8,76 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 2,2; 0,7 Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1; 2,2 Hz, 1H), 7,87 - 7,63 (m, 7H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,46 - 4,35 (m, 1H), 4,11 (ddd, J = 12,5, 8,3, 4,1 Hz, 1H), 3,07 - 2,99

15

(m, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : 654 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,58 min (Método A).

Ejemplo 45

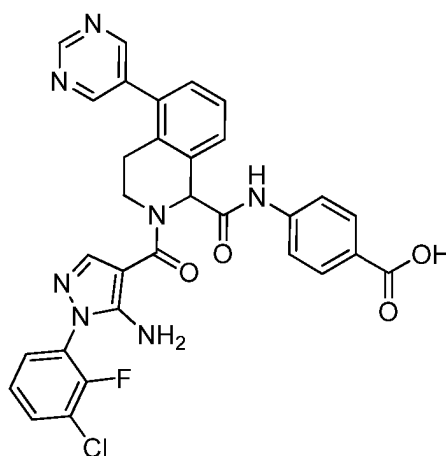
5 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



10 Ejemplo 45. ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se realizó de una manera similar como el Ejemplo 12 usando N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida en la reacción de Suzuki. El compuesto se aisló como el enantiómero que eluyó en segundo lugar después de la purificación quiral
15 usando una columna CHIRALCEL® OD-H, 21 x 250 mm, usando 2:1 de EtOH:ACN al 35 %/CO₂ al 65 % a 70,0 ml/min, 10 MPa (100 bar) y 35 °C seguido de desprotección, HPLC prep. de fase inversa y liofilización para dar un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 9,11 - 9,03 (m, 1H), 8,76 (c, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,0$; 2,1 Hz, 1H), 7,87 - 7,64 (m, 7H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 1H), 4,11 (ddd, $J = 12,7$, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 3,09 - 3,00 (m, 1H), 2,96 -
20 2,86 (m, 1H), 2,78 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : 654 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,59 min (Método A).

Ejemplo 46

25 ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

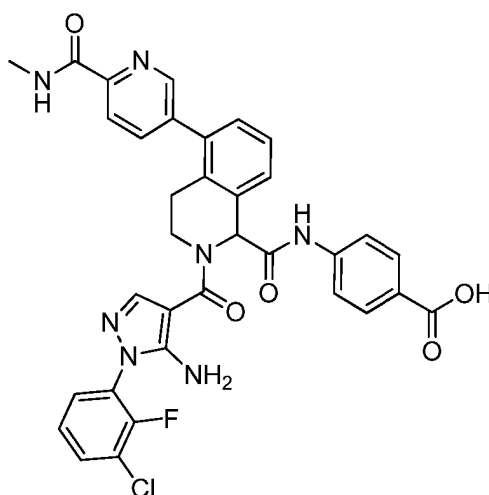


30 Ejemplo 46. ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se realizó de una manera similar como el Ejemplo 6 utilizando ácido pirimidin-5-ilborónico en la reacción de Suzuki y reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 16 en la etapa de acoplamiento de amida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,26 (s,

1H), 8,91 (s, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 4H), 7,78 - 7,71 (m, 3H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 6,60 (s a, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H), 2,95 (dt, $J = 15,3, 4,2$ Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 612 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,13 min (Método B).

Ejemplo 47

ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoyl)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 47. ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoyl)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se realizó de una manera similar como el Ejemplo 6 utilizando N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamida en la reacción de Suzuki y reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 16 en la etapa de acoplamiento. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,84 (c, $J = 4,7$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 2,2; 0,5$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J = 8,0; 0,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,0; 2,2$ Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,88 - 7,84 (m, 2H), 7,78 - 7,73 (m, 3H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 6,61 (s a, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 3,85 - 3,76 (m, 1H), 3,31 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,92 (dt, $J = 15,5; 4,1$ Hz, 1H), 2,87 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : 668 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,56 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 4 se prepararon de manera similar al Ejemplo 1 utilizando la reacción de Ugi de múltiples componentes que consiste en las iminas sustituidas apropiadas (Intermedios 4, 4C - 4T, 5, 5B, o 5C), ácido carboxílico heterocíclico sustituido (Intermedios 8-17 o 19-23) e isonitrilos (Intermedios 1 o 2). La separación quiral se realizó usando HPLC quiral en los intermedios de etapa tardía seguido de desprotección y purificación en donde se indique.

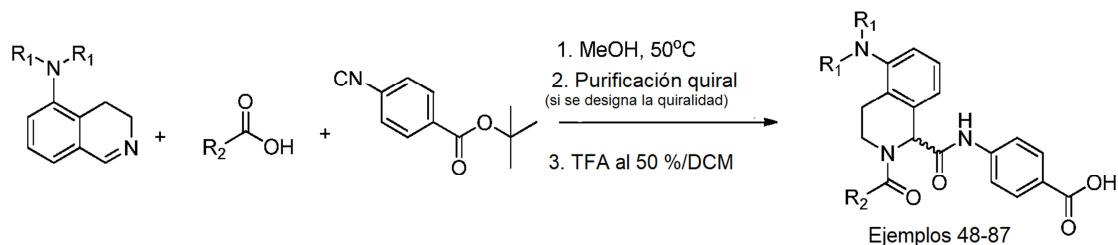
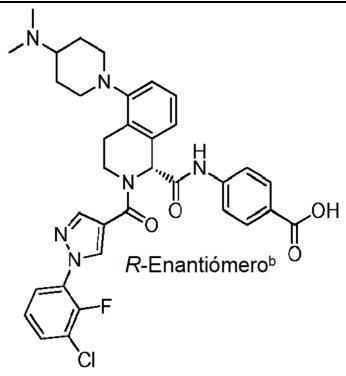
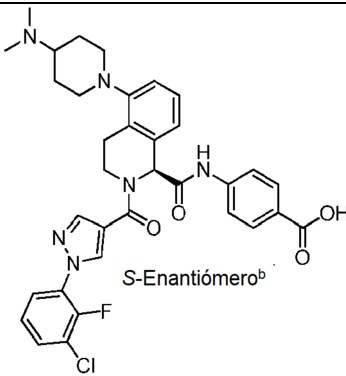
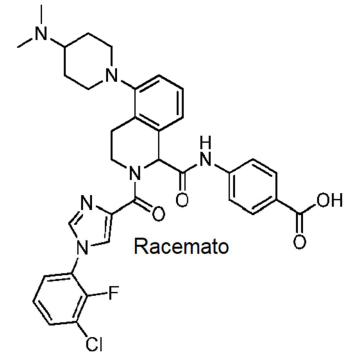
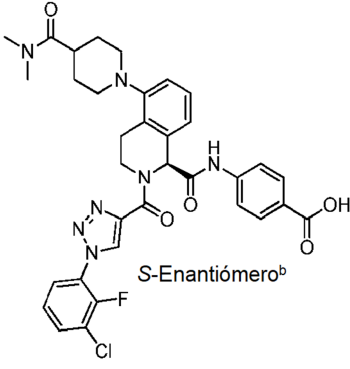
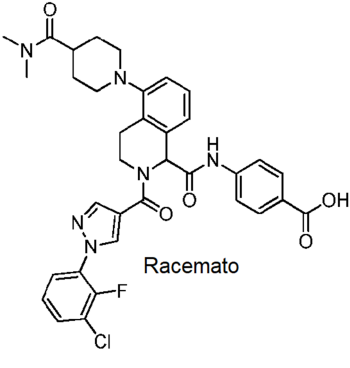
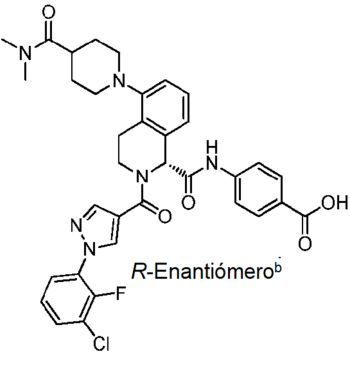


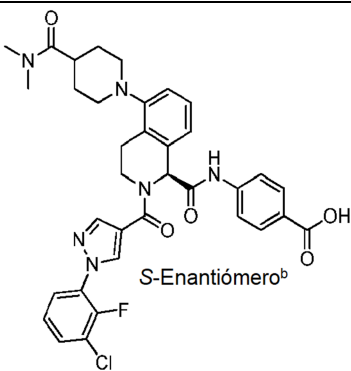
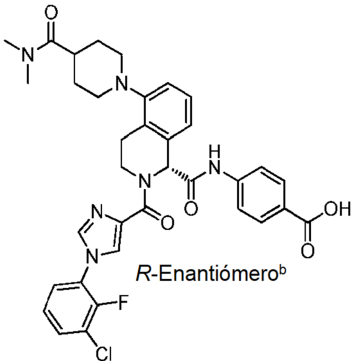
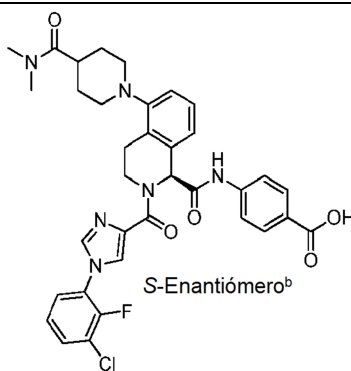
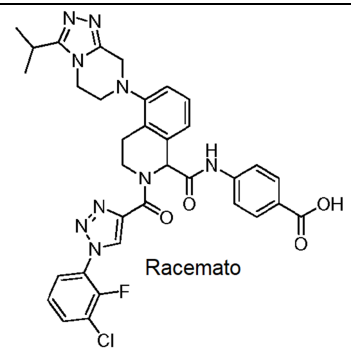
Tabla 4

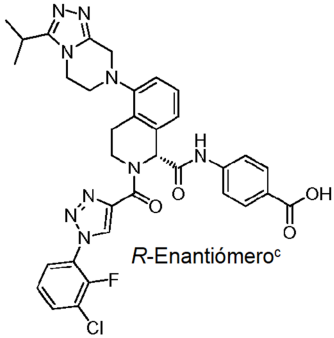
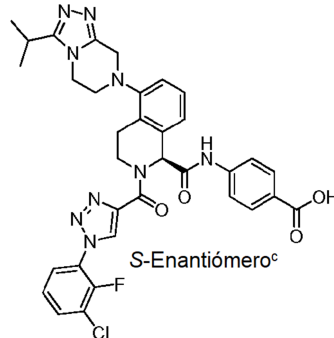
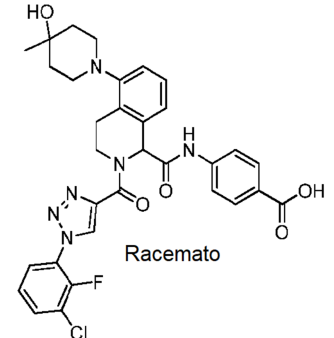
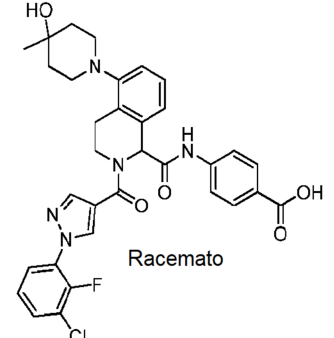
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
48	<i>R</i>-Enantiómero^a	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal <i>bis</i> -TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,92 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,96 (m, 2H), 7,89 (ddd, <i>J</i> = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,48 (td, <i>J</i> = 8,2; 1,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,32 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,75 (dt, <i>J</i> = 12,7; 4,8 Hz, 1H), 4,13 (ddd, <i>J</i> = 12,8, 8,5, 4,5 Hz, 1H), 3,38 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 3H), 2,97 (s, 7H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,06 - 1,93 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 646 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,40 min (Método B).
49	<i>S</i>-Enantiómero^a	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal <i>bis</i> -TFA	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,92 (s, 1H), 9,23 - 9,10 (m, 1H), 7,94 - 7,84 (m, 4H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (dt, <i>J</i> = 12,5, 5,0 Hz, 1H), 4,09 (ddd, <i>J</i> = 12,7, 8,7, 4,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 2H), 3,21 - 3,13 (m, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 6H), 2,76 - 2,71 (m, 1H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,88 - 1,77 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 646 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,39 min (Método B).
50	Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal <i>bis</i> -TFA	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,82 (s, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,74 - 7,68 (m, 3H), 7,44 (dt, <i>J</i> = 7,5; 3,8 Hz, 2H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 4H), 2,86 - 2,77 (m, 7H), 2,68 - 2,53 (m, 2H), 2,09 (t, <i>J</i> = 14,3 Hz, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 1H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 645 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,25 min (Método B).

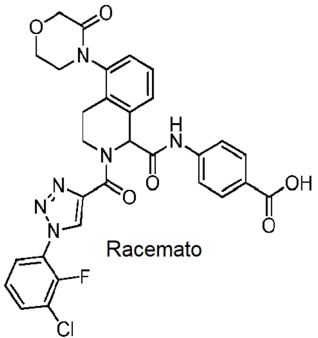
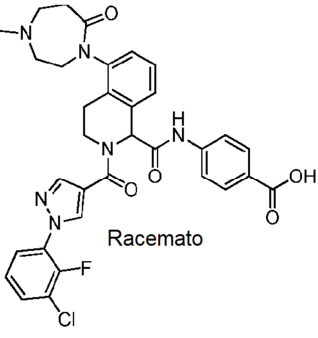
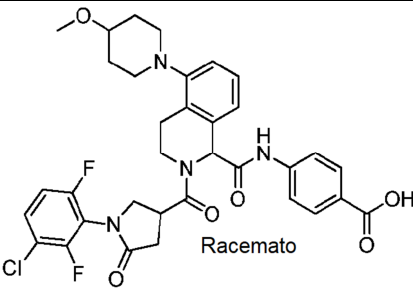
51	 R-Enantiómero^b	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal <i>bis</i>-TFA RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (t, J=6,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,72 (d, J= 9,6 Hz, 1H), 3,27 - 3,02 (m, 5H), 2,78 - 2,70 (m, 7H), 2,54 - 2,47 (m, 1H), 2,01 (t, J = 12,5 Hz, 2H), 1,81-1,66 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 645 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,46 min (Método B).
52	 S-Enantiómero^b	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal <i>bis</i>-TFA RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,73 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,72 (d, J= 8,8 Hz, 3H), 7,47 - 7,41 (m, 2H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 2,83 - 2,79 (m, 7H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,09 (t, J=14,9 Hz, 2H), 1,89 - 1,72 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 645 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,46 min (Método B).
53	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal <i>bis</i>-TFA RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 2H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,56 - 4,51 (m, 1H), 4,17 (ddd, J = 12,4, 8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,25 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,21 - 3,14 (m, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,84 - 2,80 (m, 6H), 2,75 - 2,64 (m, 2H), 2,09 (d, J= 9,6 Hz, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 645 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,43 min (Método B).

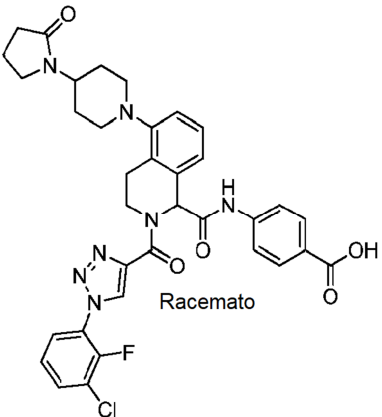
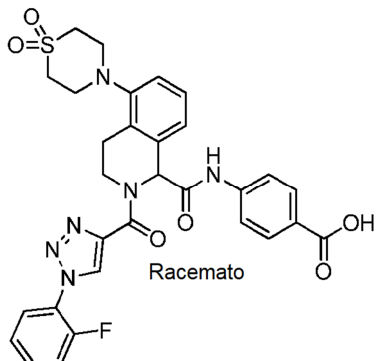
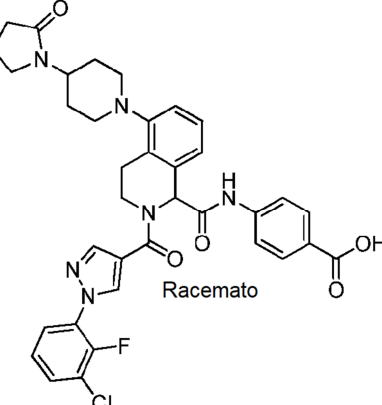
54	R-Enantiómero^b	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal bis-TFA	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,20 - 8,08 (m, 2H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 4H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 6H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,01 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 645 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,60 min (Método B).
55	S-Enantiómero^b	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal bis-TFA	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 2H), 7,82 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,70 - 7,62 (m, 4H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,57 - 4,50 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,27 - 2,91 (m, 5H), 2,78 - 2,70 (m, 6H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 645 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,58 min (Método B).
56	Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 9,16 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 4H), 7,73 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,00 (t, J=8,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,01 (m, 8H), 2,87 - 2,74 (m, 5H), 1,82 - 1,70 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 674 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,73 min (Método B).
57	R-Enantiómero^b	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 4H), 7,73 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,52 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,55 (dt, J = 12,4; 4,8 Hz, 1H), 4,00 (ddd, J = 12,7, 8,8, 4,1 Hz, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 7H), 2,84 (s, 3H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,68 - 2,62 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 674 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,82 min (Método B).

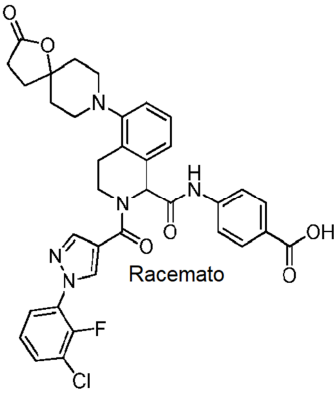
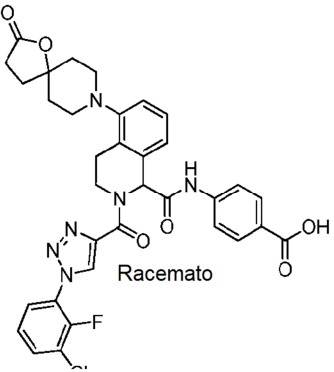
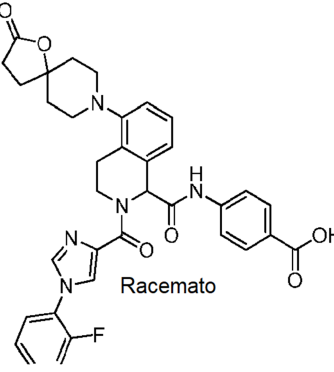
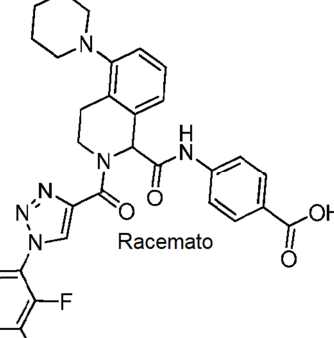
58	 S-Enantiómero^b	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,17 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 4H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,52 (td, <i>J</i> = 8,1; 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,55 (dt, <i>J</i> = 12,6; 4,8 Hz, 1H), 4,00 (ddd, <i>J</i> = 12,6, 8,9, 4,1 Hz, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 7H), 2,84 (s, 3H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 4H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 674 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,87 min (Método B).
59	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>--pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,22 - 4,18 (m, 1H), 3,69 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 3,15 - 2,87 (m, 8H), 2,78 - 2,66 (m, 5H), 1,75-1,61 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 673 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,78 min (Método B).
60	 R-Enantiómero^b	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>--pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,25 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 7H), 2,89 - 2,82 (m, 4H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 4H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 673 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,81 min (Método B).

61	 S-Enantiómero^b	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,48 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,85 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,48 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 1H), 3,17 - 3,12 (m, 4H), 3,06 - 3,04 (m, 3H), 2,91 - 2,85 (m, 4H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 1,94 - 1,72 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 673 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,76 min (Método B).
62	 R-Enantiómero^b	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,36 (s a, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,75 - 7,62 (m, 4H), 7,40 (d, J= 7,3 Hz, 3H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,85 (s a, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,23 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,92 - 2,84 (m, 1H), 2,06 - 1,86 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 673 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,66 min (Método B).
63	 S-Enantiómero^b	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,18 (s a, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,85 (d, J = 17,6 Hz, 2H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,56 - 4,42 (m, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 3,17 - 3,10 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,79 - 2,64 (m, 2H), 1,94 - 1,73 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 673 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,66 min (Método B).
64	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 4H), 7,67 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,38 - 4,30 (m, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 3H), 3,21 - 3,05 (m, 3H), 1,26 (d, J= 6,8 Hz, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 684 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,23 min (Método B).

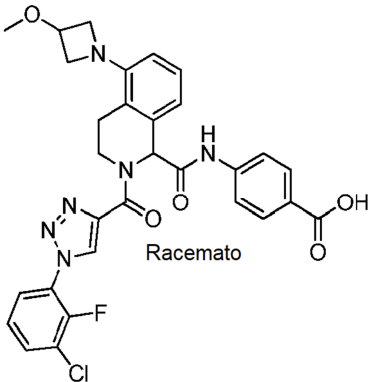
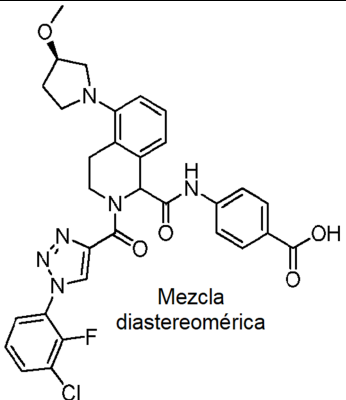
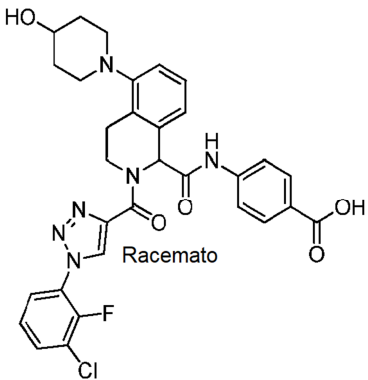
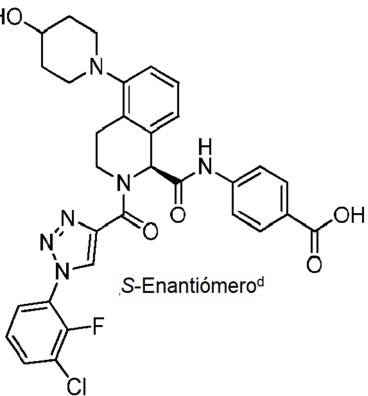
65	 R-Enantiómero^c	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,63 (s, 1H), 8,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,73 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 4,40 - 4,16 (m, 4H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 1,47 (dd, J = 6,9, 3,0 Hz, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 684 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,54 min (Método A).
66	 S-Enantiómero^c	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a] pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,62 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 3H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,73 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,63 - 3,48 (m, 2H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 1,47 (dd, J = 6,9, 3,3 Hz, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 684 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,54 min (Método A).
67	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (td, J = 8,2; 1,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (dt, J = 12,4, 4,8 Hz, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,15 - 2,94 (m, 4H), 2,84 - 2,77 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 4H), 1,19 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 633 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,44 min (Método B).
68	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,84 - 7,79 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 3H), 2,89 - 2,73 (m, 3H), 1,72 - 1,58 (m, 4H), 1,19 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 632 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,46 min (Método B).

69	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-oxomorfolino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s a, 1H), 11,06 - 10,85 (m, 1H), 9,10 (dd, J = 4,4; 1,6 Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 4H), 7,72 - 7,58 (m, 3H), 7,44 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,02 - 5,90 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,31 - 4,09 (m, 3H), 3,93 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,70 (dt, J = 12,9, 6,4 Hz, 1H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 2,93 - 2,86 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 619 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,13 min (Método B).
70	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,69 (s a, 1H), 10,93 - 10,81 (m, 1H), 8,66 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,57 (m, 4H), 7,41 - 7,15 (m, 3H), 5,84 (s a, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,92 - 3,73 (m, 2H), 3,62 - 3,47 (m, 3H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 3,22 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,11 - 2,97 (m, 1H), 2,84 (s a, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 645,4 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,97 min (Método A).
71	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,54 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,16 (d, J=12,9 Hz, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 5,65 (s, 1H), 4,16 - 3,90 (m, 4H), 3,38 (s a, 2H), 3,34 - 3,27 (m, 3H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,15 - 2,93 (m, 3H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,08 (s a, 2H), 1,77 - 1,56 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 667,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,55 min (Método A).

72	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,69 - 7,50 (m, 3H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 4,08 - 3,88 (m, 2H), 3,43 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,31 (t, J=8,1 Hz, 2H), 2,07 - 1,83 (m, 5H), 1,70 (t, J=12,1 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 686,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,17 min (Método A).
73	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1,1-dioxidiotiomorfolino)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,90 (s a, 1H), 8,05 - 7,93 (m, 2H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,61 (m, 3H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,75 - 4,62 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,46 (s a, 5H), 3,30 - 3,22 (m, 5H) ppm. EM (IEN) m/z: 652,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,49 min (Método A).
74	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 7,30 - 7,17 (m, 2H), 7,04 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,06 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 3,69 (s a, 1H), 3,57 (s a, 1H), 3,16 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 4H), 2,65 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 4H), 1,53 - 1,37 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 685,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,93 min (Método A).

75		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 7,11 (s a, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,49 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 6,33 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,11 (t, J=6,9 Hz, 1H), 5,96 - 5,77 (m, 3H), 5,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 2,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,80-1,66 (m, 3H), 1,63 - 1,47 (m, 3H), 1,21 (t, J=8,2 Hz, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 2H), 0,65 - 0,50 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 672,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,78 min (Método A).
76		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,89 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,93 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,17 (d, J=8,1 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,29 - 3,11 (m, 3H), 3,08 (s a, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,21 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,07 (s a, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 673,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,0 min (Método A).
77		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,43 (s a, 1H), 8,16 (s a, 1H), 7,98 (d, J =8,3 Hz, 2H), 7,70 (d, J =8,8 Hz, 3H), 7,42 - 7,26 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,85 (s a, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 3H), 3,08 (s a, 3H), 2,77 - 2,66 (m, 2H), 2,20 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,07 (s a, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 671,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,36 min (Método A).
78		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 7,61 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,47 - 6,32 (m, 4H), 6,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,23 - 6,08 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 1H), 2,97 (t, J=9,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,08 (m, 5H), 0,74 (d, J = 1,0 Hz, 5H), 0,47 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 603,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,40 min (Método A).

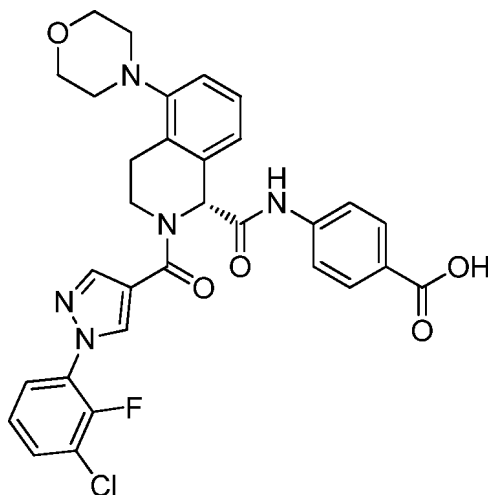
79	<i>R</i>-Enantiómero^o	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,98 - 8,81 (m, 1H), 8,06 - 7,93 (m, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 4H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 6,79 - 5,93 (m, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 4,52 - 4,41 (m, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 2H), 3,22 - 3,08 (m, 4H), 3,06 - 2,96 (m, 1H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 632,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,43 min (Método A).
80	<i>S</i>-Enantiómero^o	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, HCl	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,98 - 8,87 (m, 1H), 8,08 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,79 - 7,62 (m, 4H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,15 - 5,96 (m, 1H), 4,69 - 4,55 (m, 2H), 4,14 (d, <i>J</i>=13,8 Hz, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 1H), 3,89 (s a, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 3H), 3,06 - 2,96 (m, 1H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 632 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,35 min (Método A).
81	Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,58 (d, <i>J</i>= 2,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,56 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 6,48 - 6,37 (m, 2H), 6,33 - 6,27 (m, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 2H), 6,00 - 5,89 (m, 2H), 4,80 - 4,66 (m, 1H), 3,22 (s a, 1H), 2,43 (s a, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,65 (s a, 1H), 1,40 (s, 2H), 1,25 (s a, 2H), 0,79 - 0,64 (m, 4H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 617,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,29 min (Método A).
82	Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-etoxiazetidín-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ: 8,90 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>= 8,8 Hz, 2H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 3H), 7,45 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H), 7,09 - 6,98 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 3H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,58 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 1,25 (t, <i>J</i>=7,0 Hz, 3H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 618,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,13 min (Método A).

83	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-metoxiazetidino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,89 (d, <i>J</i>= 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i>= 8,8 Hz, 2H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 3H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,31 - 7,19 (m, 2H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,40 - 4,27 (m, 4H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 3H), 3,14 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 604,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,56 min (Método A).
84	 Mezcla diastereomérica	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((<i>R</i>)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,92 (t, <i>J</i>=2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i>= 8,5, 4,4 Hz, 2H), 7,95 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,64 (m, 3H), 7,54 - 7,28 (m, 4H), 6,05 - 5,89 (m, 1H), 4,80 - 4,75 (m, 1H), 4,75 - 4,61 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,22 - 4,11 (m, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i>= 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 2,42 - 2,23 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 619,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,80 min (Método A).
85	 Racemato	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,91 (d, <i>J</i>=2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i>= 8,8 Hz, 2H), 7,92 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 3H), 7,52 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 4,74 (dt, <i>J</i> = 12,7; 4,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,13 (m, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,49 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 2H), 3,30 - 3,03 (m, 4H), 2,15 (s a, 2H), 1,98 - 1,74 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 619,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,91 min (Método A).
86	 S-Enantiómero^d	ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (400 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8,91 (d, <i>J</i>=2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i>= 8,6 Hz, 2H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,79 - 7,63 (m, 3H), 7,55 (d, <i>J</i>= 5,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 3H), 6,73 - 5,87 (m, 1H), 4,74 (dt, <i>J</i> = 12,3; 4,7 Hz, 1H), 4,33 - 4,13 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 3,29 - 3,07 (m, 4H), 2,17 (s a, 2H), 1,93 (d, <i>J</i>= 9,9 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i>: 619,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,78 min (Método A).

87	R-Enantiómero^d	ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,86 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 3H), 6,72 - 5,90 (m, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 1H), 3,95 (s a, 1H), 3,53 (s a, 2H), 3,27 - 3,08 (m, 4H), 2,17 (s a, 2H), 1,93 (d, J= 8,8 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 619,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,78 min (Método A).
^a CHIRALCEL® OJ-H, DI 30 x 250 mm, 5 µm, usando MeOH-DEA al 20 %/CO₂ al 80 % a 35,0 ml/min, 15 MPa (150 bar BP), 35 °C. ^b CHIRALPAK® AS-H, DI 30 x 250 mm, 5 µm, usando MeOH-DEA al 30 %/CO₂ al 70 % a 85,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C. ^c CHIRALCEL® OJ-H, DI 30 x 250 mm, 5 µm, usando MeOH al 25 %/CO₂ al 75 % a 85,0 ml/min, 15 MPa (150 bar BP), 35 °C. ^d CHIRALPAK® AS-H, DI 21 x 250 mm, 5 µm, usando MeOH al 30 %/CO₂ al 70 % a 45,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 35 °C. ^e CHIRALCEL® OD-H, DI 21 x 200 mm, 5 µm, usando MeOH al 30 %/CO₂ al 70 % a 70,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C.		

Ejemplo 88

- 5 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H--pirazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



- 10 88A. 4-(5-morfolino-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: Al Intermedio 4F (0,855 g, 3,95 mmol) y al Intermedio 1 (0,803 g, 3,95 mmol) en un vial se le añadió TFA (0,496 g, 4,35 mmol) en DCM (6,59 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para dar un sólido de color castaño. EM (IEN) m/z: 534,1 (M+H)⁺.
- 15 88B. 4-(5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido) benzoato de *terc*-butilo: A una suspensión de 88A (0,7 g, 1,312 mmol) en MeOH (10 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaBH₄ (0,298 g, 7,87 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla se repartió entre una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se llevó a la siguiente reacción sin purificación adicional. EM (IEN) m/z: 438,1 (M+H)⁺.
- 20 88C. 4-(5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (R)-*terc*-butilo: Este intermedio fue el enantiómero que eluyó antes después de la purificación SFC quiral usando CHIRALCEL® OJ-H, DI 30 x 250 mm, 5 µm, usando MeOH al 25 %/CO₂ al 75 % a 85,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,77 - 7,66 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 7,7; 0,9 Hz, 1H), 4,90 - 4,76 (m, 2H),

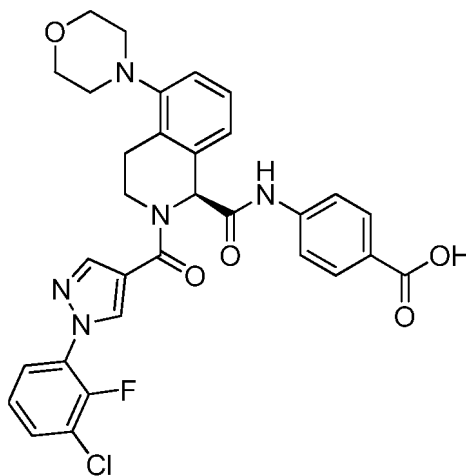
3,93 - 3,75 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 4H), 2,93 - 2,76 (m, 3H), 1,64 - 1,55 (m, 9H) ppm. EM (IEN) m/z : 438,1 (M+H)⁺.

88D. 4-(5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-*terc*-butilo: Este intermedio fue el enantiómero que eluyó más tarde después de la purificación SFC quiral usando CHIRALCEL® OJ-H, DI 30 x 250 mm, 5 µm, usando MeOH al 25 %/CO₂ al 75 % a 85,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,18 - 7,00 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,81 - 3,64 (m, 4H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 2,98 - 2,82 (m, 4H), 2,81 - 2,64 (m, 3H), 1,48 (s, 9H) ppm. EM (IEN) m/z : 438,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 88. ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Al Intermedio 13 (15,40 mg, 0,064 mmol) y al 88C (28 mg, 0,064 mmol) en DMF (0,25 ml) en un vial, enfriados a 0 °C, se les añadieron T3P/EtOAc al 50 % (0,054 ml, 0,192 mmol) y piridina (0,021 ml, 0,256 mmol). La mezcla de reacción se dejó que llegara gradualmente a ta y se agitó durante 5 h antes de inactivarse con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El *t*-butil éster se retiró por tratamiento con TFA al 50 %/DCM durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se purificó por cromatografía en columna de fase inversa, se liofilizó para dar el Ejemplo 88 en forma de un sólido de color blanco (14 mg, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,59 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,69 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,60 (s a, 1H), 7,46 - 7,24 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,81 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 3,87 (d, *J* = 18,2 Hz, 6H), 3,27 (s a, 1H), 3,03 (s a, 2H), 2,88 (s a, 2H). EM (IEN) m/z : 604 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,08 min (Método A).

Ejemplo 89

ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

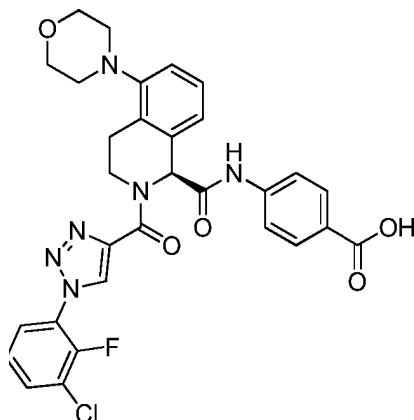


Ejemplo 89. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto se preparó de la misma manera como el Ejemplo 88 reemplazando 88C con 88D en la etapa de acoplamiento de amida final para dar un sólido de color blanco (29 mg, 48 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,59 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,73 (m, 6H), 3,27 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 604,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,11 min (Método A).

Ejemplo 90

ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

5



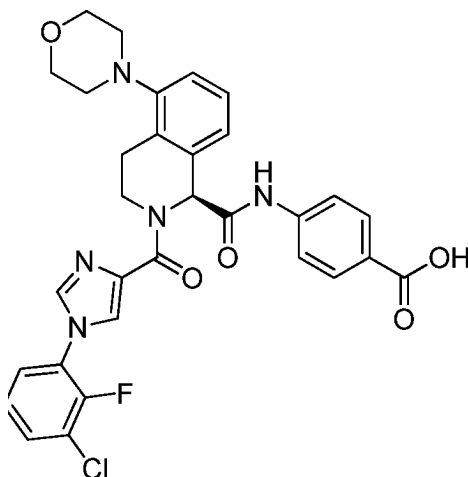
Ejemplo 90. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de la misma manera como el Ejemplo 89 reemplazando el Intermedio 13 con el Intermedio 9 en la etapa de acoplamiento de amida final para dar un sólido de color blanco (13 mg, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,60 (m, 3H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,76 - 4,62 (m, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 4H), 3,26 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,02 (s a, 2H), 2,94 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 605,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,63 min (Método A).

15

Ejemplo 91

ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

20



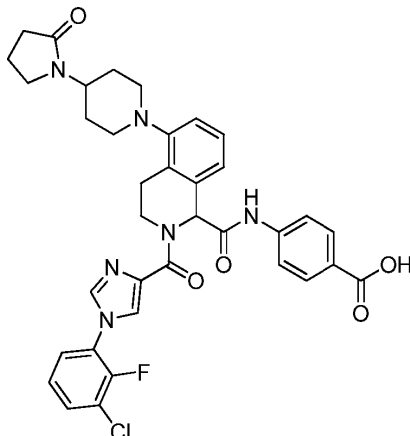
Ejemplo 91. ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto se preparó de la misma manera como el Ejemplo 89 reemplazando el Intermedio 13 con el Intermedio 17 en la etapa de acoplamiento de amida final para dar un sólido de color blanco (12 mg, 59 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,41 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 - 7,59 (m, 4H), 7,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 1H), 3,88 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 3,24 (s a, 2H), 3,13 - 2,84 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 604,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,95 min (Método A).

30

Ejemplo 92

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

5



Ejemplo 92. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto se preparó de una manera similar como el Ejemplo 88 partiendo del Intermedio 36 y utilizando el Intermedio 17 en la etapa de acoplamiento de amida para dar un sólido de color blanco (18 mg, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,47 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,47 - 7,35 (m, 2H), 7,31 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,59 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,07 (s a, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,25 (s a, 1H), 3,17 - 2,98 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,52-2,31 (m, 2H), 2,21 - 1,95 (m, 4H), 1,84 (d, J=11,9 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 685,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,16 min (Método A).

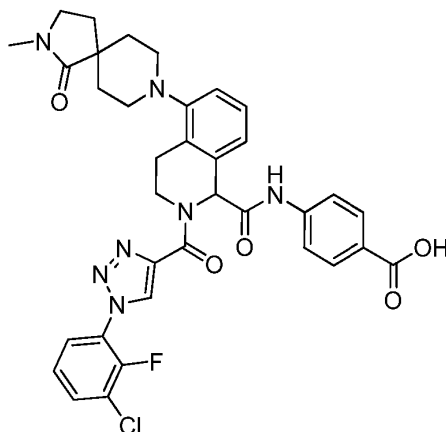
10

15

Ejemplo 106

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

20



106A. 4-(5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A un vial de presión tapado con un septo, se le cargaron el Intermedio 4R (0,652 g, 2,19 mmol) y el Intermedio 1 (0,446 g, 2,19 mmol) y DCM (anhidro) (2,0 ml). Se añadió una solución de TFA (0,168 ml, 2,19 mmol) en DCM (anhidro) (2,38 ml), el vial se tapó y los contenidos se calentaron a 50 °C. Después de agitar durante 48 h, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa y se evaporó para dar 106A en forma de un sólido (218 mg, 16 %). EM (IEN) m/z: 615 (M+H)⁺.

25

30

106B. 4-(5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo (desprotección de trifluoroacetamida): Se añadió NaBH₄ (0,134 g, 3,56 mmol) a una solución de 106A (0,218 g, 0,355 mmol) en MeOH (11,08 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 días antes de inactivarse con agua. La solución se repartió entre EtOAc y una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó de nuevo con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto (0,075 g, 0,145 mmol, rendimiento del 40,8 %) fue suficientemente

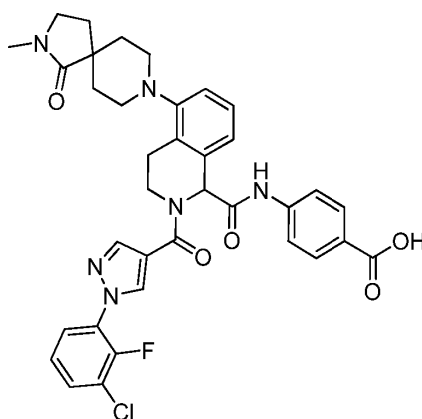
35

puro para llevar a cabo la siguiente reacción sin purificación adicional.

Ejemplo 106. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Se añadió DIPEA (0,054 ml, 0,308 mmol) a una solución de 106B (0,040 g, 0,077 mmol), Intermedio 9 (0,028 g, 0,116 mmol), EDC (0,030 g, 0,154 mmol) y HOBt (0,024 g, 0,154 mmol) en DMF (1,0 ml). Después de 3 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, solución 1,0 M de HCl, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. de fase inversa y se secó por congelación para proporcionar el producto deseado (10 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 4H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,58 - 4,52 (m, 1H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,17 - 3,01 (m, 4H), 2,79 - 2,73 (m, 4H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 4H), 1,47 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 686 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,78 min (Método B).

Ejemplo 107

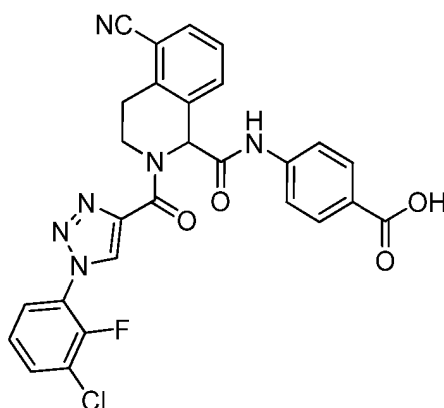
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 107. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 106 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 13 en la etapa de acoplamiento de amida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,79 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,14 - 3,11 (m, 2H), 3,02 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 4H), 1,54 - 1,41 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 685 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,78 min (Método B).

Ejemplo 108

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico

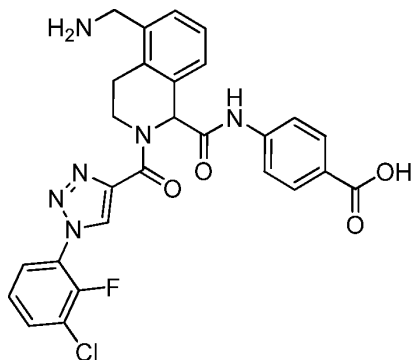


108A. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-5-carbonitrilo disponible en el mercado (0,30 g, 1,90 mmol) en DCM (anhidro) (60 ml) se le añadió MnO₂ (2,97 g, 34,1 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® con la ayuda de DCM y se evaporó para dar en forma de un sólido de color blanquecino. La imina, el Intermedio 9 (0,458 g, 1,90 mmol) y el Intermedio 1 (0,385 g, 1,90 mmol) se añadieron a MeOH (3,79 ml) y se calentaron a 50 °C durante 18 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con MeOH frío y se secaron al vacío para dar 108A (0,385 g, 0,641 mmol, rendimiento del 33,8 %). EM (IEN) *m/z*: 601 (M+H)⁺.

Ejemplo 108. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: Se trató 109A (0,050 g, 0,083 mmol) con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se secó por congelación para dar el Ejemplo 109 (22 mg, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,75 (s a, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,19 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 5H), 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,60 - 7,47 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 2H), 3,28 - 3,05 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 545 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,99 min (Método B).

Ejemplo 109

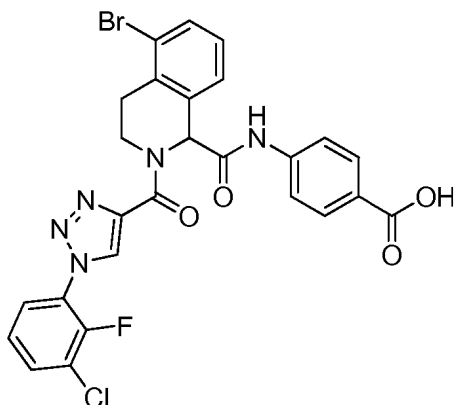
ácido 4-(5-(aminometil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 109. ácido 4-(5-(aminometil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Se añadió níquel Raney (suspensión en agua) (9,77 mg, 0,166 mmol) a una solución de 108A (0,100 g, 0,166 mmol) en MeOH amoniaco (10 ml) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y se concentró. El residuo se trató con TFA al 50 %/DCM durante 3 h, se concentró, se purificó por prep. de fase inversa y se secó por congelación para dar el Ejemplo 109 (39 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,77 (m, 4H), 7,66 (d, *J* = 8,8 Hz, 3H), 7,45 (td, *J* = 8,1; 1,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,19 - 3,03 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 549 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,25 min (Método B).

Ejemplo 110

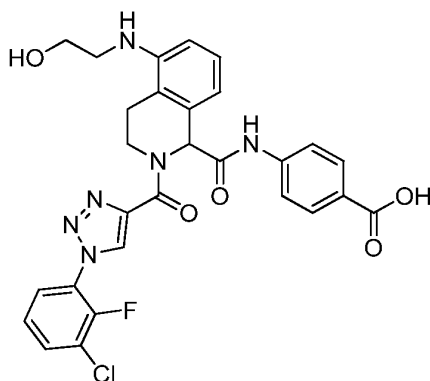
ácido 4-(5-bromo-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 110. ácido 4-(5-bromo-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: Se trató el Intermedio 24 (50 mg, 0,076 mmol) con TFA al 50 %/DCM durante 2 h, se concentró, se purificó por prep. de fase inversa y se secó por congelación para dar el Ejemplo 110 (32 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 4H), 7,69 - 7,61 (m, 3H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,38 - 4,28 (m, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 598/600 (M+H)⁺ (isótopo de Br). HPLC analítica: TR = 7,88 min (Método B).

Ejemplo 111

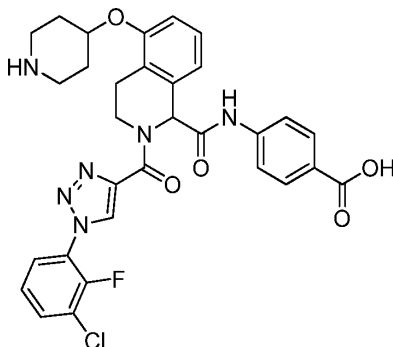
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((2-hidroxietyl) amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 111. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((2-hidroxietyl) amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Un vial que contenía K₂CO₃ (0,106 g, 0,763 mmol), 2-aminoetanol (0,019 g, 0,305 mmol), di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,015 g, 0,031 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6,99 mg, 7,63 μmol) se purgó con argón. Un vial separado que contenía el Intermedio 24 (0,100 g, 0,153 mmol), *t*-butanol (1,862 ml), DMF (1,0 ml) y ácido acético (1 gota) se purgó con argón a través del líquido durante 10 min. Después, los contenidos se añadieron a un primer vial rápidamente, se lavaron abundantemente con argón y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por prep. de fase inversa. El *t*-butil éster se retiró por tratamiento con TFA al 50 %/DCM durante 3 h, se concentró, el material en bruto se purificó por HPLC prep. de fase inversa, se secó por congelación para dar un sólido de color blanco (5 mg, 4 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,91 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,86 (m, 4H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,52 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 579 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,05 min (Método B).

Ejemplo 112

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



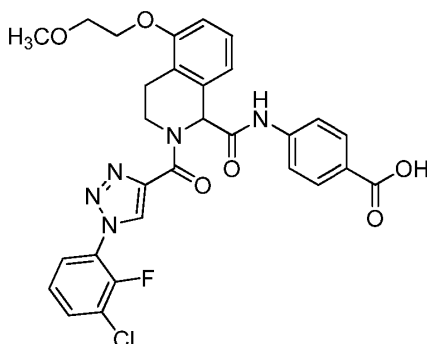
112A. 4-((3,4-dihidroisoquinolin-5-il)oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Se añadió NaI (0,052 g, 0,344 mmol) a una solución de 5-hidroxiisoquinolina (0,500 g, 3,44 mmol), 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,962 g, 3,44 mmol) y Cs₂CO₃ (2,245 g, 6,89 mmol) en DMF (10 ml) y se calentó a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con

agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar un aceite de color pardo. El anillo heterocíclico se redujo mediante disolución en EtOH (20 ml), tratamiento con PtO_2 (0,039 g, 0,172 mmol) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)). Después de 18 h, la suspensión se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. Este material se disolvió en DCM (30 ml), se trató con óxido de manganeso (IV) (5,39 g, 62,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó 20 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar un aceite de color ámbar que se llevó adelante tal como estaba. EM (IEN) m/z : 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 112. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piperidin-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 1 reemplazando el Intermedio 3 con 112A en la reacción de Ugi para proporcionar un sólido de color blanco (89 mg, 19 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 9,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 4H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,09 - 6,97 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,72 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,38 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,07 - 3,00 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,89 (dt, J = 6,9, 3,5 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 619 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,55 min (Método B).

Ejemplo 113

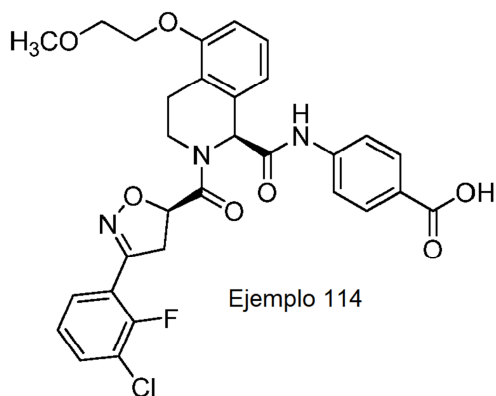
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



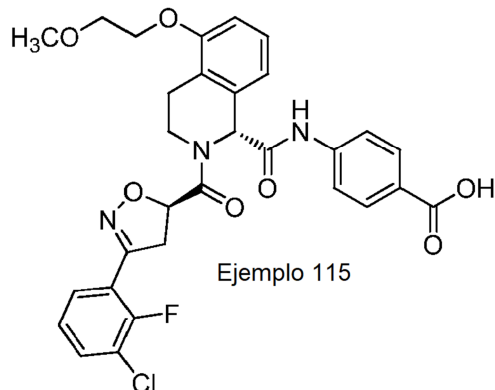
Ejemplo 113. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El Ejemplo 113 se preparó de una manera similar como el Ejemplo 112 reemplazando 4-((metilsulfonyl)oxi)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo con metanosulfonato de 2-metoxietilo durante la alquilación de 5-hidroxiisoquinolina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,73 (s a, 1H), 10,96 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,93 - 7,85 (m, 4H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,97 (quint., J = 4,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,47 - 4,40 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 2H), 3,70 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,01 (t, J = 5,5 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 594 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,04 min (Método B).

Ejemplo 114 y Ejemplo 115

ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico y ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 114



Ejemplo 115

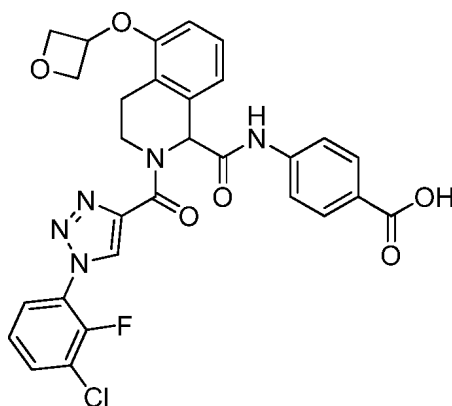
El Ejemplo 114 y el Ejemplo 115 se prepararon de la misma manera como el Ejemplo 113 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19 quiral en la etapa de reacción de Ugi. El Ejemplo 114 se obtuvo como el diastereómero que eluyó antes durante la HPLC prep. de fase inversa mientras que el Ejemplo 115 fue el diastereómero que eluyó más tarde.

Ejemplo 114: ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,77 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,78 (dd, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,29 (ddd, J = 12,7, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,83 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 596 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,83 min (Método B).

Ejemplo 115 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,49 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,74 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 3H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,50 - 3,47 (m, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 596 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,98 min (Método B).

Ejemplo 123

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(oxetan-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico

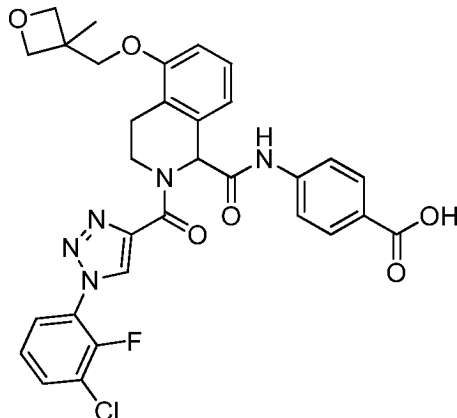


123A. 5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-3,4-dihidroisoquinolina: A una suspensión en agitación de isoquinolin-5-ol (0,500 g, 3,44 mmol) y resina de trifenilfosfina (3,0 mmol/gramo) (1,5 g, 5,17 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron (3-metiloxetan-3-il)metanol (0,528 g, 5,17 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,045 g, 5,17 mmol) en porciones. Después de agitar durante una noche, la reacción se filtró y el filtrado se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar un sólido. La isoquinolina se disolvió en EtOH, se trató con PtO₂ (0,078 g, 0,344 mmol) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)). Después de 18 h, el catalizador se filtró a través de un lecho de CELITE®, el filtrado se concentró, se purificó por cromatografía de fase normal. La amina se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con MnO₂ (5,39 g, 62,0 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, se concentró y el aceite resultante de color amarillo se llevó adelante tal como estaba. EM (IEN) m/z: 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 123. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(oxetan-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: En un vial de presión tapado con un septo, se cargaron el Intermedio 9 (0,095 g, 0,394 mmol), 124A (0,080 g, 0,394 mmol) y el Intermedio 1 (0,080 g, 0,394 mmol) MeOH (anhidro) (0,787 ml) y se calentaron a 50 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se secó por congelación para dar un sólido de color blanco (128 mg, 52 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,98 - 7,85 (m, 4H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,57 - 7,47 (m, 1H), 7,41 - 7,15 (m, 2H), 6,64 - 6,52 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,32 (quint., J = 5,5 Hz, 1H), 4,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,59 (dd, J = 7,3; 5,1 Hz, 2H), 4,50 - 4,35 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 592 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,89 min (Método B).

Ejemplo 124

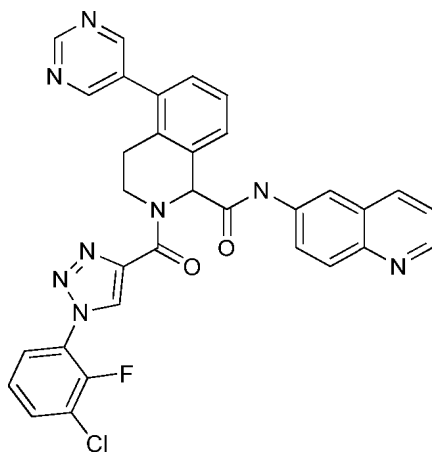
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



El Ejemplo 124 se realizó de una manera similar como el Ejemplo 123 reemplazando (3-metiloxetan-3-il)metanol con (3-metiloxetan-3-il)metanol para dar un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s a, 1H), 10,99 (s, 1H), 9,17 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 4H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (td, *J* = 8,3; 1,4 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,41 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 4,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,04 - 2,99 (m, 2H), 1,40 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 620 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,18 min (Método B).

Ejemplo 125 (Referencia)

2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-N-(quinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, sal TFA



125A. 5-(pirimidin-5-il)-1-(quinolin-6-ilcarbamoyl)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución del Intermedio 31 (50 mg, 0,141 mmol) y 6-aminoquinolina (20,28 mg, 0,141 mmol) en DCM (3 ml) y piridina (0,3 ml) a temperatura ambiente se le añadió POCl₃ (0,020 ml, 0,215 mmol) gota a gota. Después de 3 h, se añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. El sólido de color pardo insoluble se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio 125A (16 mg, rendimiento del 23,62 %). EM (IEN) *m/z*: 482,3 (M+H)⁺.

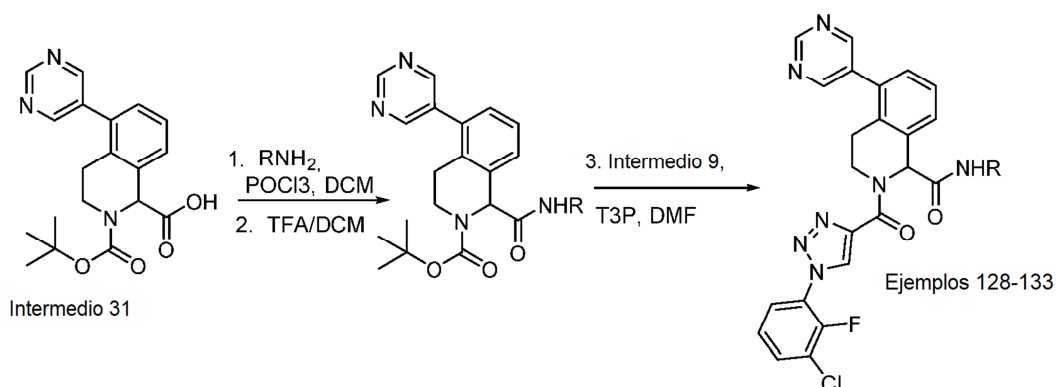
125B. 5-(Pirimidin-5-il)-N-(quinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, 2 TFA: Se agitó 125A (16 mg, 0,033 mmol) en 1:1 de CH₂Cl₂:TFA (1 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad y se coevaporó con tolueno una vez para dar 126B (19,7 mg, rendimiento del 23 %). EM(IEN) *m/z*: 382,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 125. 2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-N-(quinolin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamida, sal de TFA: A una solución de 125B (19 mg, 0,050 mmol), el Intermedio 9 (12 mg, 0,050 mmol) y DIPEA (0,043 ml, 0,249 mmol) en DMF (1 ml) se añadió ácido 1-propanofosfónico anhídrido cíclico al 50 % en EtOAc (0,044 ml, 0,075 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

La purificación por cromatografía de fase inversa dio el Ejemplo 125 (13 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,21 (s, 1H), 9,06 - 8,82 (m, 5H), 8,70 (s, 1H), 8,29 - 8,14 (m, 2H), 7,95 (dd, J= 8,6, 5,3 Hz, 1H), 7,91 - 7,65 (m, 3H), 7,55 - 7,34 (m, 3H), 6,07 (s, 1H), 4,71 - 4,57 (m, 1H), 4,20 (t, J=8,9 Hz, 1H), 3,10 - 2,94 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 605,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,89 min (Método A).

5

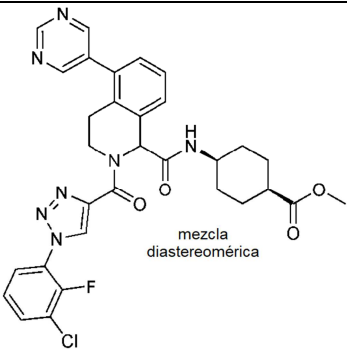
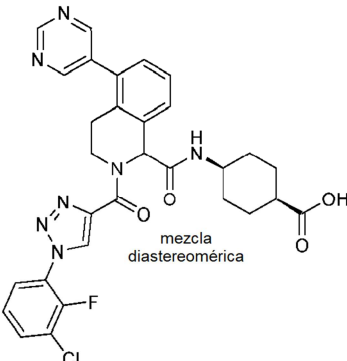
Los siguientes Ejemplos en la Tabla 6 se prepararon de una manera similar como el Ejemplo 125 (referencia) utilizando la amina apropiada en la etapa de formación de amida inicial. Los ésteres se convirtieron en los ácidos carboxílicos correspondientes en condiciones de hidróxido de litio en la etapa final.



10

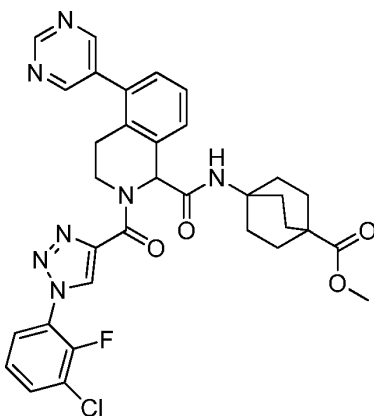
Tabla 6

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
128		6-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)quinolina-2-carboxilato de metilo, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,89 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,91 (s, 3H), 8,58 - 8,32 (m, 2H), 8,17 (s a, 2H), 7,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,62 (m, 4H), 7,59 - 7,33 (m, 4H), 6,07 (s, 1H), 4,73 - 4,57 (m, 1H), 4,21 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,03 (d, J=16,1 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 663,4 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,89 min (Método A).
129		ácido 6-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)quinolina-2-carboxílico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,21 (s, 1H), 8,99 - 8,80 (m, 4H), 8,65 (d, J= 8,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 2H), 8,13 - 8,01 (m, 1H), 7,91 - 7,66 (m, 4H), 7,55 - 7,35 (m, 4H), 6,07 (s, 1H), 4,74 - 4,60 (m, 2H), 4,20 (s a, 1H), 3,04 (d, J=16,7 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 649,3 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,50 min (Método A).

132		4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1 R,4R)-metilo	RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,18 (s, 1H), 8,90 - 8,79 (m, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 1H), 4,34 - 4,15 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,65 (s, 4H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 1H), 2,16 - 1,80 (m, 4H), 1,57 - 1,25 (m, 4H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 618,15 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 1,77 min (Método C).
133		ácido (1 R,4R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)ciclohexanocarboxílico	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 9,40 - 9,19 (m, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 1H), 3,62 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 1H), 2,35 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 1,81 (m, 4H), 1,58 - 1,25 (m, 4H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 604,2 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,44 min (Método A).

Ejemplo 142

5 4-(2-[[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]amido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo, sal TFA -5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-



10 142A. 1-[[4-(metoxycarbonyl)biciclo[2.2.2]octan-1-il]carbamoil]-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo: A una suspensión enfriada (0 °C) del Intermedio 31 (0,030 g, 0,084 mmol), 4-aminobiciclo[2.2.2] octano-1-carboxilato de metilo, HCl (0,022 g, 0,101 mmol) y TEA (0,118 ml, 0,844 mmol) en acetato de etilo (0,844 ml) y DMF (0,844 ml) se le añadió una solución de ácido 1-propilfosfónico anhídrido cíclico (solución al 50 % en peso en EtOAc, 0,075 ml, 0,127 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 6 h, se añadieron 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo adicional,

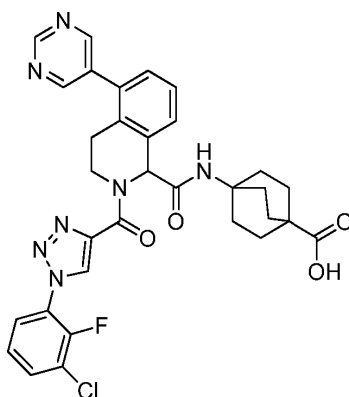
15 HCl (0,022 g, 0,101 mmol), TEA (0,118 ml, 0,844 mmol) y ácido 1-propilfosfónico anhídrido cíclico (solución al 50 % en peso en EA, 0,075 ml, 0,127 mmol). Después de 16 h, se detuvo la reacción. La reacción se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato sódico sat., salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron

para dar 142A (0,024 g, rendimiento del 44 %), en forma de un sólido de color blanquecino. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (IEN) m/z : 521,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 142. 142A se convirtió en el compuesto del título en dos etapas. La desprotección Boc con TFA de acuerdo con el procedimiento descrito en 125B seguido del acoplamiento con el ácido Intermedio 9 de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 125 dio el Ejemplo 142 (0,0076 g, rendimiento del 53,0 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,90 - 8,80 (m, 3H), 7,89 - 7,81 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,4 Hz, 0,75H), 7,54 - 7,48 (m, 0,25H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 6,45 (s a, 0,25H), 5,83 (s, 0,75H), 4,40 - 4,28 (m, 1,5H), 4,22 - 4,13 (m, 0,25H), 3,93 - 3,84 (m, 0,25H), 3,62 (s, 3H), 3,12 - 2,89 (m, 2H), 2,02 - 1,82 (m, 12H). EM (IEN) m/z : 644,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,57 min (Método A).

Ejemplo 143

ácido 4-(2-[[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-amido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, 1TFA

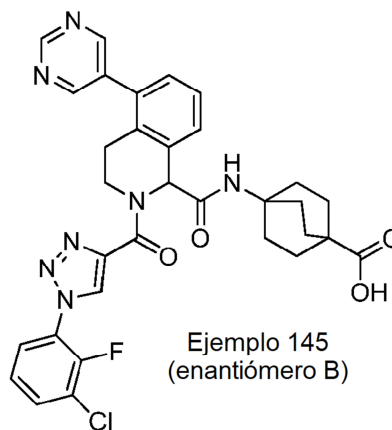
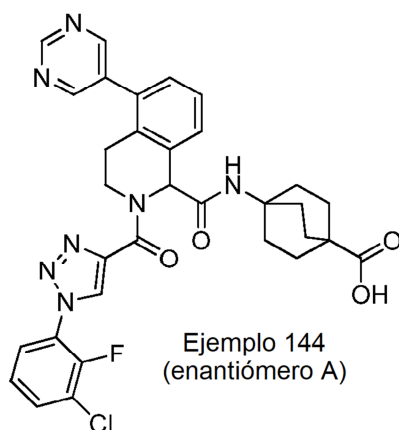


A una solución incolora, transparente del Ejemplo 142 (0,0050 g, 6,60 μmol) en una mezcla de metanol (0,275 ml) y agua (0,055 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (0,013 ml, 0,013 mmol). La solución transparente se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 h, se añadió NaOH 1,0 M adicional (0,013 ml, 0,013 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C. Después de 3 h, la reacción se detuvo y se enfrió. La reacción se diluyó con 4:1 de DMF:MeOH (1 ml) y se purificó directamente por cromatografía de fase inversa que dio la siguiente concentración y liofilización del Ejemplo 143 (0,0032 g, 65 %), en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 9,20 (s, 1H), 8,91 - 8,82 (m, 3H), 8,00 (s, 0,5H, NH), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,78 - 7,66 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 0,75H), 7,54 (d, J = 6,9 Hz, 0,25H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 6,47 (s a, 0,25H), 5,86 (s, 0,75H), 4,43 - 4,31 (m, 1,5H), 4,24 - 4,15 (m, 0,25H), 3,95 - 3,87 (m, 0,25H), 3,14 - 2,91 (m, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 12H). EM (IEN) m/z : 630,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,02 min.

Ejemplo 144 y Ejemplo 145

ácido 4-(2-[[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-amido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, 1TFA (enantiómero A), y

ácido 4-(2-[[1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]carbonil]-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-amido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico, 1TFA (enantiómero B)



A una solución incolora, transparente del 143 (0,0351 g, 0,054 mmol) en una mezcla de metanol (2,271 ml) y agua (0,454 ml) se le añadió NaOH 1,0 M (0,218 ml, 0,218 mmol). La solución transparente se calentó a 70 °C. Después de 4 h, la reacción se detuvo, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para dar un residuo de color blanco. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (1x). La capa acuosa se acidificó con 1,0 M HCl y después se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas, después de la acidificación, se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un sólido de color blanquecino que pesó 0,0291 g (85 %). Los enantiómeros se separaron por SFC quiral (CHIRALCEL® OD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m, MeOH-ACN (1:1) al 25 %/CO₂ al 75 %) El enantiómero que eluyó en primer lugar (enantiómero A) se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 144 (0,0059 g, rendimiento del 14 %, >95 % ee), en forma de un sólido de color blanquecino. El enantiómero que eluyó en segundo lugar (enantiómero B) se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Ejemplo 145 (0,0040 g, rendimiento del 10 %, 80 % ee), en forma de un sólido de color blanquecino.

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 7 se prepararon (formato de biblioteca) de una manera similar a la etapa final de acoplamiento de amida del Ejemplo 125 a partir del Intermedio 28 utilizando el ácido carboxílico apropiado y reemplazando T3P con HATU durante la formación de amida. Los compuestos finales se trataron con TFA al 50 %/DCM y se purificaron por cromatografía de fase inversa.

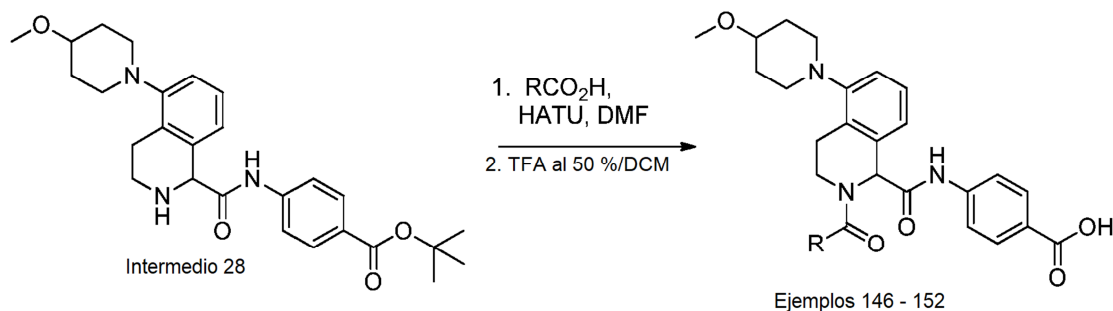
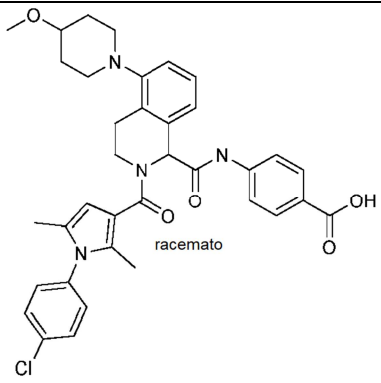
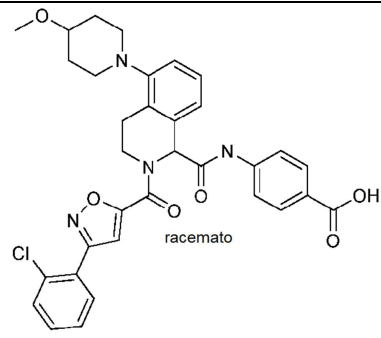
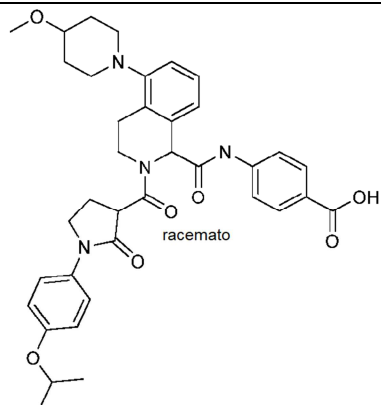
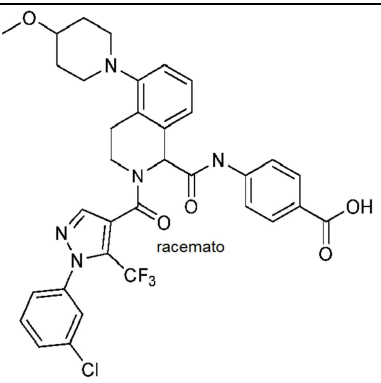
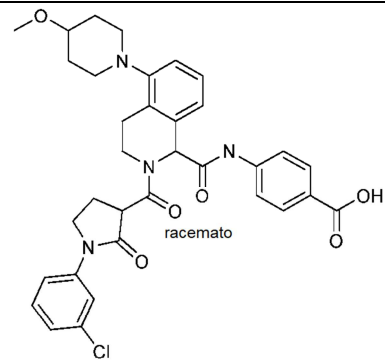
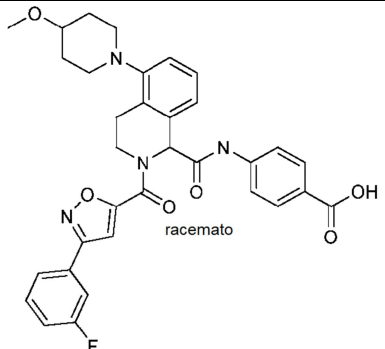


Tabla 7

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	HPLC TR (min)
146	racemato	ácido 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(4-metil-2-(piridin-3-il)thiazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	612,25	2,33 (Método D)

147		ácido 4-(2-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	641,62	2,69 (Método D)
148		ácido 4-(2-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	615,46	2,38 (Método D)
149		ácido 4-(2-(1-(4-isopropoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	655,66	2,34 (Método D)
150		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	682,27	2,65 (Método D)

151		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	631,26	3,51
152		ácido 4-(2-(3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	599,26	3,96

Los Ejemplos en la Tabla 8 se realizaron como se ha descrito previamente para el Ejemplo 12, excepto en un formato de biblioteca que reemplaza el ácido pirimidin-5-ilborónico con el boronato/ácido borónico apropiado en la reacción de Suzuki.

5

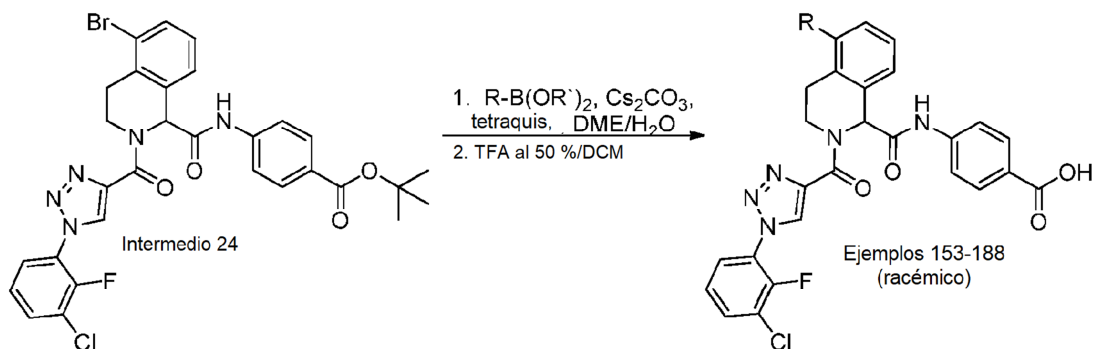
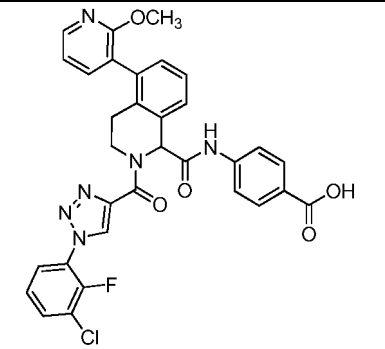
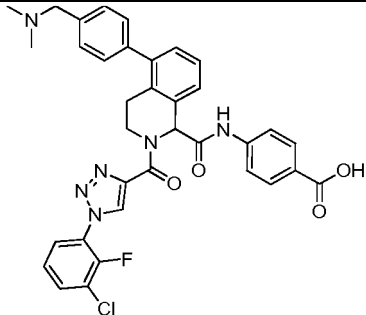
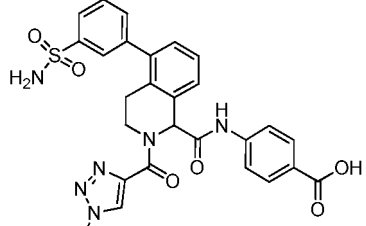
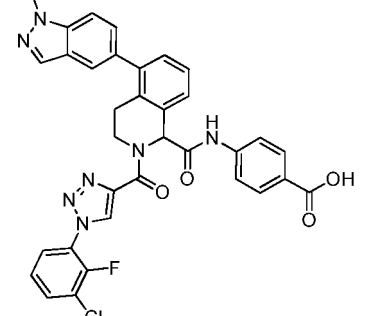
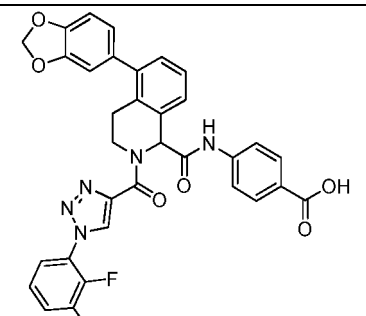
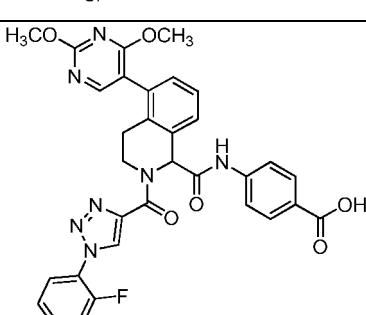
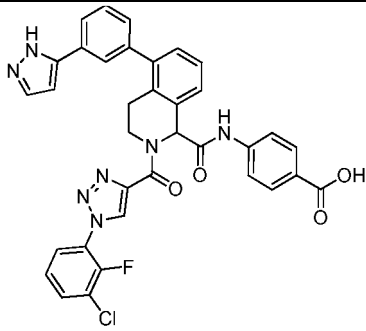
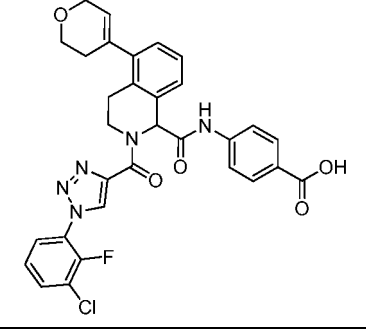
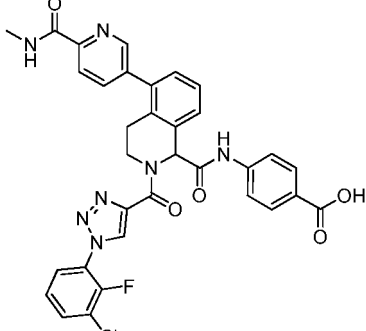
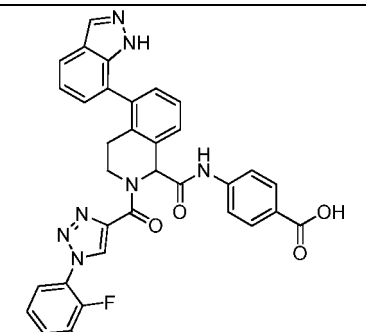
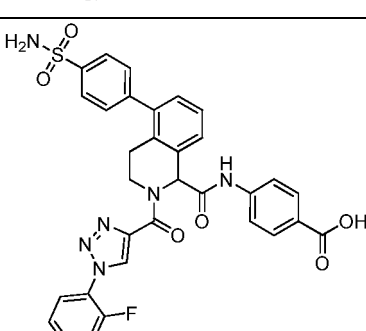


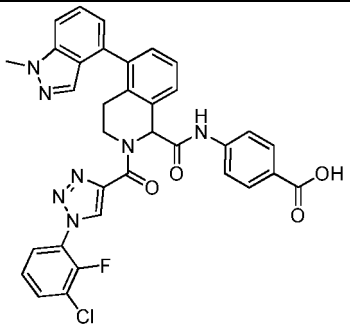
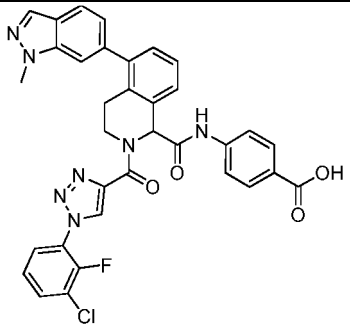
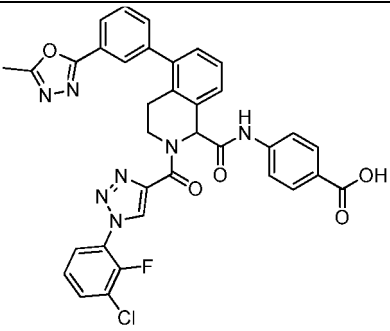
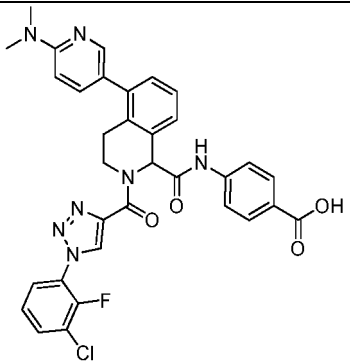
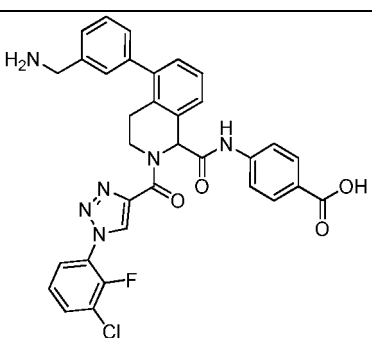
Tabla 8

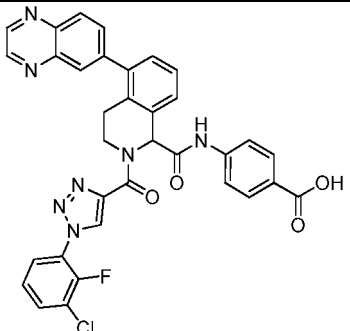
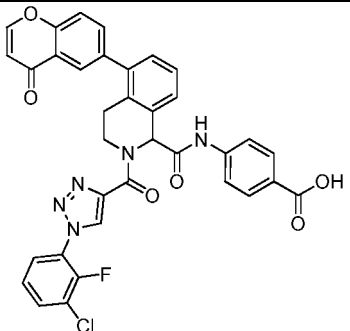
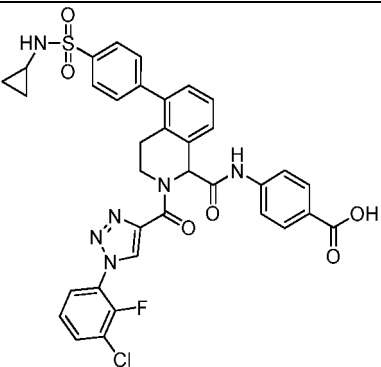
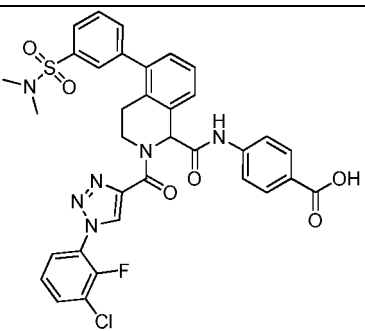
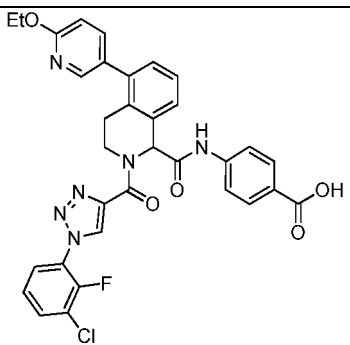
Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	HPLC TR (min)
153		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	627,22	3,74 (Método D)

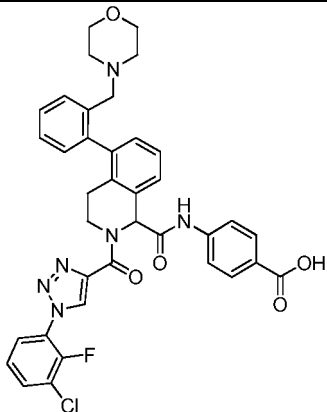
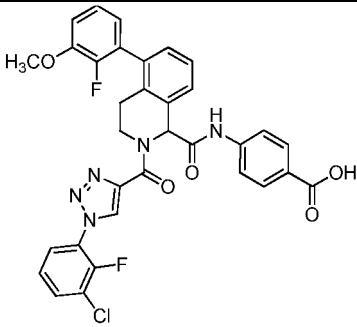
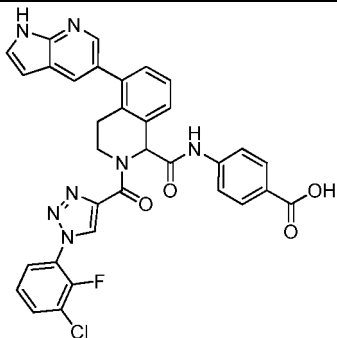
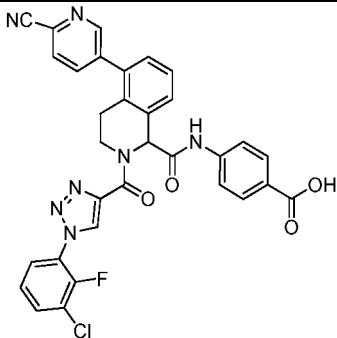
154		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	653,26	3,49 (Método D)
155		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-sulfamoilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	675,36	2,16 (Método D)
156		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	650,37	2,43 (Método D)
157		ácido 4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	640,19	2,60 (Método D)
158		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	658,21	3,65 (Método D)

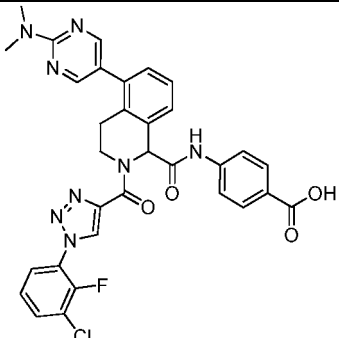
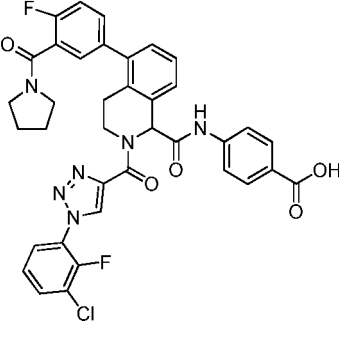
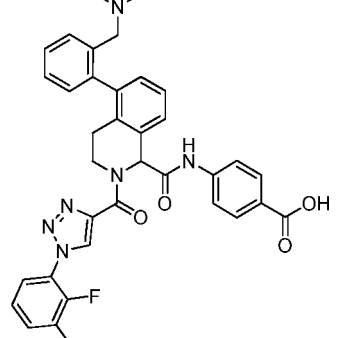
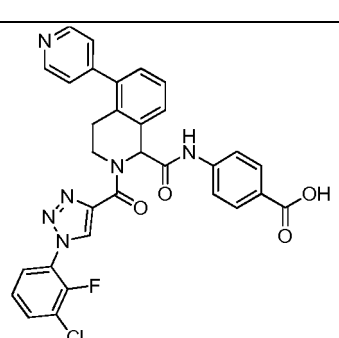
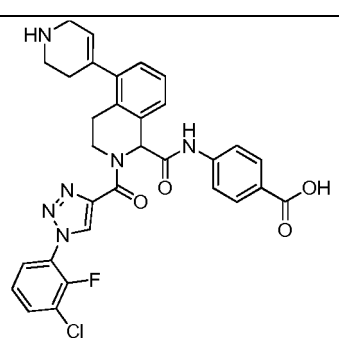
159		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(isoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	587,35	3,54 (Método D)
160		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1 <i>H</i> -indol-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	636,17	2,31 (Método D)
161		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	636,17	2,31 (Método D)
162		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metil-2 <i>H</i> -indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	650,25	2,31 (Método D)
163		ácido 4-(5-(4-(aminometil) fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	625,19	1,90 (Método D)

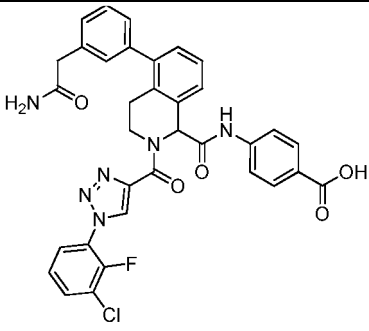
164		ácido 4-(5-(3-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	662,33	3,85 (Método D)
165		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3,6-dihidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	602,15	3,62 (Método D)
166		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	654,23	3,46 (Método D)
167		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	675,49	3,28 (Método D)
168		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-sulfamoilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	636,19	3,91 (Método D)

169		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	650,19	3,88 (Método D)
170		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	650,32	2,54 (Método D)
171		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	678,21	3,80 (Método D)
172		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	640,25	3,89 (Método D)
173		ácido 4-(5-(3-(aminometil) fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	623,28	2,00 (Método D)

174		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(quinoxalin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	648,21	3,71 (Método D)
175		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-oxo-4 <i>H</i> -cromen-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	664,14	2,37 (Método D)
176		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(N-ciclopropilsulfamoil) fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	715,12	2,47 (Método D)
177		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-(N,N-dimetilsulfamoil) fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	703,42	2,54 (Método D)
178		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	641,28	2,69 (Método D)

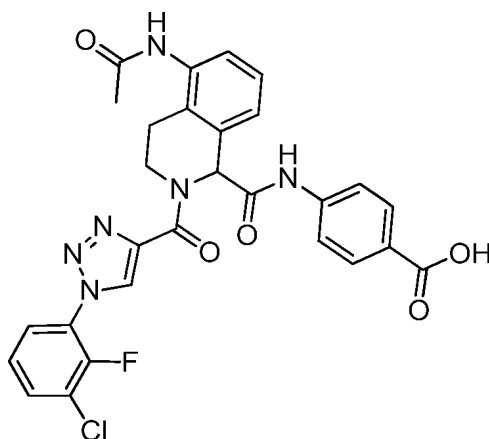
179		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-(morfolinometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	695,36	4,19 (Método D)
180		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	644,17	2,67 (Método D)
181		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	636,36	2,30 (Método D)
182		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	622,21	3,52 (Método D)

183		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	641,24	3,82 (Método D)
184		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-fluoro-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	711,31	2,48 (Método D)
185		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-((dimetilamino)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	653,26	2,28 (Método D)
186		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	597,36	3,52 (Método D)
187		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	601,17	1,79 (Método D)

188		ácido 4-(5-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	653,07	2,27 (Método D)
-----	---	---	--------	--------------------

Ejemplo 191

5 ácido 4-(5-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



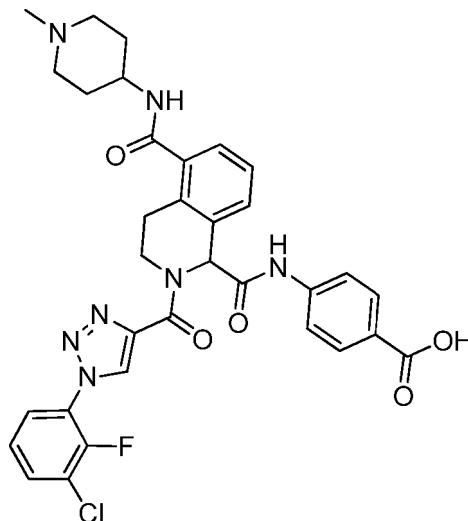
10 191A. N-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)acetamida: Se hidrogenó N-(Isoquinolin-5-il)acetamida (0,28 g, 1,504 mmol) en EtOH(25 ml) con una cantidad catalítica de PtO₂. Después de agitar durante una noche, la suspensión se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar la amina en forma de un sólido de color blanco. Este material se trató con MnO₂ (1,961 g, 22,56 mmol) en DCM(10 ml). Después de agitar durante una noche, la suspensión se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para dar un sólido de color castaño. EM (IEN) *m/z*: 189 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 191. ácido 4-(5-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: Se añadieron el Intermedio 9 (0,128 g, 0,531 mmol), 191A (0,1 g, 0,531 mmol), el Intermedio 1 (0,108 g, 0,531 mmol) a MeOH (0,885 ml) en un vial pequeño y se calentó a 55 °C. Después de agitar durante una noche, se desprotegió una pequeña parte alícuota con TFA al 50 %/DCM, se concentró después de 2 h, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se secó por congelación para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,88 (t, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (dt, *J* = 14,7; 7,3 Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 577 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,9 min. (Método A).

25

Ejemplo 192

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA.



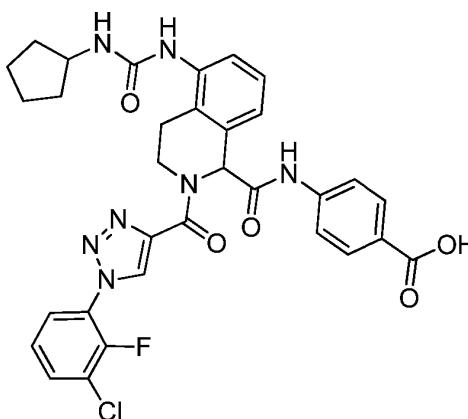
192A. N-(1-metilpiperidin-4-il)isoquinolina-5-carboxamida: Al ácido isoquinolina-5-carboxílico (0,22 g, 1,270 mmol) y 1-metilpiperidin-4-amina (0,145 g, 1,270 mmol) en EtOAc (3 ml)/DMF(1 ml) se les añadió TEA (0,48 ml, 3,464 mmol) y una solución al 50 % de EtOAc de T3P (0,306 ml, 1,082 mmol). Después de 24 h, la reacción se repartió con agua (15 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó (MgSO₄). EM (IEN) *m/z*: 270,1 (M+H)⁺.

192B. N-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina-5-carboxamida: Se hidrogenó el Intermedio 192A en bruto (0,3 g, 1,114 mmol) y después se oxidó como en el 191A para proporcionar un sólido de color castaño (0,13 g, 43 %). EM (IEN) *m/z*: 272,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 192. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de la misma manera como en el Ejemplo 191 partiendo de 192B. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,9 (s, 1H), 7,9 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,8 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,7 - 7,6 (m, 3H), 7,5 - 7,28 (m, 3H), 6 (s, 1H), 5,6 - 5,4 (m, 1H), 4,7 - 4,6 (m, 1H), 4,06 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 4,1 (t, *J*= 11,7 Hz, 1H), 3,63 (d, *J*= 11,9 Hz, 2H), 3,14(s. a., 3H), 3 (s, 1H), 2,9 - 2,8 (m, 3H), 2,05 (d, *J*= 13,1 Hz, 2H), 2,2 - 2,0 (m, 1H), 1,9 - 1,8 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 660,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 4,64 min (Método A).

Ejemplo 193

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-ciclopentilureido)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



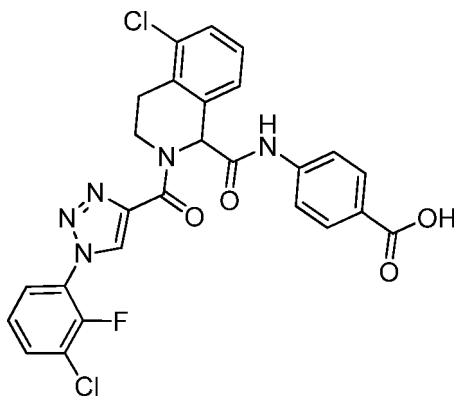
193A. 1-Ciclopentil-3-(3,4-dihidroisoquinolin-5-il)urea: A isoquinolin-5-amina (0,23 g, 1,595 mmol) en DCM (5 ml) se le añadieron base de Hunig (0,557 ml, 3,19 mmol) e isocianatociclopentano (0,180 ml, 1,595 mmol). Después de

agitar durante una noche, la reacción se interrumpió con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El sólido de color amarillo obtenido se hidrogenó y después se oxidó como en el 191A para proporcionar un sólido de color pardo (0,34 g, 83 %). EM (IEN) m/z : 258,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 193. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-ciclopentilureido)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El compuesto del título se preparó de la misma manera como el Ejemplo 191 partiendo de 193 A. RMN ¹H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,58 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 6,47 - 6,37 (m, 3H), 6,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,00 - 5,95 (m, 1H), 4,72 - 4,63 (m, 1H), 3,26 (s a, 1H), 3,13 (s a, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 1,88 - 1,70 (m, 3H), 0,71 - 0,62 (m, 2H), 0,44 (s a, 2H), 0,33 (s a, 2H), 0,23 - 0,14 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 646,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC analítica: TR = 8,36 min (Método A).

Ejemplo 194

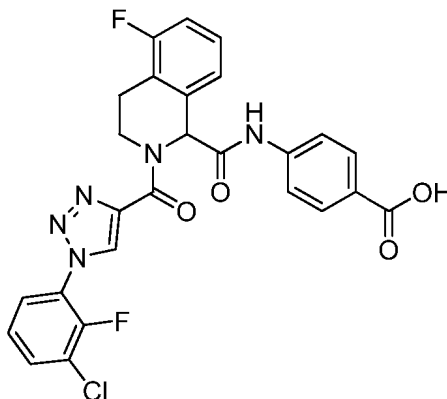
ácido 4-(5-cloro-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 194. ácido 4-(5-cloro-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El compuesto del título se preparó de la misma manera como el Intermedio 24 reemplazando 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina seguido de la desprotección del *t*-butil éster con TFA al 50 %/DCM, la purificación por HPLC prep. de fase inversa y la liofilización. RMN ¹H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,97 - 8,86 (m, 1H), 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,88 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 6,69 - 5,97 (m, 1H), 4,69 - 4,49 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 553,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC analítica: TR = 13,56 min (Método A).

Ejemplo 195

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico

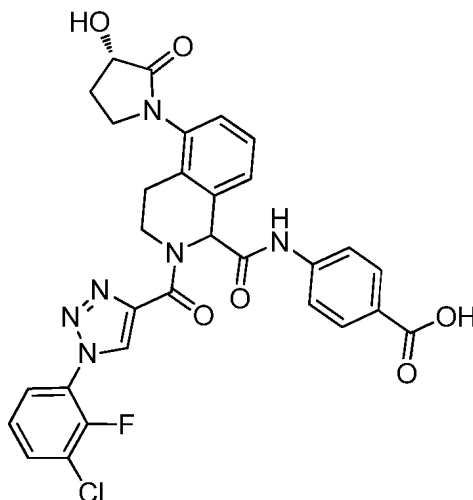


Ejemplo 195. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El compuesto del título se preparó de la misma manera como el Intermedio 24 reemplazando 5-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina con 5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina seguido de la desprotección del *t*-butil éster con TFA al 50 %/DCM, la purificación por HPLC prep. de fase inversa y la liofilización. RMN ¹H (400 MHz,

metanol- d_4) δ 7,59 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,56 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,48 - 6,36 (m, 3H), 6,22 - 6,06 (m, 2H), 6,05 - 5,97 (m, 1H), 5,79 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,36 - 3,23 (m, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 537,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,4 min (Método A).

5 Ejemplo 196

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



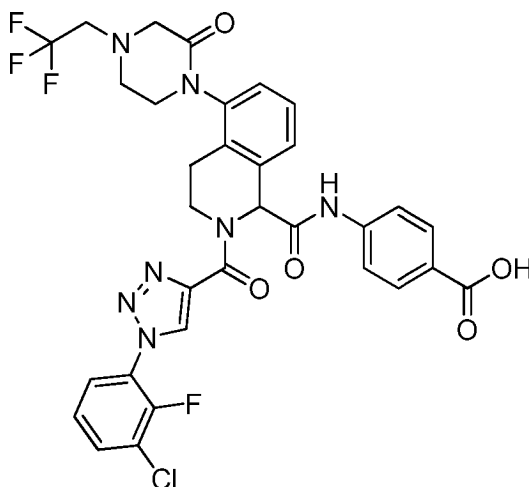
10

Ejemplo 196. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((S)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 79 partiendo del Intermedio 5D seguido de la retirada del grupo sililo con TBAF. RMN ¹H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,90 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,93 - 7,82 (m, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 3H), 7,66 - 7,57 (m, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 6,04 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,63 - 4,44 (m, 2H), 4,30 - 4,00 (m, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 2H), 3,19 - 2,95 (m, 2H), 2,70 - 2,56 (m, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z : 619,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,7 min.

15

20 Ejemplo 197

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



25

197A. 1-(Isoquinolin-5-yl)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona: A un vial de presión se le añadieron piperazin-2-ona (0,72 g, 7,19 mmol), Cs₂CO₃ (3,51 g, 10,79 mmol), tolueno (7 ml) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,6 g, 7,19 mmol), en un vial de presión y se agitaron 30 min. La reacción se desgaseificó con Ar, después se añadieron N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,634 g, 7,19 mmol), 5-bromoisquinolina (0,748 g, 3,60 mmol) y bromuro de cobre (I) (0,516 g, 3,60 mmol). El vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 60 °C. Después de 24 h, se añadieron CuBr adicional y dioxano desgaseificado (5 ml) y se reanudó el calentamiento.

30

Después de 24 h, la reacción se interrumpió con una mezcla (1:1) de EtOAc/agua (60 ml) y se filtró a través de papel. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x30 ml) y después por nBuOH (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄). El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar un producto en forma de una película de color naranja (172 mg, 15 %). EM (IEN) *m/z*: 310,2 (M+H)⁺.

197B. 1-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-2-ona: Se hidrogenó 197A y después se oxidó como en el 195A para proporcionar 88 mg (50 %) de un sólido oscuro. EM (IEN) *m/z*: 312,1 (M+H)⁺.

- 10 Ejemplo 197. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 191 partiendo de 197B. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,96 - 8,84 (m, 1H), 8,04 - 7,94 (m, 2H), 7,92 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 3H), 7,70 - 7,60 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 1H), 6,75 - 5,86 (m, 1H), 4,63 - 4,32 (m, 2H), 3,91 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,47 (m, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 2 H), 3,25 - 3,05 (m, 3H), 3,04 - 2,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 700,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,28 min (Método A).

Los siguientes ejemplos de la Tabla 9 se prepararon como liofilizados mediante la metodología de acoplamiento de cloruro de ácido o EDC usando ácidos carboxílicos fácilmente disponibles con los Intermedios 34, 35 o 36 descritos previamente. La desprotección del grupo *t*-butilo con TFA seguido de HPLC prep. de fase inversa usando un gradiente de metanol/agua/TFA proporcionó los compuestos del título.

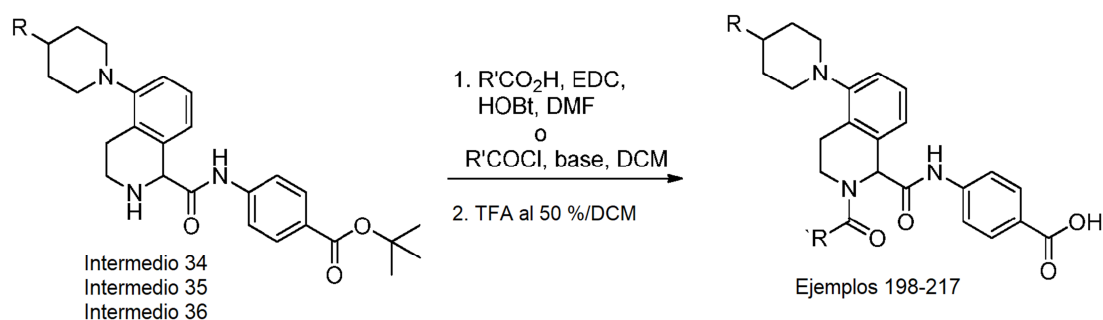
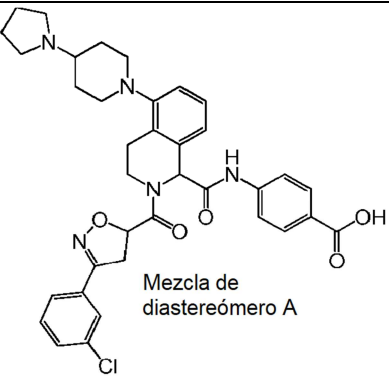
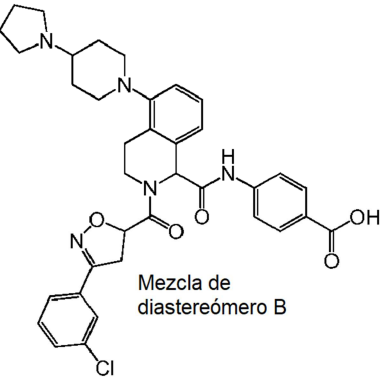
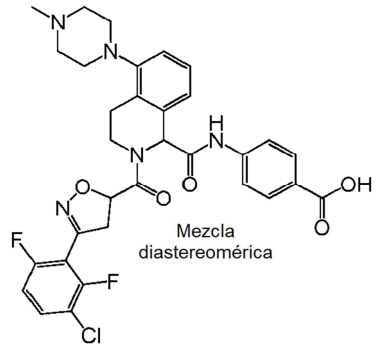
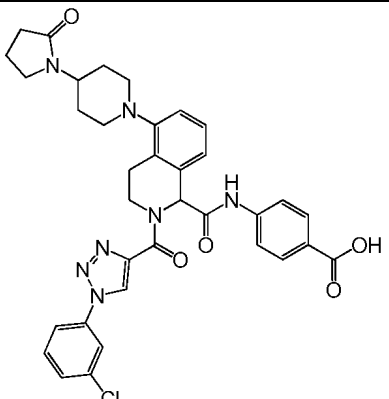
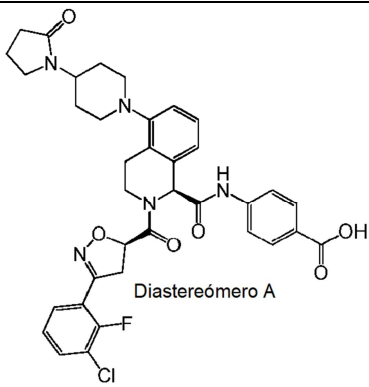
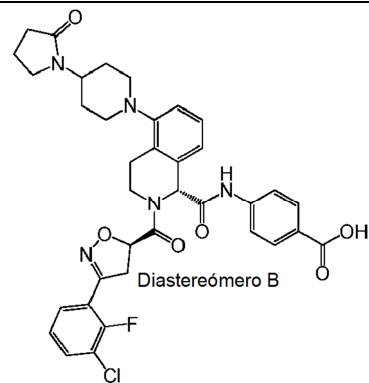
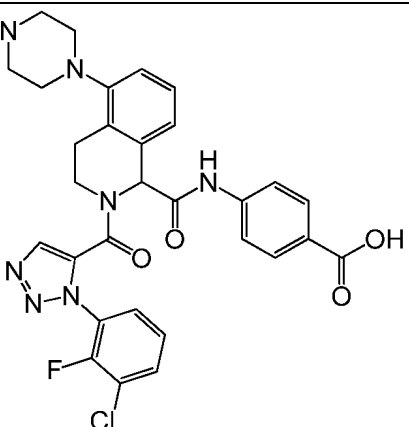


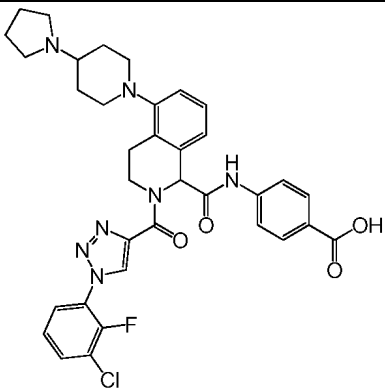
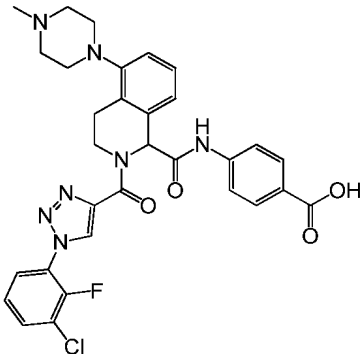
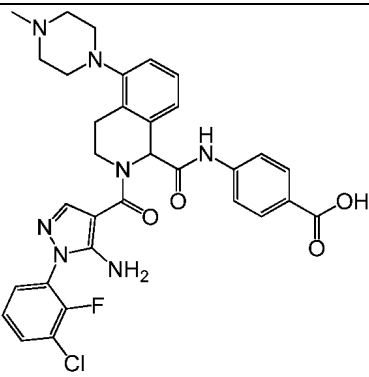
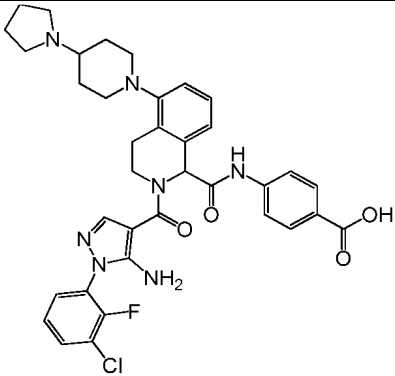
Tabla 9

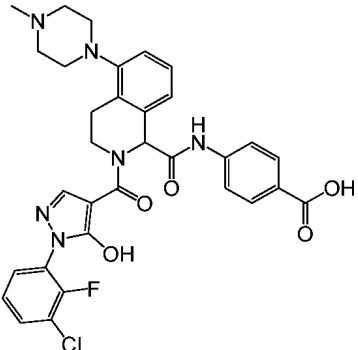
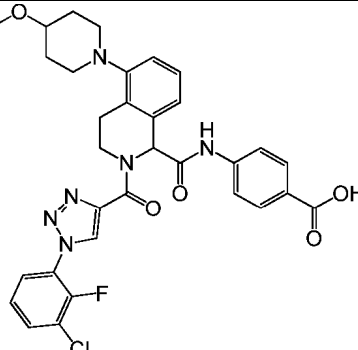
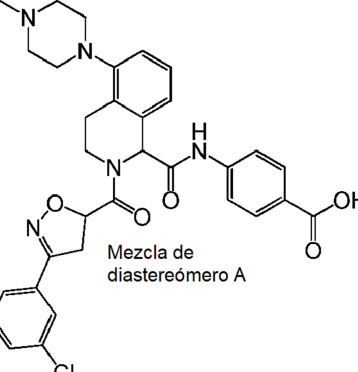
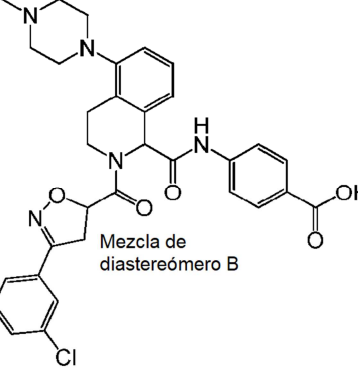
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
198		ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 7,98-7,95 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,69-7,67 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,16-7,14 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,39-4,36 (m, m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 2H), 3,34-3,34 (m, 2H), 3,27-3,16 (m, 2H), 2,99 (s, 3H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 600,2 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,66 min (Método B).

199		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,68-7,56 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,62-4,49 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 4H), 3,00 (m, 1H), 2,86 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 667,1 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,30 min (Método A).
200		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 8,62 (s a, 1H), 7,99 (s a, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,70 (d a, 1H), 7,58 (d a, 1H), 7,43-7,39 (t a, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 7,05-7,03 (d, 1H), 5,71 (s a, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 3,71 (m a, 1H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,32-3,07 (m, 8H) ppm. EM (IEN) m/z: 599,2 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,54 min (Método A).
201		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 9,02 (s, 1H), 8,02 - 7,89 (m, 4H), 7,71-7,52 (m, 4H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,40-3,12 (m, 8H), 2,91 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 600,3 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,57 min (Método A).
202		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 8,01-7,93 (m, 2H), 7,77-7,55 (m, 4H), 7,40-7,00 (m, 4H), 5,85-5,74 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,13-3,93 (dd, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 3,48-3,15 (m, 6H), 3,00 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 620,3 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,20 y 5,30 min (mezcla diastereomérica; Método B).

203	 Mezcla de diastereómero A	ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,55-7,53 (m, 4H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 5,67-5,61 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,75-3,47 (m, 6H), 3,20-3,09 (m, 6H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,59 - 2,51 (m, 1H), 2,20-1,78 (m, 8H) ppm. EM (IEN) m/z: 656,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,87 min (Diastereómero A; Método A).
204	 Mezcla de diastereómero B	ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8,76 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,64 (m a, 1H), 7,55 (d, 4H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 2H), 6,98-6,96 (dd, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 7H), 2,80-2,85 (m, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 4H), 2,00-1,78 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 656,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,01 min (Diastereómero B; Método A).
205	 Mezcla diastereomérica	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 5,77 - 5,70 (m, 1H), 5,69 - 5,60 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 4,03 - 3,99 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,63 - 3,44 (m, 4H), 3,37 - 3,24 (m, 4H), 3,16 - 3,01 (m, 2H), 2,93 - 2,88 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 638,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,04/5,22 min (mezcla diastereomérica; Método B).
206	 sal 2 TFA	ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 11,30 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,68-8,60 (m, 3H), 8,42 - 8,27 (m, 4H), 8,06-7,99 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,82-4,71 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 4H), 3,99 (m, 7H), 3,70-3,49 (m, 4H), 3,13-3,09 (m, 2H), 2,80-2,50 (m, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 668,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,04 min (Método A).

207	 Diastereómero A	ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d_4) δ: 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,56-7,51 (dd, J = 2,1 y 8,3 Hz, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 1,8 y 8,3 Hz, 1H), 5,69-5,70 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,85 - 3,79 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,57-3,50 (m, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,19-3,10 (m, 5H), 2,89 (t a, 1H), 2,71 (t a, 1H), 2,33 (t, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,71 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 688,3 (M+H)$^+$. HPLC analítica: TR = 7,91 min (Diastereómero A; Método A).
208	 Diastereómero B	ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d_4) δ: 7,84-7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 1,8 y 8,1 Hz, 2H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 1,8 y 8,1 Hz, 1H), 5,72-5,70 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,47-3,41 (t, 2H), 3,19-3,10 (m, 5H), 2,89 (t a, 1H), 2,73 (t a, 1H), 2,33-2,29 (t, 2H), 2,01-1,91 (m, 4H), 1,72 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 688,3 (M+H)$^+$. HPLC analítica: TR = 8,02 min (Diastereómero B; Método A).
209		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d_4) δ: 8,83 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (t a, 1H), 7,49 (t a, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,04- 6,99 (t, 2H), 5,92 (s, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,51 (s a, 5H), 3,30-2,90 (m, 5H), 2,77 (m, 2H), 2,21-2,06 (m, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 672,4 (M+H)$^+$. HPLC analítica: TR = 7,41 min (Método A).

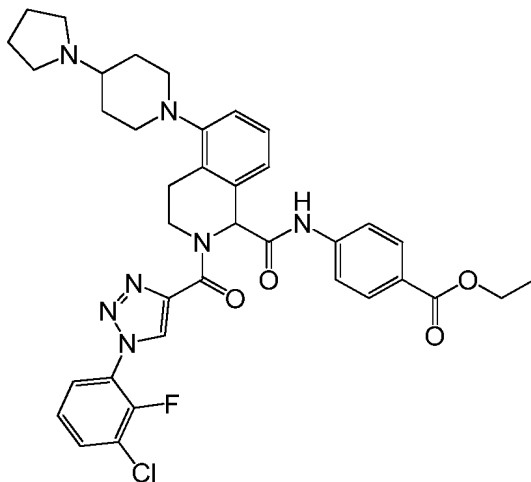
210		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,75 (t a, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 3H), 7,36-7,31(dt, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 7,00 (d a, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,80 (t a, 1H), 2,60 (t a, 1H), 2,20- 1,80 (m, 8H) ppm. EM (IEN) m/z: 672,5 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,50 min (Método A).
211		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 8,78 (s, 1H), 7,988 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (t, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,52 (t a, 2H), 3,41 - 3,06 (m, 8H), 2,90 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 618,3 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,04 min (Método B).
212		ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,32-7,30(d, 1H), 7,24-7,22 (t, 2H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,60-3,45 (m, 2H), 3,32-5,15 (m, 8H), 2,90 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 614,2 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 6,55 min (Método A).
213		ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 3 TFA	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 10,35 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,00-6,98 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 3H), 3,17-3,1 l(m, 6H), 2,85 (t, 1H), 2,54 (t, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 4H), 2,00-1,79 (m, 5H) ppm. EM (IEN) m/z: 668,2 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,26 min (Método B).

214		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7,87-7,79 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,15(1H), 4,35 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,59 - 3,49 (m, 3H), 3,38-3,16(m (MeOH pico superpuesto, 7H)), 2,91 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 615,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,96 min (Método B).
215		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 8,79 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,70-7,52 (m, 3H), 7,37-7,05 (m, 4H), 4,61 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,48 (m a, 2H), 3,14(cp, 2H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,10 (m a, 2H), 1,82 (m a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 633,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,27 min (Método B).
216	 Mezcla de diastereómero A	ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7,84-7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 3H), 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,03-7,01 (dd, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,63-5,60 (t, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (dd, 1H), 3,59-3,48 (m, 3H), 3,16-3,03 (m, 3H), 2,91 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 602,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,12 min (Diastereómero A; Método B).
217	 Mezcla de diastereómero B	ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 7,86-7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,64 (sm, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,04 - 7,02 (dd, 1H), 7,53-7,68 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,94-3,88 (dd, J = 6,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,58-3,49 (m, 2H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,91 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 602,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,64 min (Método B).

Ejemplo 219

4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal 2 TFA

5



Ejemplo 219. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo, sal 2 TFA: Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1 ml) a una solución de EtOH (1 ml) del Ejemplo 72 y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Una mezcla de compuestos se observó y el producto deseado era viable por HPLC/CLEM. Se concentró y se purificó directamente a través de una HPLC prep. de fase inversa. Los picos puros correspondientes a los productos se recogieron, se concentraron y se liofilizaron. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ: 10,55 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,71 - 7,59 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,30-7,18 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,25 (c, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,75 (m a, 2H), 3,20 (m, 5H), 2,85 (t, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,20 (m, 5H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 700,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,59 min (Método A).

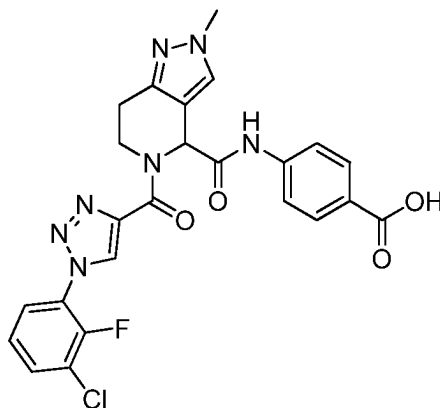
10

15

Ejemplo 220

ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-4-carboxamido)benzoico

20



25

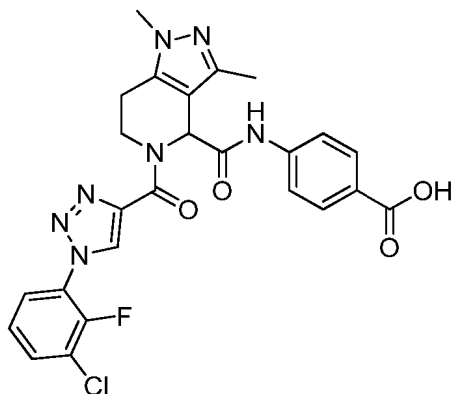
30

Ejemplo 220. ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-4-carboxamido)benzoico: El compuesto del título se preparó como un liofilizado de color blanco después de la oxidación con MnO₂ del Intermedio 39 desprotegido, posterior reacción de Ugi de 3 componentes, como se ha descrito previamente en el Ejemplo 1 con el Intermedio 1 y el Intermedio 9 seguido de la desprotección de TFA del *t*-butil éster. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,79 (s, 1H), 7,92 - 7,86 (d, 2H), 7,80 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 3H), 7,54 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 5,95 - 5,88 (m, 1H), 3,99 - 3,84 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (s a, 3H), 3,70 (m, 1H), 2,92 - 2,69 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 524,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,10 min (Método B).

Ejemplo 221

ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridina-4-carboxamido)benzoico

5



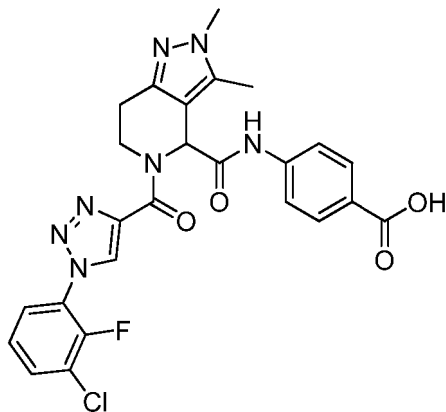
Ejemplo 221. ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridina-4-carboxamido)benzoico: Preparado de manera similar al Ejemplo 220 partiendo de la imina
del Intermedio 38 desprotegido (0,02 g), del Intermedio 1 (0,027 g) y del Intermedio 9 (0,032 g) agitado en MeOH (1
ml) a 50 °C durante una noche. La desprotección final del *t*-butil éster y la purificación de la mezcla de reacción a
través de HPLC prep. de fase inversa usando un gradiente de metanol/agua/TFA proporcionó el compuesto del título
(O.Olg). EM (IEN) *m/z*: 538,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,41 min (Método B).

10

Ejemplo 222

ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-
c]piridina-4-carboxamido)benzoico

15



20

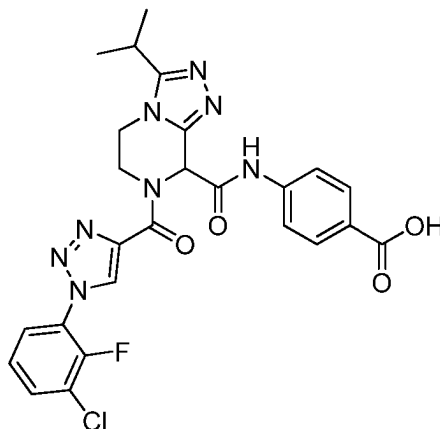
Ejemplo 222. ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-
pirazolo[4,3-*c*]piridina-4-carboxamido)benzoico: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el
Ejemplo 220 partiendo del Intermedio 37. RMN ¹H (500 MHz, metanol-*d*₄) Desplazamiento 8,86 - 8,78 (m, 1H), 7,91 -
7,85 (m, 2H), 7,78 - 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 3H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 6,43 - 6,35 (m, 1H), 5,99 - 5,92 (m, 1H),
4,94 - 4,85 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,84 - 2,70 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (s a, 3H)
ppm. EM (IEN) *m/z*: 538,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,21 min (Método A).

25

Ejemplo 223

ácido 4-(7-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirazina-8-carboxamido)benzoico

5



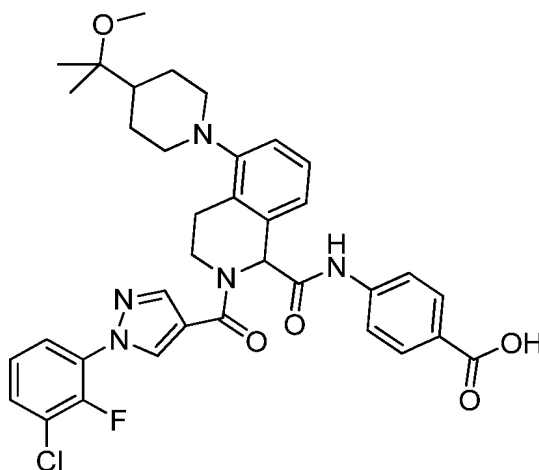
Ejemplo 223. ácido 4-(7-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina-8-carboxamido)benzoico. El compuesto del título se preparó a partir de la oxidación de MnO_2 de la 3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina disponible comercialmente, la reacción de Ugi con el Intermedio 1 y el Intermedio 9, la posterior desprotección de TFA del grupo *t*-butil éster y la purificación por HPLC prep. de fase inversa. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 9,06 - 8,99 (m, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 3H), 7,42 - 7,26 (m, 1H), 5,74 - 5,62 (m, 1H), 4,62 - 4,32 (m, 4H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 6H) ppm. EM (IEN) m/z : 553,1 (M+H). HPLC analítica: TR = 6,53 min (Método A).

15

Ejemplo 224

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

20



224A. 5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo: 2-(Piperidin-4-il)propan-2-ol (1 g, 6,98 mmol), 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo disponible comercialmente (1,982 g, 6,35 mmol), *t*-butóxido sódico (0,915 g, 9,52 mmol), BINAP (0,119 g, 0,190 mmol) se combinaron en tolueno (12 ml) en un vial y se desgasificaron con Ar. Después de 15 minutos, se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,058 g, 0,063 mmol), se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc(25 ml)/agua (10 ml) y se filtró a través de CELITE®. La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó (MgSO_4) y se purificó por cromatografía de fase normal para dar una espuma de color amarillo claro (2,1 g, 84 %). RMN ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 7,18 (t, J =7,7 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,60 (s a, 2H), 3,20 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 2,85 (t, J =5,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J =11,5 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,61 - 1,57 (m, 1H), 1,56 - 1,49 (s, 9H), 1,47 - 1,37 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 7H) ppm.

30

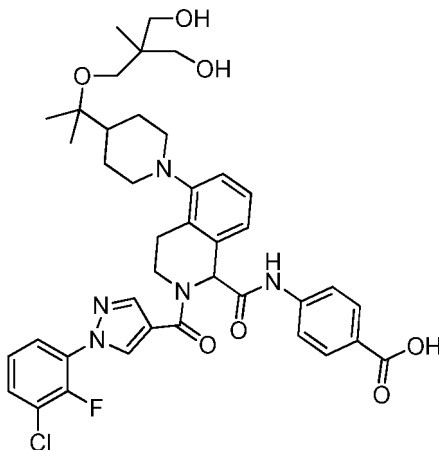
224B. 5-(4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: A 224A (0,42 g, 1,121 mmol) y yodometano en exceso (0,478 g, 3,36 mmol) en DMF (4 ml), enfriado en un baño de hielo, se le añadió NaH (0,090 g, 2,243 mmol). Después de agitar durante 48 h, la reacción se repartió con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄) y se purificaron por cromatografía de fase normal para dar un aceite de color amarillo (219 mg, 50 %). EM (IEN) *m/z*: 389 (M+H)⁺.

224C. 5-(4-(2-Metoxipropan-2-il)piperidin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina: Se desprotegió 224C (0,219 g, 0,564 mmol) con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se repartió con NaOH diluido (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La amina se oxidó con MnO₂ (0,882 g, 10,15 mmol) en DCM. Después de 24 h, la reacción se filtró, el filtrado se concentró y se llevó a la siguiente reacción.

Ejemplo 224. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se obtuvo por la reacción de Ugi con 224C, el Intermedio 1 y el Intermedio 13, la posterior desprotección de TFA del grupo *t*-butil éster y la purificación por HPLC prep. de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,59 (s a, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,31 (s a, 1H), 5,85 (s a, 1H), 4,41 (s a, 2H), 3,82 (s a, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,92 (s a, 1H), 2,05 - 1,83 (m, 3H), 1,74 (s a, 3H), 1,21 (s, 6H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 674,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,81 min (Método A).

Ejemplo 225

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)propan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

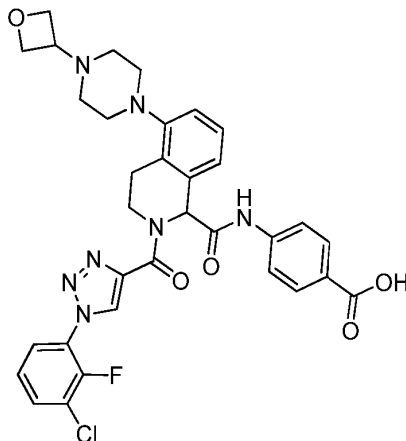


Ejemplo 225. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)propan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 224 reemplazando CH₃I con 3-(clorometil)-3-metiloxetano. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,47 (s a, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,70 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,48 (t, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 7,1 Hz, 1H), 7,25 (t, *J*=7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, *J*= 7,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 4H), 4,40 - 4,23 (m, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 5H), 3,12 - 2,93 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 2H), 1,79 - 1,53 (m, 3H), 1,24 (s, 6H), 0,78 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 762,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,51 min (Método A).

Ejemplo 226

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

5



226A. 5-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)isoquinolina: A un vial se le añadieron 5-(piperazin-1-il)isoquinolina, HCl (0,48 g, 1,922 mmol), DCM (3 ml) y MeOH (3 ml) y después, oxetan-3-ona (0,416 g, 5,77 mmol). Después de 24 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,815 g, 3,84 mmol) y se agitó durante 2 h antes de la concentrarse e inactivarse con NaHCO₃ saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron (MgSO₄), se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 13 %) en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 270,2 (M+H)⁺.

15

226B: 5-(4-(Oxetan-3-il)piperazin-1-il)-3,4-dihidroisoquinolina: El intermedio 226A (0,1 g, 0,371 mmol) se hidrogenó y después se oxidó como en el ejemplo del Intermedio 4 para proporcionar un aceite de color amarillo (84 mg, 83 %). EM (IEN) *m/z*: 272,2 (M+H)⁺.

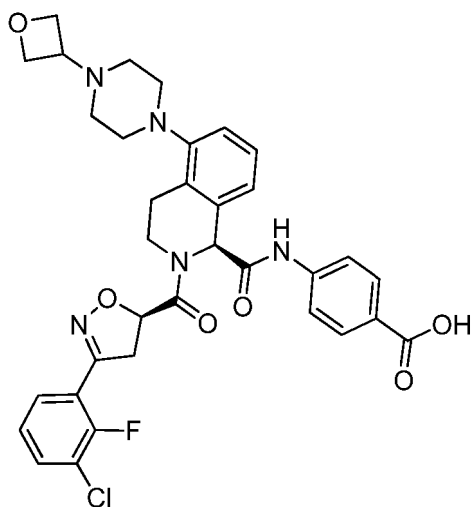
20 Ejemplo 226. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se obtuvo por la reacción de Ugi con 226B, el Intermedio 1 y el Intermedio 9, la posterior desprotección de TFA del grupo *t*-butil éster y la purificación por HPLC prep. de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,79 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 2H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,67 - 7,52 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (t, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 2H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 3,5-3 (m, 8 H, en MeOD), 3,18 - 3,02 (m, 4H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 660,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,62 min (Método A).

25

Ejemplo 227

ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA

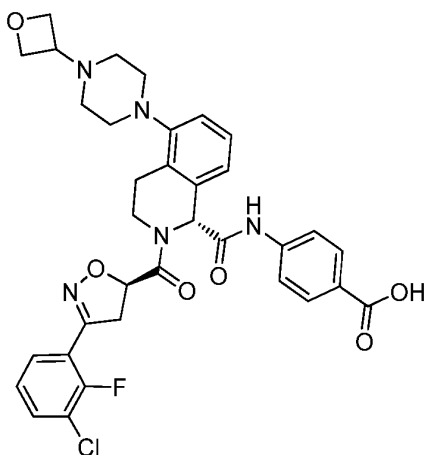
30



Ejemplo 227. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 226 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19 quiral. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó antes después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,96 - 7,90 (m, 2H), 7,80 - 7,68 (m, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 3H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 7,24 (td, J = 8,0; 1,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 1H), 5,85 - 5,72 (m, 2H), 5,00 - 4,88 (m, 6H), 4,53 (t, J =6,3 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 12,0; 4,6 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 17,4, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J = 17,4, 11,4, 2,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,51 - 3,14 (m, 8H) ppm. EM (IEN) m/z : 662,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,05 min (Método A).

Ejemplo 228

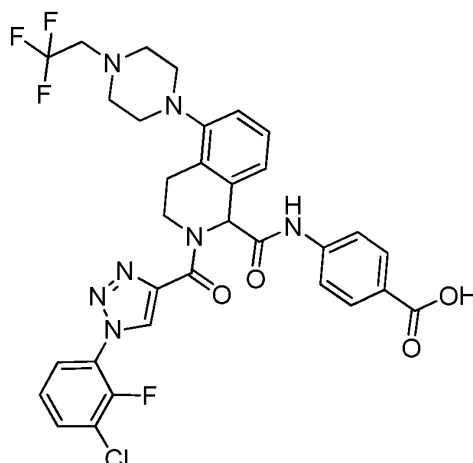
ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



Ejemplo 228. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 226 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,06 - 7,92 (m, 2H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8; 1,0 Hz, 1H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 5,00 - 4,92 (m, 2H), 4,90 - 4,80 (m, 4H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 4,30 (dt, J = 12,5; 5,2 Hz, 1H), 4,09 (ddd, J = 17,4, 6,8, 1,8 Hz, 1H), 3,67 (s a, 3H), 3,50 - 3,09 (m, 8H) ppm. EM (IEN) m/z : 662,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 6,41 min (Método A).

Ejemplo 229

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

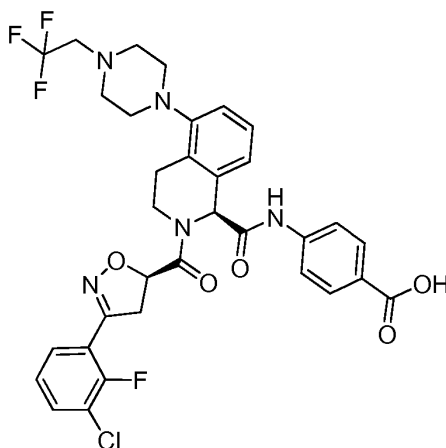


229A. 5-(4-(2,2,2-Trifluoroetil)piperazin-1-il)isoquinolina: A 5-(piperazin-1-il)isoquinolina, HCl (0,265 g, 1,061 mmol) en DMF (3 ml), enfiada a 0 °C, se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (0,246 g, 1,061 mmol) y NaOH al 60 % (0,127 g, 3,18 mmol). Después de 48 h, la reacción se repartió con agua (10 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se secaron (MgSO₄). El residuo se purificó cromatografía de fase normal para proporcionar un aceite de color amarillo (53 mg, 16,9 %). EM (IEN) *m/z*: 296,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 229. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 226 partiendo de 229A. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,90 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,03 - 7,93 (m, 2H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,64 (m, 3H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,64 - 5,84 (m, 1H), 4,76 - 4,66 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,19 - 2,94 (m, 9H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 686,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,28 min (Método A).

Ejemplo 230

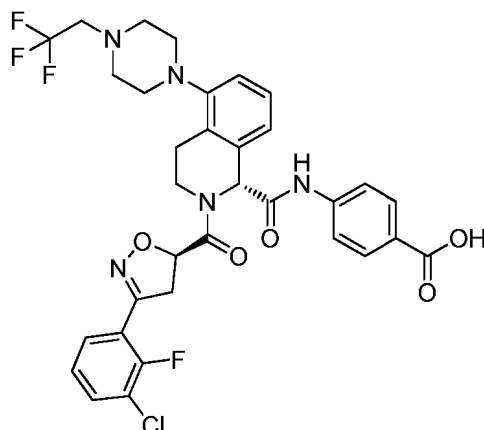
ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



Ejemplo 230. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 229 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó antes después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,02 - 7,88 (m, 2H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 7,4; 1,7 Hz, 1H), 5,81 - 5,70 (m, 2H), 4,37 (dt, J = 12,0; 4,7 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 17,3, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 17,3, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 3,21 - 2,94 (m, 9H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 688,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,1 min (Método A).

Ejemplo 231

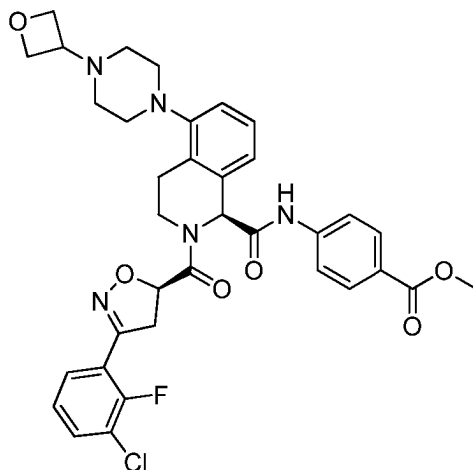
ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



- 5 Ejemplo 231. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 229 reemplazando el Intermedio 9 con el Intermedio 19 quiral. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,91 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,70 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 11,4; 6,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 4,04 (dd, J = 17,3; 6,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,62 (c, J = 9,4 Hz, 2H), 3,26 - 3,11 (m, 8H), 3,11 - 2,97 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 688,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 10,3 min (Método A).

15 Ejemplo 232

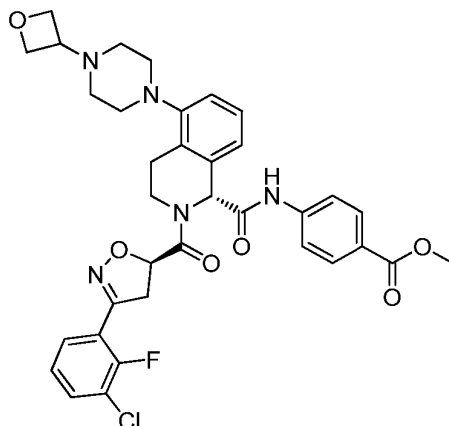
4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo, sal 2 TFA



- 20 Ejemplo 232. 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 227 reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 2. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó antes después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 - 7,87 (m, 2H), 7,80 - 7,65 (m, 3H), 7,44 - 7,08 (m, 5H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 5,78 - 5,68 (m, 2H), 4,72 (s a, 4H), 4,37 - 4,18 (m, 2H), 4,04 - 3,78 (m, 4H), 3,73 - 3,59 (m, 3H), 3,24 - 2,77 (m, 8H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 676,3 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 1,60 min (Método C).

30 Ejemplo 233

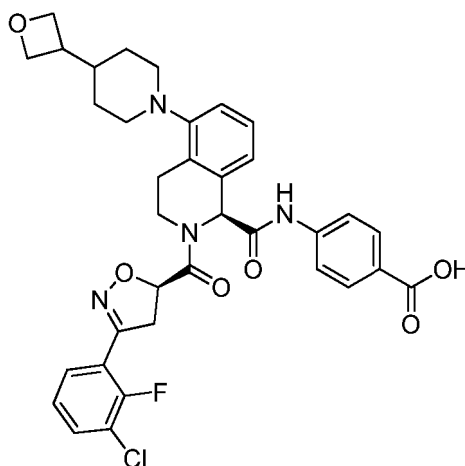
4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo, sal 2 TFA



Ejemplo 233. 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 228 reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 2. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,79 - 7,66 (m, 4H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,86 (dd, $J = 11,4$; 7,3 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 4,25 (dt, $J = 12,2$; 4,6 Hz, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 3H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 4H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 3H), 2,87 (s a, 2H), 2,47 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 676,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 1,48 min (Método C).

Ejemplo 234

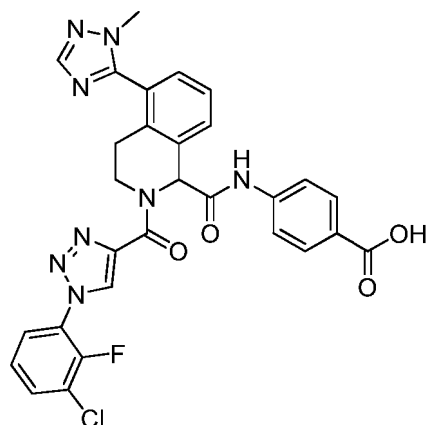
ácido 4-((1S)-2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 234. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó utilizando la reacción de Ugi como en el Ejemplo 1 reemplazando la Imina Intermedio 3 con el Intermedio 4U y el Intermedio 9 con el Intermedio 19 quiral. El compuesto se aisló como el enantiómero que eluyó antes después de la cromatografía en columna de fase inversa. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,75 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 7,92 - 7,82 (m, 2H), 7,77 - 7,61 (m, 4H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,90 - 5,66 (m, 2H), 4,65 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 4,40 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,25 (dd, $J = 11,7$; 5,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,12 - 2,97 (m, 4H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 2H), 1,87 - 1,60 (m, 3H), 1,34 - 1,17 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 661,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 1,65 min (Método C).

Ejemplo 245

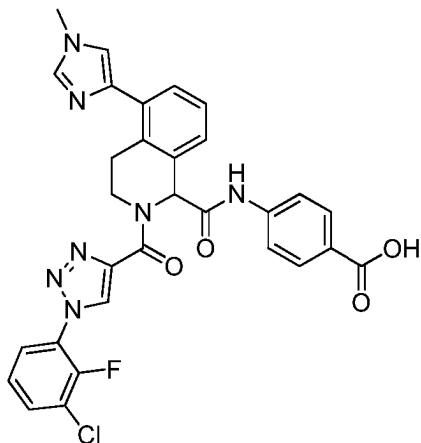
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 245. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Se añadieron el Intermedio 44 (0,050 g, 0,071 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol (0,017 g, 0,107 mmol), y Na₂CO₃ (solución ac. 2,0 M) (0,178 ml, 0,356 mmol) a dioxano (1,0 ml) y se desgasificaron durante 15 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (8,23 mg, 7,12 µmol) y la mezcla se irradió a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El grupo *t*-butil éster que se retiró fue el tratamiento con TFA al 50 %/DCM, se concentró, se purificó por HPLC prep. de fase inversa, y se secó por congelación para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (14,3 mg, 27 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,02 (s, 1H), 9,21 - 9,15 (m, 1H), 8,14 - 8,05 (m, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 5H), 7,75 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 3H), 6,05 (s, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 12,7, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 601 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,14 min (Método B).

Ejemplo 246

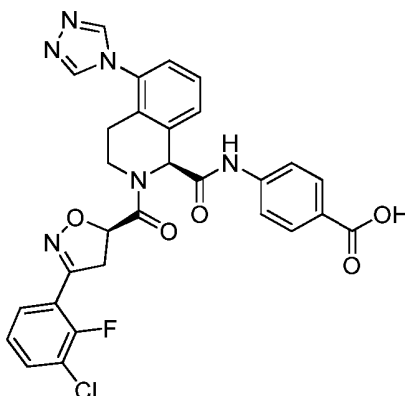
ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 246. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de la misma manera como el Ejemplo 245 reemplazando 5-bromo-1-metil-1H-1,2,4-triazol con 4-bromo-1-metil-1H-imidazol. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,91 - 7,76 (m, 5H), 7,76 - 7,65 (m, 3H), 7,51 - 7,34 (m, 4H), 5,99 - 5,91 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,21 - 3,09 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 600 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,14 min (Método B).

Ejemplo 247

ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

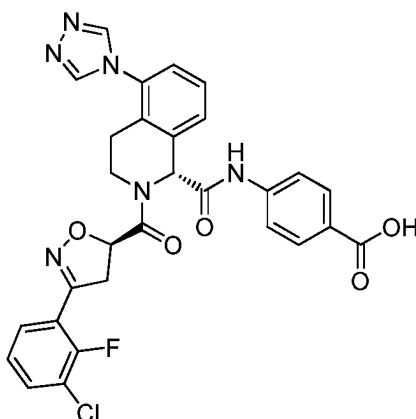


247A. 5-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)isoquinolina: Usando un procedimiento modificado descrito por Varano (Varano, F. et al., *J. Med. Chem.*, 45(5):1035-1044 (2002)). A dos viales de microondas grandes que contenían en porciones iguales una suspensión de isoquinolin-5-amina (0,865 g, 6,0 mmol) y N'-formilformohidrazida (0,793 g, 9 mmol) en piridina (24 ml), se les añadió TMSI (5,71 ml, 45 mmol) gota a gota seguido de TEA (2,84 ml, 20,4 mmol). Los recipientes de reacción se cerraron herméticamente y se calentaron a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con fosfato potásico 1,5 M, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar un sólido (0,467 g, rendimiento del 39,7 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,95 (s, 2H), 8,56 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,35 - 8,30 (m, 1H), 7,93 (dd, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,1, 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 6,2 Hz, 1H). EM (IEN) m/z: 197 (M+H)⁺.

Ejemplo 247. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para el Ejemplo 226 partiendo de 247A. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó antes después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,74 (s a, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,91 - 8,87 (m, 2H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 5H), 7,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J = 12,7, 7,9, 4,4 Hz, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 2,88 - 2,83 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 589 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 1,16 min (Método C).

Ejemplo 248

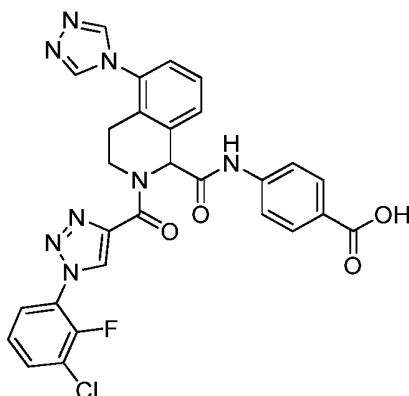
ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 248. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde después de la HPLC prep. de fase inversa del Ejemplo 247. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,93 (s, 1H), 8,94 - 8,84 (m, 2H), 7,94 - 7,89 (m, 2H), 7,84 - 7,70 (m, 5H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,88 (dd, J = 11,3, 7,2 Hz, 1H), 4,19 (ddd, J = 12,5, 7,7, 4,3 Hz, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 2,77 (d, J = 4,7 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 589 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 1,18 min (Método C).

Ejemplo 249

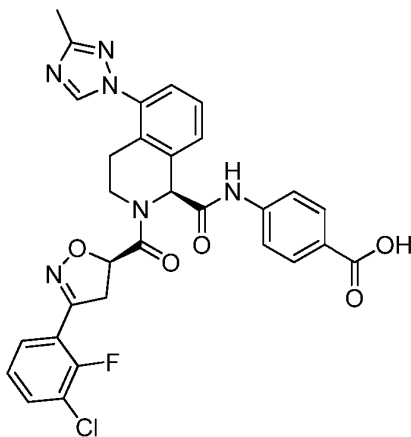
5 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



10 Ejemplo 249. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para el Ejemplo 247 partiendo de 247A y reemplazando el Intermedio 19 con el Intermedio 9 en la etapa de reacción de Ugi. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (s a, 1H), 10,98 (s, 1H), 9,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,94 - 7,75 (m, 5H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 - 7,36 (m, 3H), 6,03 (s, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 2,78 (d, J = 3,1 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 587 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,89 min (Método B).

Ejemplo 250

15 ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

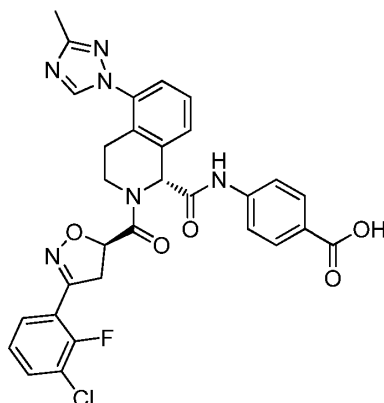


20 250A. 5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)isoquinolina: Una mezcla de 5-bromoisquinolina (0,500 g, 2,403 mmol), 3-metil-1*H*-1,2,4-triazol (0,599 g, 7,21 mmol), K₂CO₃ (0,996 g, 7,21 mmol) y CuI (0,458 g, 2,403 mmol) en NMP (5,0 ml) se calentó a 150 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de CELITE®, la torta de filtro se lavó con MeOH al 10 %/DCM, el filtrado se absorbió sobre gel de sílice, se purificó por HPLC prep. de fase inversa y se concentró para dar un sólido de color blanco (80 mg, 16 %). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,43 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,57 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,90 - 7,81 (m, 2H), 2,55 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 211 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 250. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó por métodos similares a los descritos para el Ejemplo 226 partiendo de 250A. El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó antes después de la HPLC prep. de fase inversa. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 10,51 (s, 1H), 8,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 2H), 7,79 - 7,67 (m, 4H), 7,63 - 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,25 (td, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,79 - 5,72 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (dd, J = 17,2, 11,4 Hz, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,50 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 603 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,13 min (Método B).

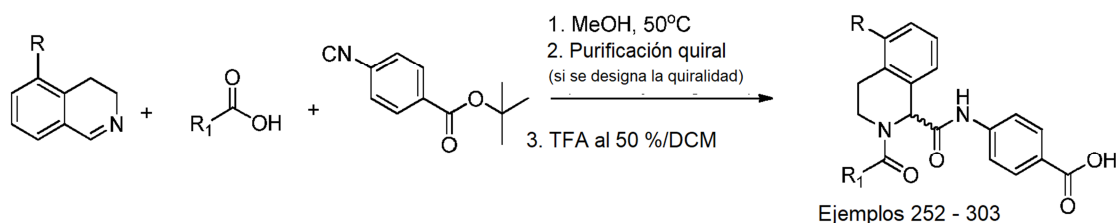
Ejemplo 251

ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 251: ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, Sal TFA, el compuesto del título se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde después de la HPLC prep. de fase inversa del Ejemplo 250. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 10,56 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,05 - 7,97 (m, 2H), 7,83 - 7,67 (m, 4H), 7,61 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,83 (dd, *J* = 11,2, 6,8 Hz, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 17,4, 6,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,52 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 603 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,41 min (Método B).

Los siguientes Ejemplos en la Tabla 12 se sintetizaron por condiciones de reacción de Ugi de rutina como se demuestra en el Ejemplo 226 utilizando las iminas sustituidas apropiadas (Intermedios 4, 4C, 4D, 4F, 4L, 4M, 4V, 5B, 54), ácido carboxílico heterocíclico sustituido (Intermedios 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 21, 22, 45, 46, 47, 48, 49 o 50) e isonitrilos (Intermedios 1). En la mayoría de los casos, los compuestos finales se purificaron por cromatografía en columna de fase norma y/o HPLC prep. de fase inversa. La separación quiral se realizó usando HPLC quiral en los intermedios de etapa tardía seguido de desprotección y purificación en donde se indique.

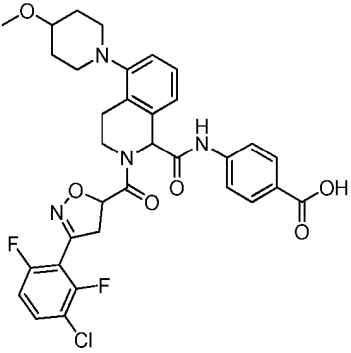
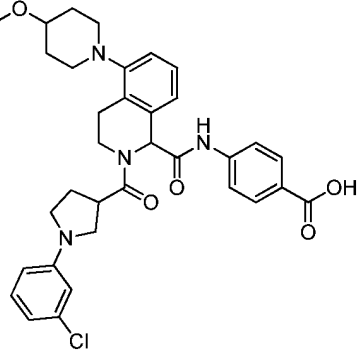
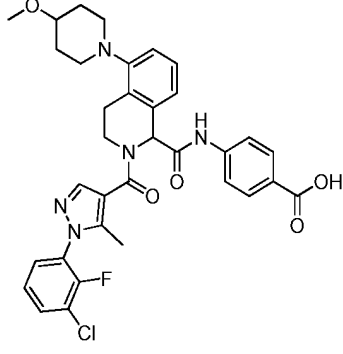
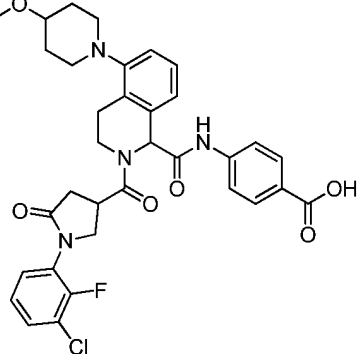


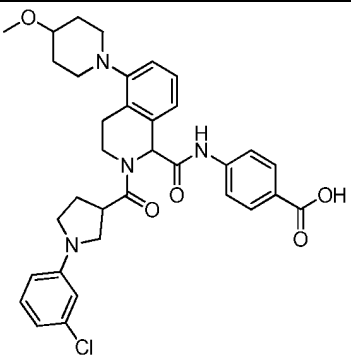
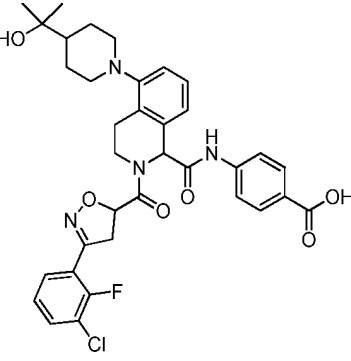
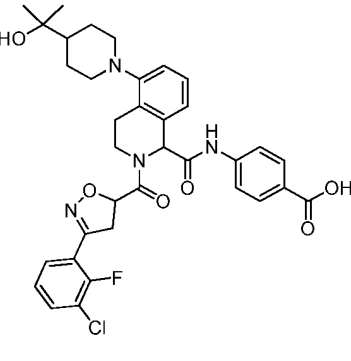
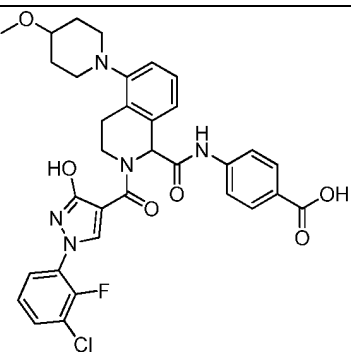
25

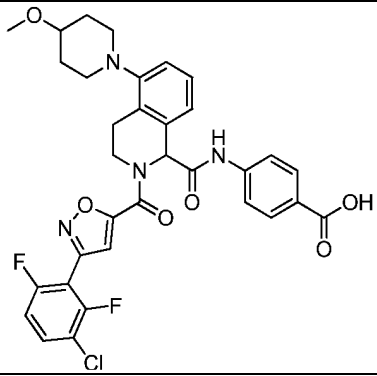
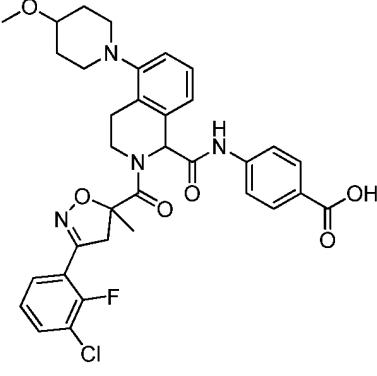
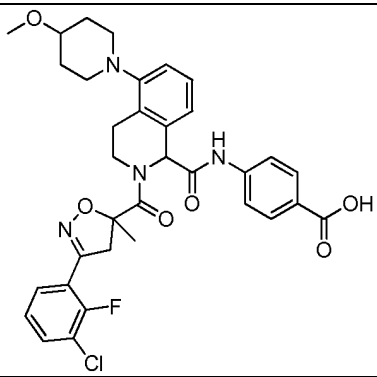
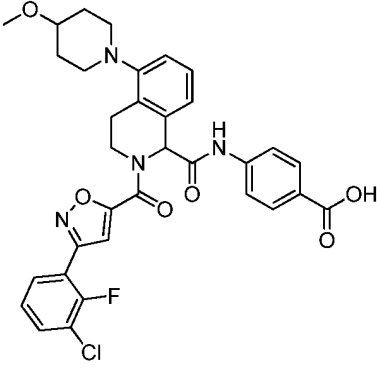
Tabla 12

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
252		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,47 (s a, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,57 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,37 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,76 (s a, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,23 (s a, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,91 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 2,06 (d, <i>J</i> = 13,4 Hz, 2H), 1,75 (d, <i>J</i> = 9,9 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 632 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,82 min (Método A), (racemato)

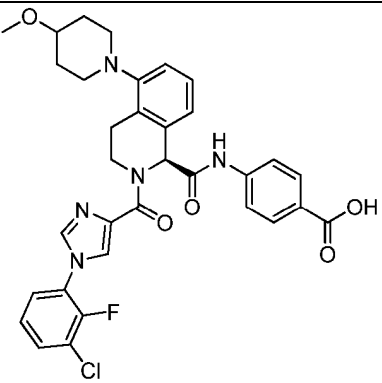
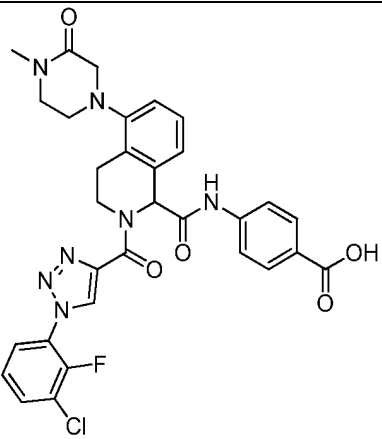
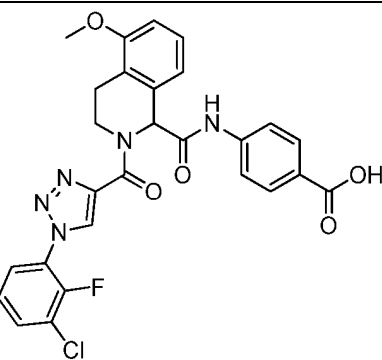
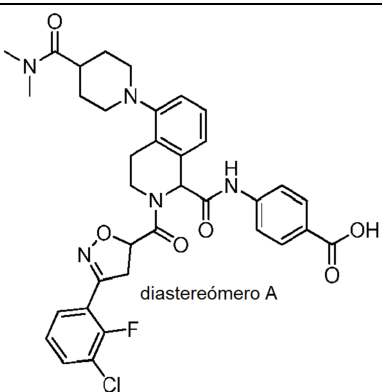
253		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,52 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,50 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,19 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 2,97 - 2,71 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,10 (s a, 2H), 1,78 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 647 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,79 min (Método A), (racemato)
254		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,55 - 10,52 (m, 1H), 8,87 - 8,84 (m, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 5,88 - 5,85 (m, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 651 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,78 min (Método A), (racemato)
255		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,68 - 7,67 (m, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,45 (dddd, J = 19,8,8,1,6,7, 1,7 Hz, 2H), 7,35 - 7,31 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,26 (dt, J = 11,8, 4,7 Hz, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 3H), 3,54 (td, J = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,28 - 3,13 (m, 4H), 3,04 - 2,91 (m, 3H), 2,84 - 2,73 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 1,81 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 649 (M+H) ⁺ . (mezcla diastereomérica)
256		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,45 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,68 - 7,57 (m, 3H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 11,4, 7,1 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,29 (dt, J = 12,6, 4,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 17,4, 7,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,48 (s a, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 3H), 2,99 (s a, 1H), 2,89 (s a, 1H), 2,76 (s a, 1H), 2,12 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 653 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,86 min (Método A), (mezcla diastereomérica)

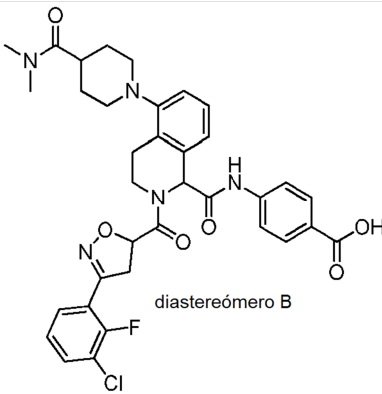
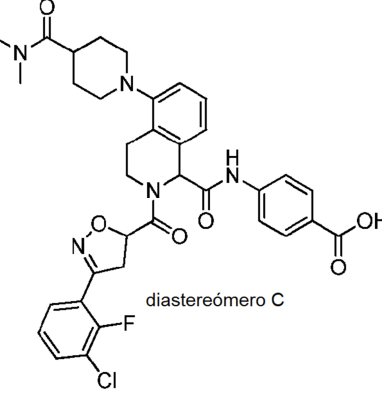
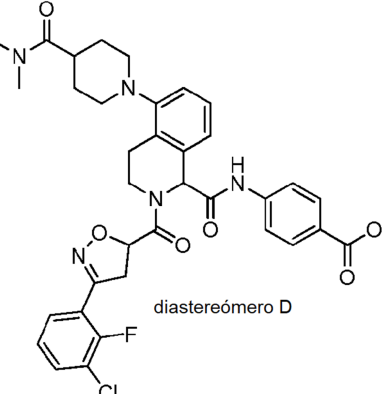
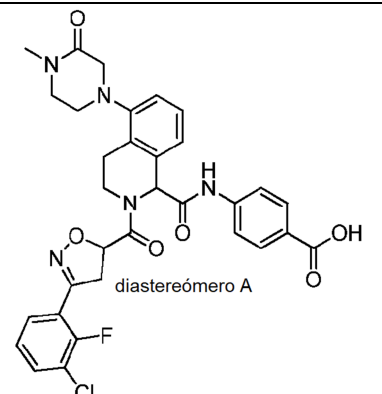
257		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,38 (s, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 3H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 5,79 - 5,71 (m, 2H), 4,36 (dt, J = 11,9, 4,8 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 17,4, 8,1 Hz, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 2H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 3H), 3,28 - 3,11 (m, 3H), 2,98 (t, J=9,7 Hz, 1H), 2,84 (s a, 2H), 2,11 (s a, 2H), 1,81 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 653 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,78 min (Método A), (mezcla diastereomérica)
258		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil) pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,37 (s, 1H), 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,63 (dd, J= 8,8, 1,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,60 - 6,56 (m, 1H), 6,54 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,49 (dd, J= 8,1,2,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 3,75 (quint., J= 7,3 Hz, 1H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,95 (s a, 1H), 2,79 (s a, 3H), 2,45 - 2,24 (m, 2H), 2,11 (s a, 2H), 1,80 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 617 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,78 min (Método A), (mezcla diastereomérica)
259		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,55 (s a, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 3H), 7,74 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,29 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 3,08 - 2,99 (m, 1H), 2,91 (s a, 1H), 2,35 (s a, 3H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,86 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 646 (M+H). HPLC analítica: TR = 8,38 min (Método A), (racemato)
260		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,97 (s, 2H), 7,67 - 7,66 (m, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 1H), 7,47 (ddd, J = 8,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,22 (td, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 4,13 - 4,02 (m, 2H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,43 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,28 - 3,14 (m, 4H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,93 - 2,89 (m, 2H), 2,79 (s a, 1H), 2,10 (d, J= 16,2 Hz, 2H), 1,80 (d, J= 11,8 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 649 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,62 min (Método A), (mezcla diastereomérica)

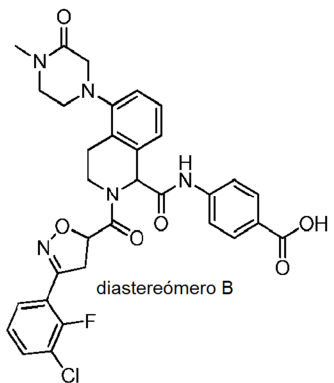
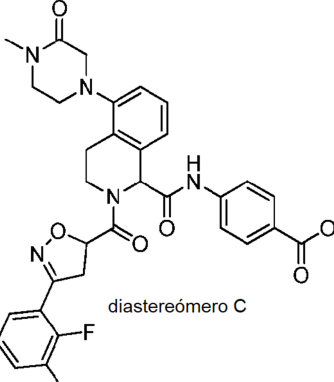
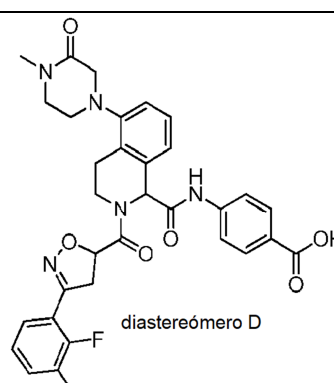
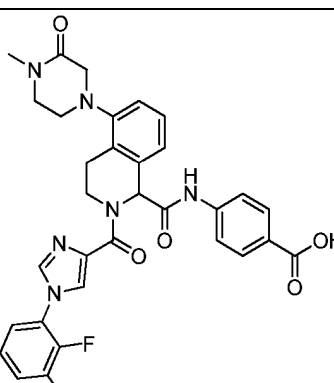
261		ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil) pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,40 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,56 (s a, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 4H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,63 - 6,60 (m, 1H), 6,60 - 6,58 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,32 (dt, J = 12,1,4,7 Hz, 1H), 3,78 (quint., J = 7,5 Hz, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,55 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,13 (s a, 2H), 1,83 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 617,1 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,74 min (Método A), (mezcla diastereomérica)
262		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,41 (s, 1H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 2H), 5,80 - 5,73 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,38 (s a, 3H), 3,18 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,01 (s a, 1H), 2,86 (s a, 1H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,56 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 663,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,61 min (Método A), (mezcla de diastereómeros)
263		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,48 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,0, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 11,4, 6,8 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,32 (dt, J = 12,4,4,6 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 17,5,6,9, 1,9 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,38 (s a, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (s a, 1H), 2,89 (s a, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,57 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H) ppm. EM (IEN) m/z: 663,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,60 min (Método A), (mezcla de diastereómeros)
264		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,52 - 10,45 (m, 1H), 8,38 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,75 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,84 (s a, 1H), 4,32 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,79 (s a, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,88 (s a, 1H), 2,13 (s a, 2H), 1,84 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 647,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,19 min (Método A), (racemato)

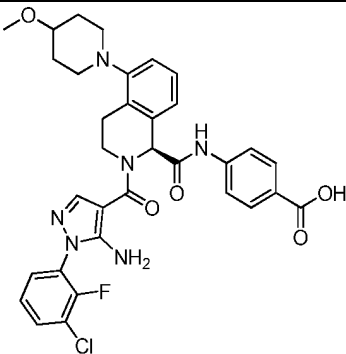
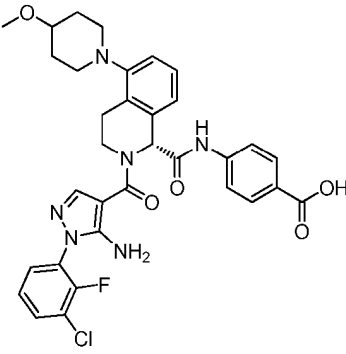
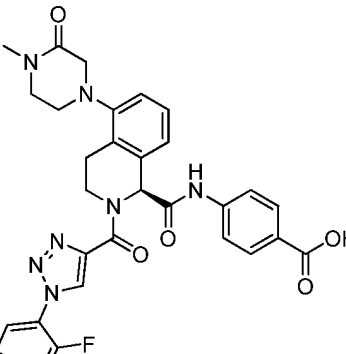
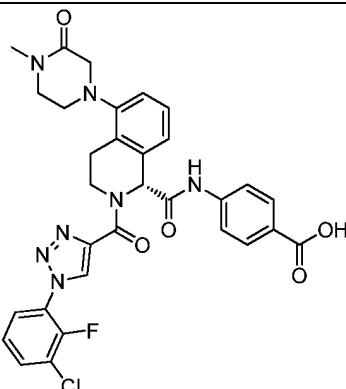
265		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,60 - 10,55 (m, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,45 - 7,16 (m, 5H), 5,87 (s, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,52 - 3,18 (m, 6H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,21 - 2,04 (m, 2H), 1,93 - 1,73 (m, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 651,1 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 0,97 min (Método E). (racemato)
266		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,44 - 10,40 (m, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,78 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 3H), 7,41 - 7,17 (m, 4H), 5,74 (s, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,38 - 3,21 (m, 4H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,97 - 2,86 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,75 (s, 3H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 649,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,45 min (Método A), (mezcla de diastereómeros)
267		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,50 - 10,44 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,24 (s, 4H), 5,71 (s, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 2H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 3,08 - 2,91 (m, 3H), 2,21 - 2,09 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,84 (s, 3H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 649,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,52 min (Método A), (mezcla de diastereómeros)
268		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,49 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,29 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,50 (ddd, <i>J</i> = 12,5, 8,7, 4,4 Hz, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 3H), 2,82 - 2,73 (m, 2H), 2,68 (t, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 2,04 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 1,94 (s, 1H), 1,70 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) <i>m/z</i> : 633,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,97 min (Método A), (racemato)

269		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)isotiazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,60 - 10,56 (m, 1H), 8,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 1H), 3,48 (s a, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,07 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,13 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 1,86 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 648,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 10,53 min (Método A), (racemato)
270		ácido 4-(2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)tiazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 10,56 - 10,50 (m, 1H), 8,38 (s a, 1H), 8,24 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,27 (s a, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,47 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,95 (s a, 1H), 2,22 - 2,06 (m, 2H), 1,88 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 648,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 10,11 min (Método A), (racemato)
271		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,33 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 - 7,55 (m, 4H), 7,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 6,76 - 6,69 (m, 1H), 5,89 (s a, 1H), 4,62 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,30 - 3,02 (m, 3H), 2,19 (s a, 2H), 2,08 - 1,83 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,18 min (Método A), (racemato)
272		ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,31 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,77 - 7,58 (m, 4H), 7,52 - 7,28 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 4,62 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,12 (s a, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,30 - 2,99 (m, 3H), 2,18 (s a, 2H), 2,06 - 1,81 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,94 min (Método A), (homoquiral ^a)

273		ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,32 (s a, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,76 - 7,57 (m, 4H), 7,53 - 7,28 (m, 4H), 5,90 (s a, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,51 (s a, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,28 - 2,99 (m, 3H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 1,82 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,95 min (Método A). (homoquiral ^B)
274		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,87 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,63 (m, 4H), 7,48 - 7,28 (m, 3H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,14 (ddd, J = 12,5, 8,5, 4,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,45 (m, 5H), 3,29 - 3,18 (m, 4H), 3,04 (s, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,8 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,92 min (Método A), (racemato)
275		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,86 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 4H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,54 - 4,41 (m, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,12 - 3,06 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/r. 549,8 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,96 min (Método A), (racemato)
276		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,41 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 8,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,82 - 5,74 (m, 2H), 4,38 (dt, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,77 (ddd, J = 17,3, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,24 - 3,21 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,08 - 1,84 (m, 5H) ppm. EM (IEN) m/z: 676,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,66 min (Método A), (homoquiral)

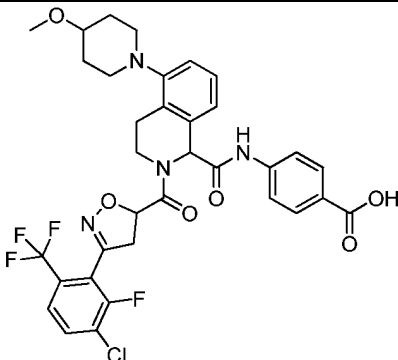
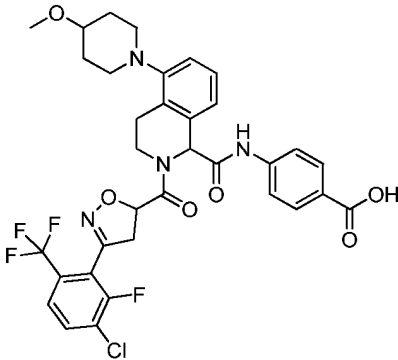
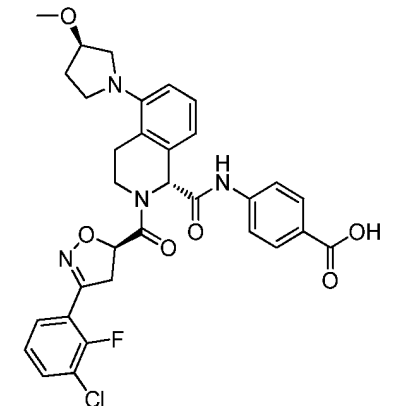
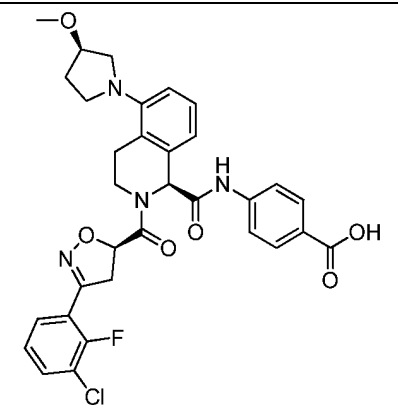
277	 diastereómero B	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,48 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,31 (dt, J = 12,4, 4,9 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 17,4, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,09 - 1,84 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 676,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,66 min (Método A), (homoquiral)
278	 diastereómero C	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,81 - 5,75 (m, 2H), 4,42 - 4,35 (m, 1H), 3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,08 - 1,85 (m, 5H) ppm. EM (IEN) m/z: 676,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,59 min (Método A), (homoquiral)
279	 diastereómero D	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 1H), 4,05 (ddd, J = 17,3, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,09 - 1,85 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 676,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,64 min (Método A), (homoquiral)
280	 diastereómero A	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,58 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,80-5,74 (m, 2H), 4,36 (dt, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 17,4, 11,5, 2,2 Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,06 - 3,03 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 633,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,99 min (Método A), (homoquiral)

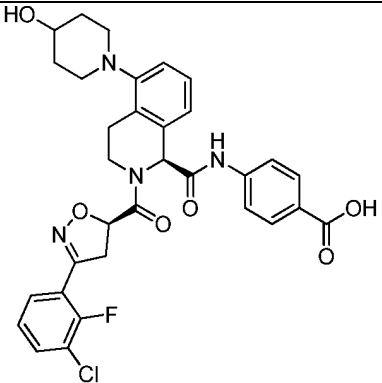
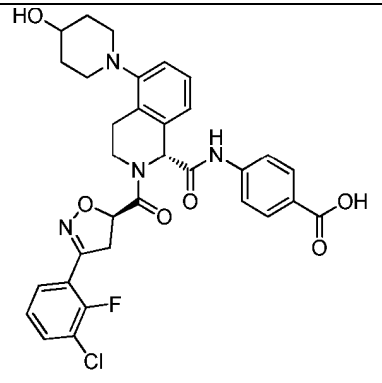
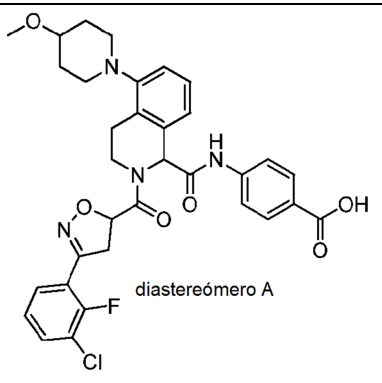
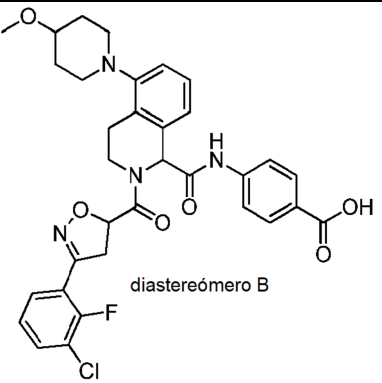
281	 diastereómero B	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,51 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,25 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,29 (dt, J = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 17,4, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 3H), 3,26 - 3,19 (m, 3H), 3,06 - 3,03 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 633,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,13 min (Método A), (homoquiral)
282	 diastereómero C	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,44 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,75 (ddd, J = 8,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 2H), 4,37 (dt, J = 12,0, 4,8 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 17,3, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 17,3, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,06 - 3,03 (m, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 633,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,00 min (Método A), (homoquiral)
283	 diastereómero D	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,51 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,29 (dt, J = 12,6, 5,0 Hz, 1H), 4,05 (ddd, J = 17,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,64 - 3,48 (m, 4H), 3,26 - 3,17 (m, 3H), 3,05 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 633,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,13 min (Método A), (homoquiral)
284	 diastereómero E	ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,32 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 - 7,63 (m, 3H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,74 - 3,48 (m, 6H), 3,24 (s a, 1H), 3,06 - 3,03 (m, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 630,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,45 min (Método A), (racemato)

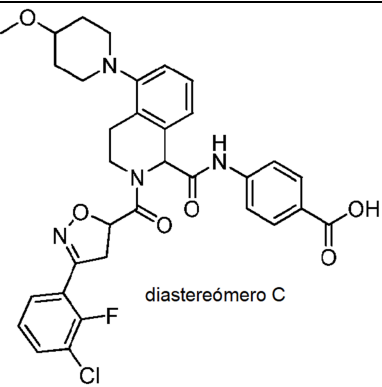
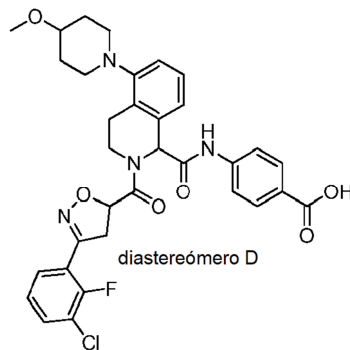
285		ácido (S)-4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,45 - 10,43 (m, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 4,47 (dt, J = 11,1,4,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 6H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,19 (td, J = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 3,06 (s a, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,02 - 1,86 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 647,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 4,70 min (Método A). (homoquiral ^b)
286		ácido (R)-4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 3H), 7,50 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,47 (dt, J = 11,0, 4,1 Hz, 1H), 3,82 (td, J = 10,9, 4,0 Hz, 6H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 4H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 647,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 4,61 min (Método A). (homoquiral ^b)
287		ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,85 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,4 Hz, 1H), 7,74 - 7,61 (m, 3H), 7,42 (td, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,66 (dt, J = 12,7, 4,9 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J = 12,7, 8,9, 4,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,43 (m, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 3H), 3,02 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,28 min (Método A). (homoquiral ^c)
288		ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 3H), 7,85 (ddd, J = 8,1, 6,6, 1,5 Hz, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 4H), 7,45 - 7,28 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,66 (dt, J = 12,7, 4,8 Hz, 1H), 4,11 (ddd, J = 12,7, 8,7, 4,1 Hz, 1H), 3,71 - 3,44 (m, 4H), 3,27 - 3,15 (m, 3H), 3,02 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,28 min (Método A). (homoquiral ^c)

289		ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-oxomorfolino)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico,	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,52 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,78 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,56 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 2H), 4,00 - 3,70 (m, 4H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 620,8 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 7,87 min (Método A), (homoquiral)
290		ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-oxomorfolino)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,59 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,76 - 7,56 (m, 5H), 7,42 (td, J = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,24 (tdd, J = 8,0, 3,1, 1,0 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,83 (ddd, J = 11,4, 9,8, 6,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 3H), 4,13 - 3,92 (m, 4H), 3,87 - 3,81 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,15 - 3,06 (m, 1H), 2,98 - 2,88 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 620,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,02 min (Método A), (homoquiral)
291		ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,45 (s, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,59 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,37 (dt, J = 15,7, 7,9 Hz, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,42 (dt, J = 12,1, 4,8 Hz, 1H), 3,95 (ddd, J = 17,3, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 17,3, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 3H), 1,93 (dt, J = 9,8, 5,0 Hz, 5H), 1,73 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 604,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,27 min (Método A), (homoquiral)
292		ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,25 (td, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 5,87 - 5,81 (m, 2H), 4,34 (dt, J = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 17,4, 6,8, 1,9 Hz, 1H), 3,82 (ddd, J = 12,5, 8,9, 3,9 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J = 17,4, 11,3, 1,8 Hz, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 5H), 1,74 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 604,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,29 min (Método A), (homoquiral)

293		ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,29 (ddd, J = 12,7, 7,9, 4,7 Hz, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (ddd, J = 17,3, 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 551,8 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,90 min (Método A), (homoquiral)
294		ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,47 (s, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,68 - 7,63 (m, 2H), 7,57 (ddd, J = 8,2, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 4,20 (ddd, J = 12,7, 7,6, 4,8 Hz, 1H), 4,06 - 3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (ddd, J = 17,4, 11,3, 1,8 Hz, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 551,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,91 min (Método A), (homoquiral)
295		ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,41 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,23 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 2H), 4,37 (dt, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 5H), 3,76 (ddd, J = 17,4, 11,5, 1,9 Hz, 1H), 3,64 (ddd, J = 12,1, 9,2, 4,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,03 (ddd, J = 11,7, 5,9, 2,8 Hz, 1H), 2,89 (ddd, J = 11,8, 6,3, 2,6 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 607,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,48 min (Método A), (homoquiral)
296		ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,48 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (ddd, J = 8,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,58 (ddd, J = 8,0, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,29 (dt, J = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 17,3, 6,9, 1,9 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 4H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,22 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,02 (ddd, J = 11,8, 6,1, 3,0 Hz, 2H), 2,90 (ddd, J = 11,6, 6,3, 2,8 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 607,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,68 min (Método A), (homoquiral)

297		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,44 (s, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 3H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 5,88 - 5,82 (m, 2H), 4,37 (dt, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 17,6, 8,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 2H), 3,03 (s a, 1H), 2,17 (ddd, J = 17,0, 13,4, 3,4 Hz, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 703,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,36 min (Método A), (mezcla diastereomérica)
298		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,98 - 7,93 (m, 2H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 3H), 7,48 - 7,28 (m, 3H), 5,92 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 17,5, 7,0 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 12,7, 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,43 - 3,41 (m, 3H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,12 (s a, 1H), 3,04 (s a, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 703,1 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,48 min (Método A), (mezcla diastereomérica)
299		ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,47 (s, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 3H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 3H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 4H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 11,6, 6,9 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,33 (dt, J = 12,6, 4,6 Hz, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 4,06 (ddd, J = 17,4, 6,8, 1,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 621,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,76 min (Método A). (homoquiral ^d)
300		ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 7,0; 1,8 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,34 (dt, J = 12,4, 5,0 Hz, 1H), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,94 (ddd, J = 17,3, 7,6, 1,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 2H), 3,44 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 2,10 (dtd, J = 13,1, 6,4, 3,6 Hz, 1H) ppm. EM (IEN) m/z: 621,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,73 min (Método A). (homoquiral ^d)

301		ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,74 (ddd, J = 8,0,6,3, 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,24 (td, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,4, 7,6 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 2H), 3,13 (s a, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 18,7, 9,4 Hz, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 621,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,05 min (Método A), (homoquiral)
302		ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,97 - 7,93 (m, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,51 - 7,46 (m, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 5,87 - 5,81 (m, 2H), 4,37 - 4,31 (m, 1H), 4,08 (ddd, J = 17,3,6,9, 1,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,86 - 3,67 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,85 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 621,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,09 min (Método A), (homoquiral)
303		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,49 (s, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 2H), 7,62 - 7,58 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 11,4, 7,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,32 (dt, J = 12,4,4,8 Hz, 1H), 4,06 (ddd, J = 17,5, 6,9, 1,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,02 (s a, 1H), 2,92 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,15 (s a, 2H), 1,86 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 635 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,31 min (Método A), (homoquiral^a)
304		ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,49 (s, 1H), 7,97 - 7,94 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 11,3, 6,9 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,32 (dt, J = 12,6, 4,8 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 17,3, 6,9, 1,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,51 (s a, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,08 (s a, 1H), 2,98 (s a, 1H), 2,17 (s a, 2H), 1,89 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 635 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,26 min (Método A), (homoquiral^a)

305	 diastereómero C	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, TFA RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,72 (ddd, J = 7,9, 6,4, 1,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,79 - 5,74 (m, 1H), 4,40 (dt, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 17,3, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (ddd, J = 17,3, 11,6, 1,9 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,20 (dt, J = 15,7, 4,3 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 635 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,21 min (Método A). (homoquiral^a)
306	 diastereómero D	ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 8,0, 6,5, 1,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,77 (dd, J = 11,6, 7,7 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 17,4, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 17,3, 11,6, 1,9 Hz, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,98 (s a, 1H), 2,22 - 2,11 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 635 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,21 min (Método A). (homoquiral^a)

Métodos SFC quirales:

^a CHIRALCEL® OJ-H, DI 30 x 250 mm, 5 mm, usando MeOH-DEA al 35 %/CO₂ al 65 % a 45,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C.

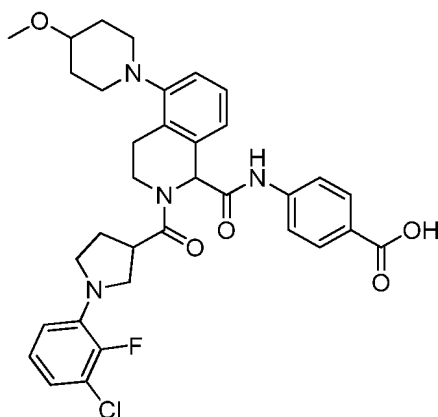
^b CHIRALPAK® AS-H, DI 21 x 250 mm, 5 mm, usando IPA al 30 %/CO₂ al 70 % a 45,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 35 °C.

^c CHIRALPAK® AS-H, DI 21 x 250 mm, 5 mm, usando IPA al 30 %/CO₂ al 70 % a 65,0 ml/min, 15 MPa (150 bar BP), 35 °C.

^d CHIRALCEL® OJ, 19 x 250 mm, 10 μ, usando Metanol al 30 %/CO₂ al 70 % a 45 ml/min, 10 MPa (100 Bar), 35 °C.

Ejemplo 307

5 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

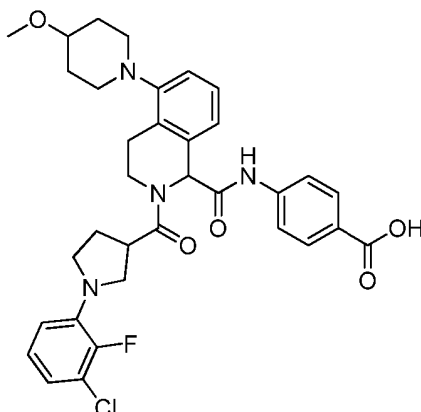


Ejemplo 307. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: A una solución de ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (12,19 mg, 0,050 mmol) en DCM (anhidro) (1 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (0,024 ml, 0,175 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 min. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución preenfriada (0 °C) del Intermedio 28 (23,3 mg, 0,050 mmol) y TEA (0,035 ml, 0,250 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un residuo que se purificó por cromatografía en columna de fase normal. El *t*-butil éster se escindió con TFA al 50 %/DCM, se concentró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el compuesto del título como la mezcla diastereomérica que eluyó antes. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,42 (s, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,65 - 7,62 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,96 (td, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 6,78 (ddd, *J* = 8,0, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,32 (dt, *J* = 12,1, 4,7 Hz, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 3,01 (s a, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 3H), 1,91 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 635,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,84 min (Método A).

Ejemplo 308

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 308. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se aisló después de la purificación del Ejemplo 307 por HPLC prep. de fase inversa como la mezcla diastereomérica que eluyó más tarde. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 2H), 7,67 - 7,63 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (td, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 6,76 (ddd, *J* = 8,0, 6,3, 1,7 Hz, 1H), 6,70 (td, *J* = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,32 (dt, *J* = 12,0, 4,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,59 (m, 5H), 3,56 - 3,44 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 3,11 (s a, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,32 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 635,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,98 min (Método A).

Los compuestos en la Tabla 13 se prepararon de una manera similar Ejemplo 307 partiendo del Intermedio 28 utilizando el ácido carboxílico apropiado y las condiciones de formación de amida de rutina. Los compuestos finales se trataron con TFA al 50 %/DCM y se purificaron por cromatografía de fase inversa.

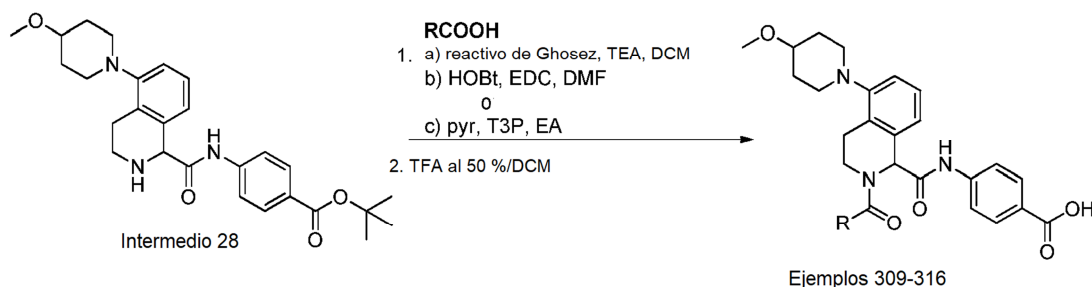
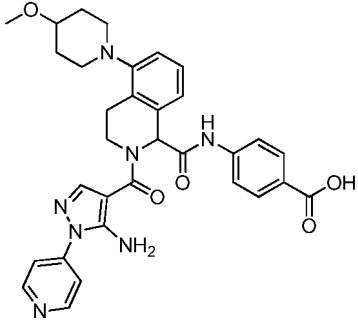
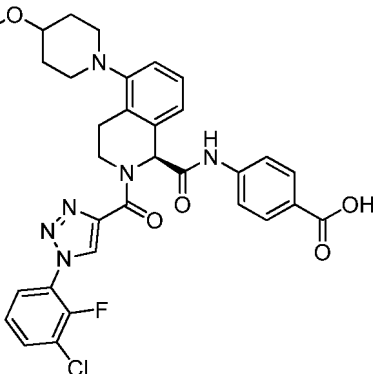
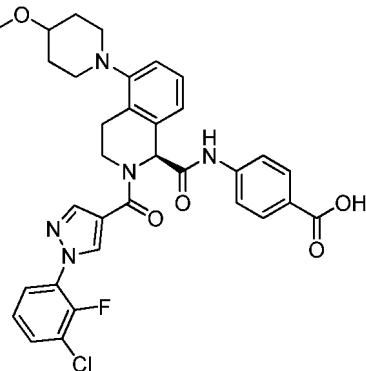
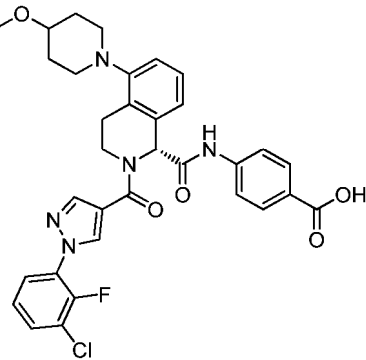


Tabla 13

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos analíticos
309		ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,43 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 3H), 7,50 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 4,51 - 4,44 (m, 1H), 3,82 (td, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,54 (s a, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,41 - 3,36 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,94 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 647,1 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,05 min (Método A), (racemato)
310		ácido 4-(2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)oxazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,58 (s, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 3H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,64 (dt, J = 12,4; 4,6 Hz, 1H), 4,07 (ddd, J = 12,5, 8,8, 4,2 Hz, 1H), 3,45 (s a, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,25 (td, J = 9,0; 4,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J=9,2 Hz, 1H), 2,90 (s a, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,84 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 633 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 9,23 min (Método A), (racemato)
311		ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 3H), 7,50 - 7,33 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25 - 3,16 (m, 1H), 3,10 (s a, 1H), 3,00 (s a, 1H), 2,16 (s a, 2H), 1,89 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 614,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,70 min (Método A), (racemato)
312		ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8,12 - 8,01 (m, 1H), 7,96 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,75 - 7,65 (m, 2H), 7,49 (d, J= 6,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 5,89 (s a, 1H), 4,63 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,14 (s a, 1H), 3,57 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,27 - 3,18 (m, 1H), 3,15 (dt, J = 3,3; 1,6 Hz, 1H), 3,06 (s a, 1H), 2,18 (s a, 2H), 2,03 - 1,81 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 650,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,03 min (Método A), (racemato)

313		ácido 4-(2-(5-amino-1-(piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,44 (s a, 1H), 8,88 - 8,85 (m, 2H), 8,42 - 8,38 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 2H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,50 - 3,44 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 596,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 5,28 min (Método A), (racemato)
314		ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,57 (s, 1H), 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,90 - 7,85 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,53 - 7,29 (m, 4H), 5,94 (s, 1H), 4,73 (dt, J = 12,5, 4,9 Hz, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 3,17 - 2,99 (m, 2H), 2,18 (s a, 2H), 1,92 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 633,0 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,65 min (Método A). (homoquiral ^a)
315		ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,53 (s a, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 12 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 1,1 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,43 - 3,41 (m, 3H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,89 (s a, 2H). EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,66 min (Método A). (homoquiral ^b)
316		ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 10,54 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 3,82 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 3,43 - 3,41 (m, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 3,01 (s a, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 1,90 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z: 631,9 (M+H) ⁺ . HPLC analítica: TR = 8,66 min (Método A). (homoquiral ^b)

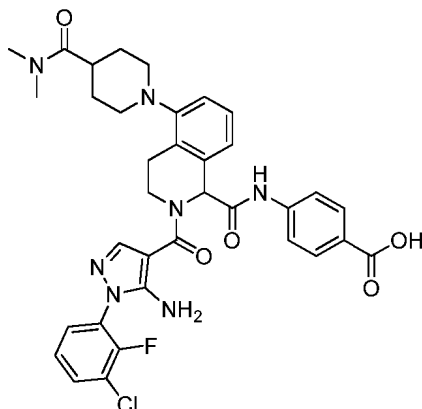
Métodos SFC quirales:

^c CHIRALPAK® AS-H, DI 21 x 250 mm, 5 µ, usando IPA al 20 %/CO₂ al 80 % a 55,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C.

^b CHIRALPAK® AS-H, DI 21 x 250 mm, 5 µ, usando IPA al 30 %/CO₂ al 70 % a 55,0 ml/min, 15 MPa (100 bar BP), 40 °C

Ejemplo 317

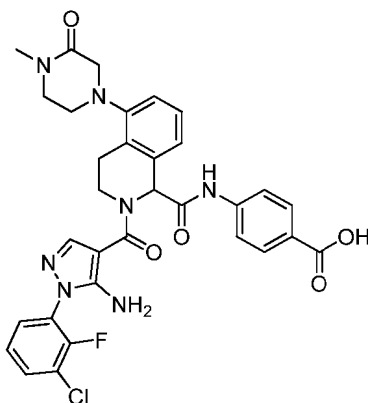
ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 317. ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoyl)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 309 partiendo del Intermedio 51. RMN ¹H 500 MHz, metanol-d₄) δ 10,41 (s, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 4H), 7,50 (td, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,50 - 4,44 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,17 - 3,12 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,14 - 1,88 (m, 4H) ppm. EM (IEN) m/z: 688,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,73 min (Método A).

Ejemplo 318

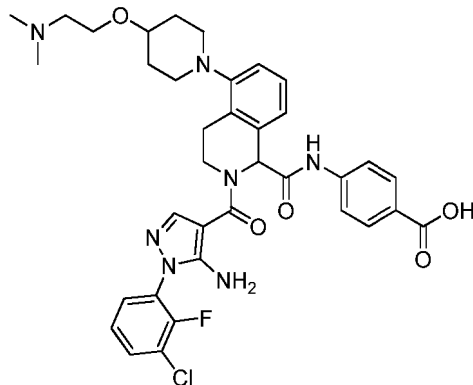
ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 318. ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 309 partiendo del Intermedio 52. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,71 - 7,67 (m, 3H), 7,50 (ddd, J = 8,2, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,47 - 4,41 (m, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 1H), 3,05 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z: 646,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,42 min (Método A).

Ejemplo 319

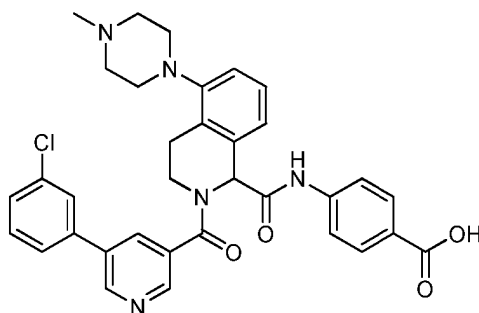
ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



Ejemplo 319. ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 309 partiendo del Intermedio 53. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 10,58 - 10,55 (m, 1H), 8,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,72 - 7,69 (m, 2H), 7,47 (td, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,13 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,91 - 1,79 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 690,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 5,66 min (Método A).

Ejemplo 320

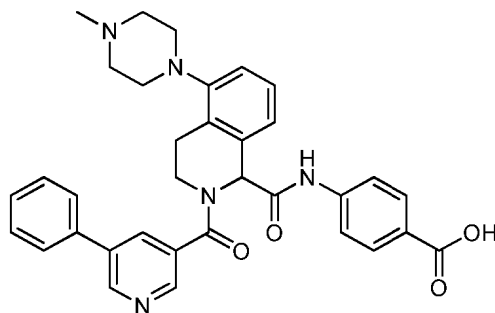
ácido 4-(2-(5-(3-clorofenil)nicotinoil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



Ejemplo 320. ácido 4-(2-(5-(3-clorofenil)nicotinoil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 309 partiendo del Intermedio 34 y utilizando ácido 5-(3-clorofenil)nicotínico disponible comercialmente. RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ 9,02 (1H, d, J = 1,93 Hz), 8,80 (1H, d, J = 1,65 Hz), 8,34 - 8,38 (1H, m), 8,00 (2 H, d, J = 8,80 Hz), 7,82 (1H, s), 7,68 - 7,74 (2 H, m), 7,53 (2 H, ddd, J = 15,61, 8,12, 7,91 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,70 Hz), 7,33 - 7,39 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,25 Hz), 5,94 (1H, s), 4,07 (1H, dt, J = 12,10, 4,68 Hz), 3,55 - 3,68 (3 H, m), 3,10 - 3,27 (3 H, m), 2,96 - 3,06 (4 H, m), 2,96 - 3,04 (5 H, m) ppm. EM (IEN) m/z : 610,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC analítica: TR = 5,40 min (Método A).

Ejemplo 321

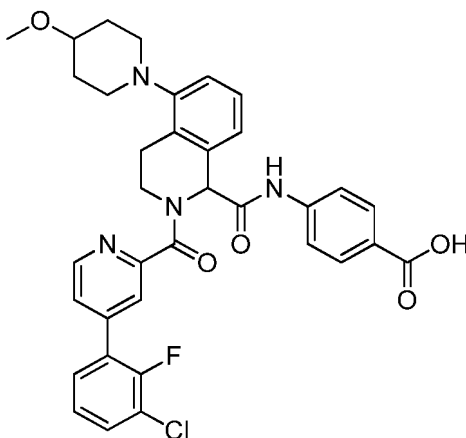
ácido 4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(5-fenilnicotinoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



Ejemplo 321. ácido 4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(5-fenilnicotinoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 309 partiendo del Intermedio 34 y utilizando ácido 5-fenilnicotínico disponible comercialmente. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H), 9,06 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,25 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,48 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,67 (ddd, $J = 12,2, 8,2, 4,1$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,32 - 3,17 (m, 4H), 3,08 - 2,86 (m, 7H) ppm. EM (IEN) m/z : 576 ($M+H$) $^+$. HPLC analítica: TR = 4,43 min (Método A).

Ejemplo 322

ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



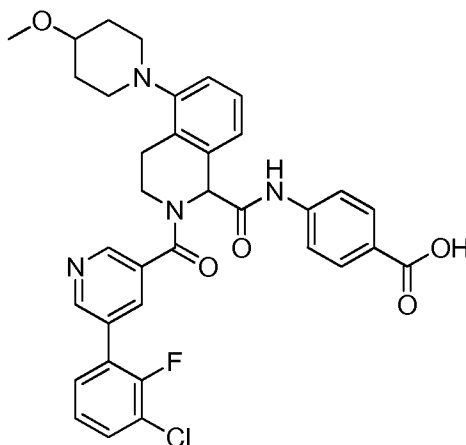
322A. 4-(2-(4-bromopicolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A una solución de ácido 4-bromopicolínico (10,11 mg, 0,050 mmol) en DCM (1 ml) y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropenilamina (0,024 ml, 0,175 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 30 min. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución preenfriada (0 °C) del Intermedio 28 (23,3 mg, 0,050 mmol) y TEA (0,035 ml, 0,250 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O, las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un residuo que se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título (25,4 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z : 649 ($M+H$) $^+$.

322B. 4-(2-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A un vial se le cargó con 322A (25,4 mg, 0,039 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (6,82 mg, 0,039 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (4,52 mg, 3,91 μ mol). El vial se purgó con argón y se añadieron dioxano (anhidro - desgasificado) (2 ml) y Na₂CO₃ (acuoso 2 M - desgasificado) (0,059 ml, 0,117 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título (9,8 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 35,8 %). EM (IEN) m/z : 699,1 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 322. ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: A 322B (9,8 mg, 0,014 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (1 ml, 12,98 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto deseado (5,09 mg, rendimiento del 39,6 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,81 - 8,75 (m, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 4H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,74 - 7,70 (m, 2H), 7,66 - 7,59 (m, 3H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 4H), 5,96 (s, 1H), 4,19 - 4,01 (m, 2H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,51 (s a, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,20 - 2,99 (m, 3H), 2,25 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,81 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 643,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,17 min (Método A).

10 Ejemplo 323

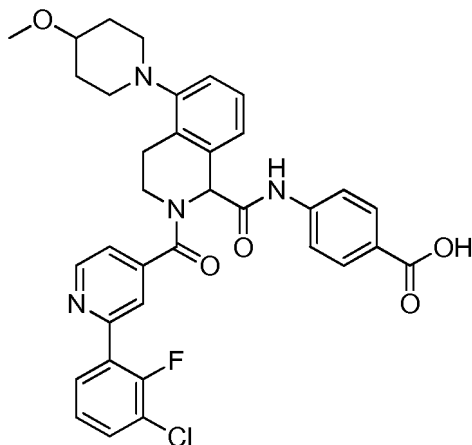
ácido 4-(2-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)nicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



Ejemplo 323. ácido 4-(2-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)nicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 322 reemplazando ácido 4-bromopicolínico con ácido 5-bromonicotínico. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 10,67 (s, 1H), 8,95 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (c, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,09 (dt, J = 12,2, 4,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,18 - 3,10 (m, 1H), 3,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,13 (s a, 2H), 1,86 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 643,2 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 8,47 min (Método A).

25 Ejemplo 324

ácido 4-(2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)isonicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA

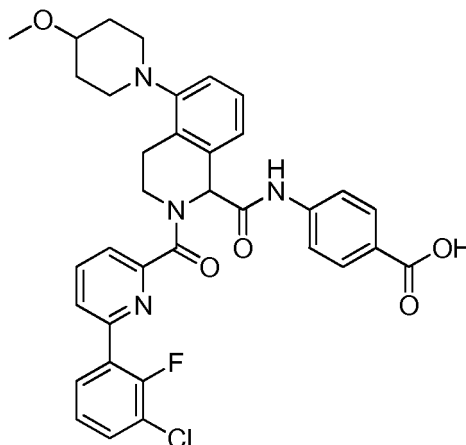


Ejemplo 324. ácido 4-(2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)isonicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar

como el Ejemplo 322 reemplazando ácido 4-bromopicolínico con ácido 2-bromoisonicotínico. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 10,68 (s, 1H), 8,87 (dd, $J = 5,0, 0,5$ Hz, 1H), 8,02 - 7,97 (m, 3H), 7,88 - 7,81 (m, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 1,9$ Hz, 2H), 7,65 - 7,61 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,03 (dt, $J = 12,3, 4,8$ Hz, 1H), 3,59 (ddd, $J = 12,5, 9,4, 3,7$ Hz, 1H), 3,53 - 3,46 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25 (dt, $J = 9,9, 5,0$ Hz, 1H), 3,11 (dt, $J = 15,8, 4,5$ Hz, 1H), 3,05 (s a, 1H), 2,96 (s a, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,85 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 643,2 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 8,90 min (Método A).

Ejemplo 325

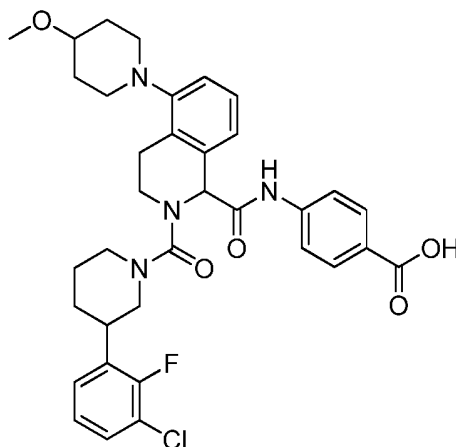
- 10 ácido 4-(2-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA



- 15 Ejemplo 325. ácido 4-(2-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 322 reemplazando ácido 4-bromopicolínico con ácido 6-bromopicolínico. RMN ^1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,11 (c, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,98 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 2H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 5H), 5,94 (s, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,15 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,86 (s a, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 643,1 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 9,21 min (Método A).

Ejemplo 326

- 25 ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



- 30 326A. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)piridina, HCl: A un vial se le cargaron 3-bromopiridina (500,1 mg, 3,17 mmol), ácido (3-cloro-2-fluorofenil)borónico (552 mg, 3,17 mmol) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (366 mg, 0,317 mmol). El vial se purgó con argón y se añadieron dioxano (12 ml) y Na_2CO_3 (2 M ac.) (4,75 ml, 9,50 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante una noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/ H_2O y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con

salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna de fase normal, se evaporaron, se recogieron en MeOH y se trataron con 265 μl (1 equiv.) de HCl (conc. ac.). El disolvente se evaporó para dar el producto deseado (681,1 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) m/z : 208,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

326B. 3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina, HCl: A un matraz de hidrogenación se le cargaron 326A (110,6 mg, 0,453 mmol) y óxido de platino (IV) (72 mg, 0,317 mmol), el vial se purgó con nitrógeno y al vial se le añadió EtOH (absoluto) (4 ml). El matraz se purgó de nuevo con nitrógeno (3 x), se evacuó y se introdujo una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)) y la reacción se agitó durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de CELITE® con la ayuda de MeOH y se evaporó hasta un residuo oscuro para el compuesto del título (111,7 mg, 0,447 mmol, rendimiento del 99 %). EM (IEN) m/z : 214,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

326C. (3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidin-1-il)(1*H*-imidazol-1-il)metanona: A una mezcla de CDI (9,91 mg, 0,061 mmol) en DCM (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de 326B (13,9 mg, 0,056 mmol) y TEA (7,75 μl , 0,056 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, las fases se separaron y el extracto acuoso dos veces más con DCM. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el producto deseado (14,7 mg, rendimiento del 85,3 %) en forma de un sólido glassine incoloro. EM (IEN) m/z : 308,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

15

326D. 1-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-3-metil-1*H*-imidazol-3-io, sal yoduro: A una solución de 326C (14,7 mg, 0,0478 mmol) en MeCN (3 ml) se le añadió MeI (13,9 μl , 0,222 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó para dar el producto deseado (18,5 mg, rendimiento del 74,0 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z : 322,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

20

326E. 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo, sal de TFA: A una mezcla de 327D (18,5 mg, 0,041 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron el Intermedio 28 (15,32 mg, 0,033 mmol) y TEA (0,023 ml, 0,165 mmol) y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase normal hasta el producto deseado (1,78 mg, rendimiento del 6,6 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z : 705,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25

30

Ejemplo 326. ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: 326E (1,78 mg, 2,173 μmol) en DCM (0,75 ml) y MeCN (0,15 ml) se añadió a TFA (0,75 ml, 9,73 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta un residuo que se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto deseado (0,90 mg, rendimiento del 51,6 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 10,34 (s a, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 2H), 7,68 (ddd, J = 8,9, 4,0, 1,5 Hz, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 2H), 7,22 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 5,38 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,83 (t, J = 14,7 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,23 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,18 - 3,13 (m, 3H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,13 - 2,00 (m, 3H), 1,93 - 1,69 (m, 8H) ppm. EM (IEN) m/z : 649,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC analítica: TR = 9,75 min (Método A).

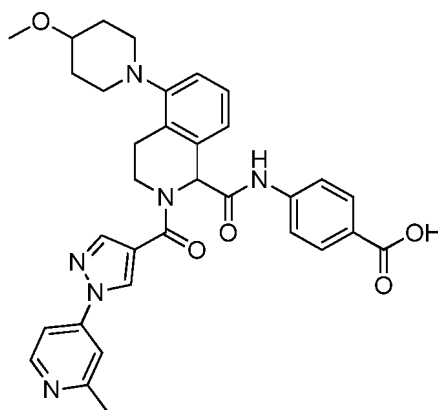
35

40

Ejemplo 327

ácido 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

45



50

327A. 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1*H*-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A un vial de presión tapado con un septo se le cargaron ácido 1*H*-pirazol-4-carboxílico (148 mg,

1,320 mmol), el Intermedio 4 (322,5 mg, 1,320 mmol) y 4-isocianobenzoato de *terc*-butilo (268 mg, 1,320 mmol) seguido de MeOH (2,6 ml). El vial se cerró herméticamente y los contenidos se calentaron a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar el compuesto del título (392,0 mg, rendimiento del 53,1 %) en forma de un sólido de color pajizo. EM (IEN) m/z : 560,0 (M+H)⁺.

327B. 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo, TFA: A 327A (26,4 mg, 0,047 mmol), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (12,92 mg, 0,094 mmol) y Cu(OAc)₂ (12,85 mg, 0,071 mmol) se le añadió una mezcla de piridina (7,63 µl, 0,094 mmol) en DMF (500 µl) y la reacción se agitó en el aire. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto deseado (27,6 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un sólido. EM (IEN) m/z : 651,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 327. ácido 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA. A 327B (27,6 mg, 0,036 mmol) en DCM (0,75 ml) y MeCN (0,15 ml) se le añadió TFA (0,75 ml, 9,73 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta un residuo y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto deseado (1,62 mg, 2,286 µmol, rendimiento del 6,33 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 10,54 - 10,49 (m, 1H), 9,08 - 9,03 (m, 1H), 8,75 - 8,65 (m, 1H), 8,33 - 8,27 (m, 2H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 8,01 - 7,94 (m, 2H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,36 - 7,24 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,47 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 3H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 1,82 - 1,65 (m, 2H) ppm. EM (IEN) m/z : 595,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 0,69 min (Método E).

Los Ejemplos en la Tabla 14 se prepararon (formato de biblioteca) de una manera similar al Ejemplo 327 utilizando el ácido borónico apropiado seguido por desprotección de TFA de *t*-butil éster, y la purificación por HPLC prep. de fase inversa.

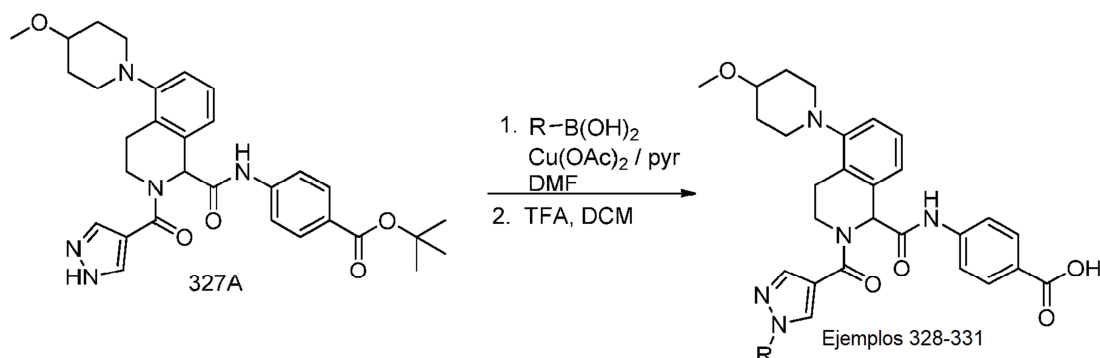
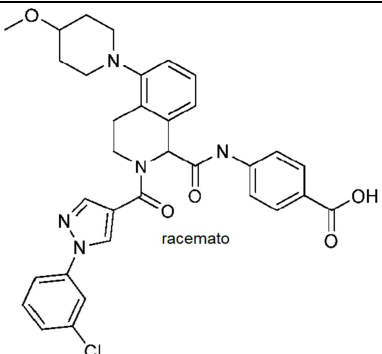
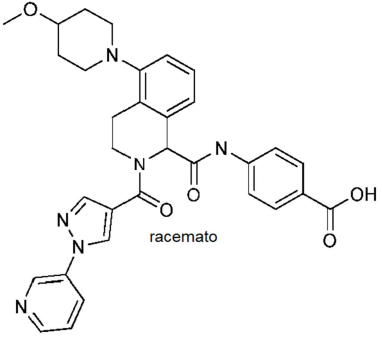
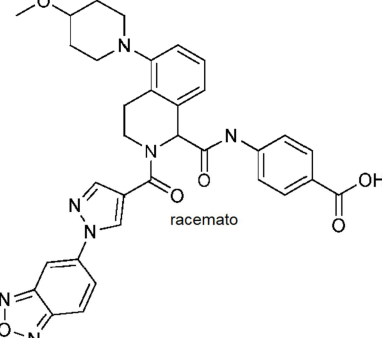


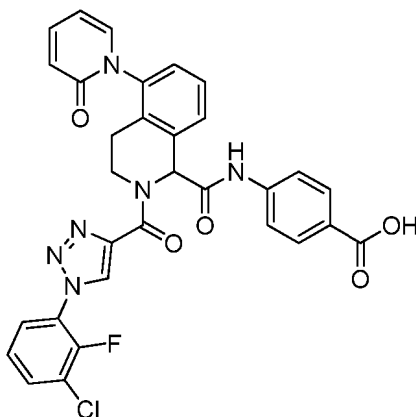
Tabla 14

Ejemplo	Estructura	Nombre	CLEM (M+H) ⁺	HPLC TR (min)
328	racemato	ácido 4-(2-(1-(5-cloropiridin-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	615,33	2,26 Método D

329		ácido 4-(2-(1-(3'-clorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA	614,25	2,57 Método D
330		ácido 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal 2 TFA	581,24	1,97 Método D
331		ácido 4-(2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico	622,23	2,39 Método D

Ejemplo 332

5 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



10 332A. ácido 1-((4-(terc-butoxicarbonil)fenil)carbamoil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)borónico: A un vial se le cargaron el Intermedio 24 (27,7 mg, 0,042 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (12,89 mg, 0,051 mmol), acetato potásico (12,45 mg, 0,127 mmol) y PdCl2(dppf) (3,09 mg, 4,23 μmol). El vial se tapó con un septo, el vial se purgó con Ar y se añadió dioxano (1,5 ml)

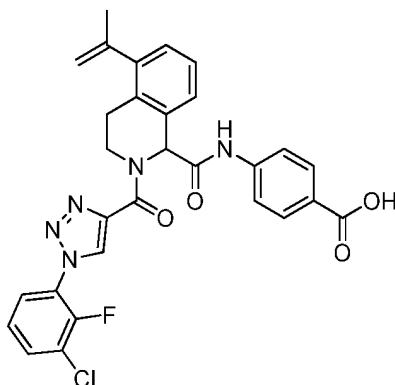
seguido de calentamiento en Ar a 85 °C. La reacción se interrumpió con H₂O, se añadió EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un residuo y se purificaron por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto deseado ((2,5 mg, 4,0 μmol). EM (IEN) *m/z*: 619,8 (M+H)⁺.

332B. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A 332A (2,5 mg, 4,0 μmol) en DMF-d₇ (0,75 ml) se le añadió piridin-2(1*H*)-ona (0,38 mg, 4,0 μmol) seguido de una solución de piridina (0,65 μl, 8,1 μmol) en DCM (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 5 min, después se añadió Cu(OAc)₂ (1,1 mg, 6,1 μmol) y la reacción se agitó en el aire durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el producto deseado en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 668,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 332. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: A 332B en DCM (anhidro) (0,75 ml) y MeCN (anhidro) (0,15 ml) se le añadió TFA (0,75 ml, 9,73 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado (0,21 mg, 0,308 μmol) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 8,89 (s, 1H), 8,13 (s a, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 19,5 Hz, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 3H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,13 - 2,96 (m, 2H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 612,8 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 9,75 min (Método A).

Ejemplo 333

ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico



333A. 2-(Isoquinolin-5-il)propan-2-ol: A una solución de 5-bromoisquinolina (980,5 mg, 4,71 mmol) en THF (18 ml) en nitrógeno y enfriada a -78 °C se le añadió gota a gota *n*-BuLi (1,6 M en hexanos) (3,09 ml, 4,95 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, después se añadió una solución de acetona (0,381 ml, 5,18 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se dejó calentar a 0 °C. La reacción se interrumpió con 5 ml de NH₄Cl saturado y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la acosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un residuo que se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar 333A (497,2 mg, rendimiento del 56,3 %). EM (IEN) *m/z*: 188,2 (M+H)⁺.

333B. 2-(1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-il)propan-2-ol: A un matraz de hidrogenación de 50 ml se le cargaron 333A (277,4 mg, 1,482 mmol) y óxido de platino (IV) (33,6 mg, 0,148 mmol), el matraz se purgó con nitrógeno y al matraz se le añadió EtOH (absoluto) (15 ml). El matraz se purgó de nuevo con nitrógeno (3 x), se evacuó y se introdujo una atmósfera de hidrógeno (0,38 MPa (55 psi)) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se filtró a través de CELITE® con la ayuda de MeOH y se evaporó para dar 333B (292,2 mg, 1,375 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) *m/z*: 192,2 (M+H)⁺.

333C. 2-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)propan-2-ol: A 333B (292,2 mg, 1,528 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió MnO₂ (2391 mg, 27,5 mmol) en porciones y la mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado con 1,5 cm de un lecho de CELITE® con la ayuda de DCM y se evaporó para dar 333C (217,7 mg, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 190,1 (M+H)⁺.

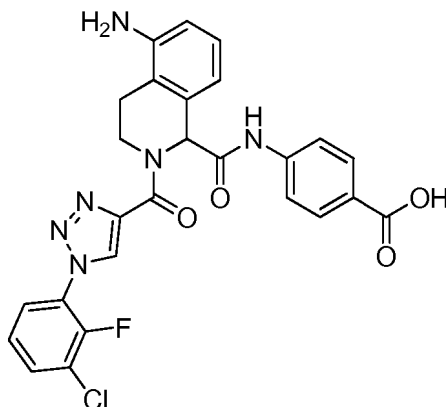
333D. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-hidroxipropan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A un vial de presión tapado con un septo se le cargaron ácido 1-(3-cloro-2-

fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (40,3 mg, 0,167 mmol), 334C (31,6 mg, 0,167 mmol) y 4-isocianobenzoato de *tert*-butilo (33,9 mg, 0,167 mmol) al que se le añadió MeOH (334 µl). El vial se cerró herméticamente y los contenidos se calentaron a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna de fase normal hasta el 333D (56,3 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 53,2 %) en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) *m/z*: 634,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 333. ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico: A 333D (3,5 mg, 5,52 µmol) en DCM (0,75 ml) y MeCN (0,15 ml) se les añadió TFA (0,75 ml, 9,73 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 333 (2,57 mg, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 10,57 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02 - 7,95 (m, 2H), 7,91 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 3H), 7,56 - 7,41 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,65 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 12,8, 9,2, 3,9 Hz, 1H), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 2,10 (s, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 559,9 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 13,12 min (Método A).

Ejemplo 334

ácido 4-(5-amino-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



334A. 1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-5-amina: Se hidrogenó isoquinolin-5-amina (1,4 g, 9,71 mmol) en presencia de PtO₂ en EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 335A. EM (IEN) *m/z*: 149,0 (M+H)⁺.

334B. 5-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo: 334A se disolvió en dioxano (20 ml) y se añadieron NaOH 1 M (12,62 ml, 12,62 mmol) y BoC₂O (2,26 ml, 9,71 mmol). El disolvente orgánico se evaporó y el acuoso restante se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el 334B (2,4 g) en forma de un sólido de color rosa claro. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,04 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,70 - 6,52 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,54 - 1,45 (m, 9H) ppm.

334C. 5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución a 0 °C del 334B (1 g, 4,03 mmol) en DCM (25 ml) se le añadieron TEA (0,842 ml, 6,04 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,569 ml, 4,03 mmol). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar el 334C (1,27 g). RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,75 (s a, 1H), 7,59 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,71 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 244,9 (M+H-Boc)⁺.

334D. N-(3,4-Dihidroisoquinolin-5-il)-2,2,2-trifluoroacetamida: 334C (1,27 g) se combinó con agua (10 ml) y 2,2,2-trifluoroetanol (1,5 ml) y se calentó en un microondas a 150 °C durante 20 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se combinó con diclorometano y se añadió MnO₂ (6,30 g, 72,5 mmol). La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® para dar 334D (0,83 g) en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 243,0 (M+H)⁺.

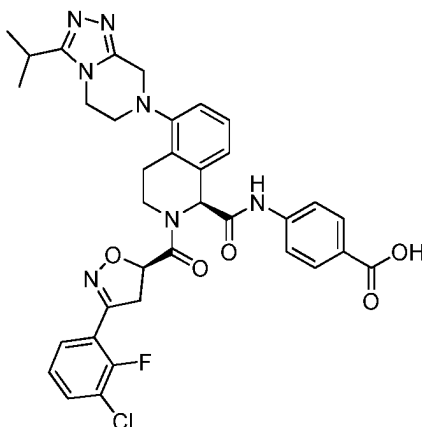
334E. 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2,2,2-trifluoroacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: En un vial se combinaron ácido 1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico (359 mg, 1,48 mmol), 334D (0,36 g, 1,486 mmol) y 4-isocianobenzoato de *tert*-butilo (0,302 g, 1,486 mmol) en MeOH (2,4 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el 334E (62,9 mg). EM (IEN) *m/z*: 686,9 (M+H)⁺.

334F. 4-(5-amino-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: A una solución de 334E (62,9 mg, 0,092 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió NaBH₄ (17,32 mg, 0,458 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió NaBH₄ adicional (17,32 mg, 0,458 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h después de lo cual la reacción se interrumpió en NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron hasta un residuo que se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar 334F (28,9 mg, rendimiento del 53,4 %) en forma de un sólido. EM (IEN) *m/z*: 591,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 334. ácido 4-(5-amino-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: A 334F (3,86 mg, 6,53 μmol) en DCM (0,75 ml) y MeCN (0,15 ml) se les añadió TFA (0,75 ml, 9,73 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida para producir un residuo que se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 334 (2,28 mg, rendimiento del 51,1 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 10,60 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,50 - 7,29 (m, 3H), 7,19 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,23 - 2,97 (m, 3H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 535,0 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,33 min (Método A).

Ejemplo 336

ácido 4-((*S*)-2-((*R*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



336A. 5-(3-Isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)isoquinolina: Se añadieron 5-bromoisoquinolina (5,2 g, 24,99 mmol) y 3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazina (4,99 g, 30,0 mmol) en porciones iguales que contenían tolueno (15 ml) y se desgasificaron con argón durante 30 minutos. Se añadieron *tert*-butoxido sódico (4,80 g, 50,0 mmol), BINAP (0,467 g, 0,750 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,229 g, 0,250 mmol), las reacciones se cerraron herméticamente y se calentaron a 90 °C durante 3 días. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml)/agua (100 ml) y se filtró. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar 336A (4,65 g, rendimiento del 63,4 %) en forma de una espuma de oliva. EM (IEN) *m/z*: 294 (M+H)⁺.

336B. 5-(3-Isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Se añadieron 1A (5,92 g, 20,18 mmol) y óxido de platino (10 % mmol carga catalizador) a EtOH (200 ml) y se sometió a una atmósfera de hidrógeno (0,39 MPa (55 psi)) durante una noche. La suspensión se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró. Rendimiento cuantitativo asumido. Se llevó a la siguiente reacción como estaba. EM (IEN) *m/z*: 298 (M+H)⁺.

336C. 5-(3-Isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadió dióxido de manganeso (10,52 g, 121 mmol) a una solución en agitación del 336B (2,0 g, 6,72 mmol) en DCM (75 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de CELITE® y el filtrado se concentró para dar el 336C (1,54 g, 5,21 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de una espuma de color castaño. Se llevó a la siguiente reacción como estaba. EM (IEN) *m/z*: 296 (M+H)⁺.

336D. 4-(2-((*R*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: Se añadieron 336C (1,90 g, 6,43 mmol), 4-isocianobenzoato de *tert*-butilo (1,31 g, 6,43 mmol) y ácido (*R*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-

dihidroisoxazol-5-carboxílico (1,57 g, 6,43 mmol) a MeOH (12,86 ml) y se calentó a 55 °C durante 3 días. Después de la evaporación del exceso de MeOH, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase normal para dar el 336D (3,33 g, 4,49 mmol, rendimiento del 69,7 %) como una mezcla diastereomérica. EM (IEN) m/z : 742 (M+H)⁺.

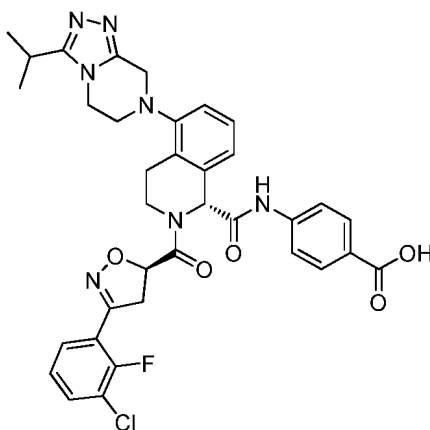
336E. 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: El compuesto se aisló por separación quiral del 336D como el diastereómero que eluyó antes usando CHIRALPAK® IB, DI 30 x 250 mm, 5 µm eluyendo con etanol-isopropanol al 45 %/CO₂ al 55 % a 85 ml/min, 13,5 MPa (135 Bar), 40 °C. EM (IEN) m/z : 742 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,52 min (Método B).

336F. 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *terc*-butilo: El compuesto se aisló por separación quiral del 336D como el diastereómero que eluyó más tarde usando CHIRALPAK® IB, DI 30 x 250 mm, 5 µm eluyendo con etanol-isopropanol al 45 %/CO₂ al 55 % a 85 ml/min, 13,5 MPa (135 Bar), 40 °C. Este diastereómero eluyó antes por HPLC analítica de fase inversa con respecto a su diastereómero opuesto. EM (IEN) m/z : 742 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 7,31 min (Método B).

Ejemplo 336. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Se trató 336F (1,0 g, 1,347 mmol) con TFA al 50 %/DCM y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se purificó por cromatografía de fase inversa, y las fracciones del producto se liofilizaron para dar el Ejemplo 336 (560 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (s, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,69 - 7,62 (m, 4H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,68 (dd, J = 11,6; 7,6 Hz, 1H), 4,30 (s a, 2H), 4,17 (dd, J = 12,1; 5,5 Hz, 3H), 3,82 (dd, J = 16,0; 7,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 2H), 3,40 - 3,13 (m, 4H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H) ppm. EM (IEN) m/z : 686,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,036 min (Método B).

Ejemplo 337

ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

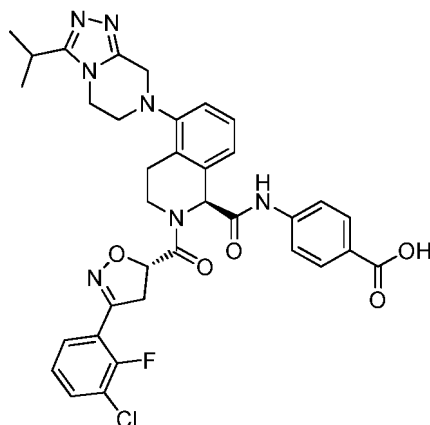


Ejemplo 337. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 336 a partir del 336E en lugar del 336F. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,78 (s a, 1H), 10,89 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 - 7,70 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 11,3; 7,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,46 (s a, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 3H), 3,91 (dd, J = 16,1; 7,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 2H), 3,43 - 3,29 (m, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). EM (IEN) m/z : 686,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 6,17 min (Método B).

Ejemplo 338

ácido 4-((S)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

5



338A. 4-(5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: Se añadieron 337C (0,50 g, 1,69 mmol), 4-isocianobenzoato de *tert*-butilo (0,344 g, 1,69 mmol), TFA (0,193 g, 1,69 mmol) y MeOH (3,39 ml) a un vial de presión pequeño. El vial se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía de fase normal (0,511 g, rendimiento del 49,3 %) para dar 338A en forma de una espuma de color pardo. EM (IEN) *m/z*: 613,4 (M+H)⁺.

10

338B. 4-(5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo, sal de TFA: Se disolvió 338A (0,500 g, 0,816 mmol) en MeOH (10 ml)/DCM (3 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (0,175 g, 4,90 mmol). Después de 2 horas, la reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó en una solución 1,5 M de K₂HPO₄, salmuera y se secó sobre sulfato sódico durante una noche. La solución se filtró, se concentró, y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar 338B en forma de un aceite incoloro transparente (300 mg, 42,8 %). EM (IEN) *m/z*: 517,3 (M+H)⁺.

15

20

338C. 4-((S)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: Se añadió T3P (0,185 g, 0,290 mmol) a una solución de 338B (0,100 g, 0,194 mmol), ácido (S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico (0,052 g, 0,213 mmol) y DIPEA (0,101 ml, 0,581 mmol) en EtOAc (5 ml). Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. de fase inversa. El producto deseado se aisló como el diastereómero que eluyó antes (11,4 mg, 15,9 %) después de la concentración en un SPEEDVAC® durante una noche. EM (IEN) *m/z*: 742 (M+H)⁺.

25

338D. 4-((R)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de *tert*-butilo: El compuesto se aisló como el diastereómero que eluyó más tarde (13,4 mg, 18,7 %) después de la etapa de purificación del 338C. EM (IEN) *m/z*: 742 (M+H)⁺.

30

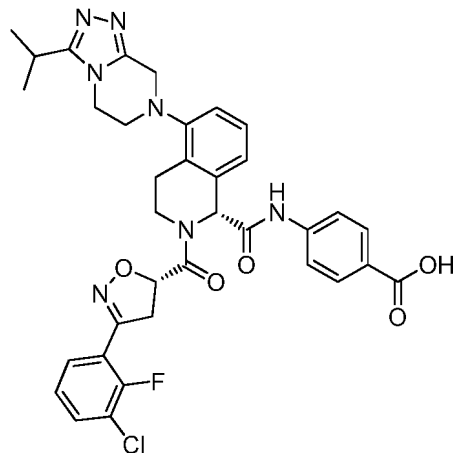
Ejemplo 338. ácido 4-((S)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: Se trató 338C (0,0103 g, 10,62 μmol) con TFA al 50 %/DCM. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró, y se purificó por HPLC prep. de fase inversa para dar el Ejemplo 338 (7,3 mg, 75 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 7,93 - 7,87 (m, 2H), 7,80 - 7,69 (m, 4H), 7,43 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,82 - 5,73 (m, 2H), 4,29 - 4,18 (m, 3H), 3,71 (d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 3,24 - 3,09 (m, 5H), 1,35 (dd, *J* = 6,9, 1,7 Hz, 6H) ppm. EM (IEN) *m/z*: 686,1 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 1,37 min (Método C).

35

40

Ejemplo 339

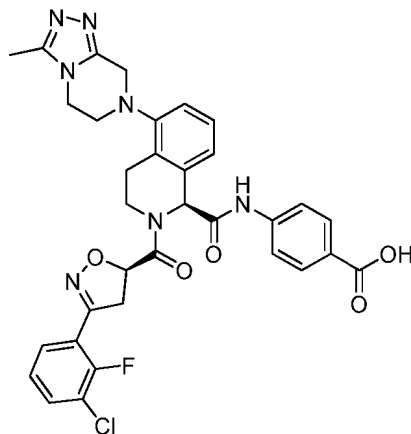
ácido 4-((R)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA



Ejemplo 339. ácido 4-((R)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 338 a partir del 338D en lugar de 338C. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,89 - 10,85 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,89 - 5,85 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 4H), 3,95 - 3,84 (m, 3H), 3,79 - 3,70 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 1,36 - 1,26 (m, 6H) ppm. EM (IEN) m/z : 686,1 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 1,38 min (Método C).

Ejemplo 340

ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

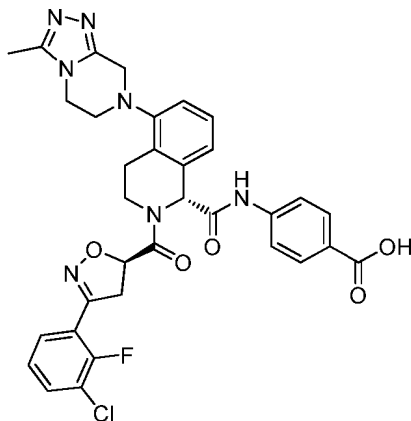


Ejemplo 340. ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 336 reemplazando 3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina con 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina durante la etapa de reacción de Buchwald. El compuesto se aisló como el isómero que eluyó antes durante la HPLC prep. de fase inversa. EM (IEN) m/z : 659 (M+H) $^+$. HPLC analítica: TR = 5,69 min (Método B).

Ejemplo 341

ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal TFA

5



Ejemplo 341. ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico, sal de TFA: El compuesto del título se preparó de una manera similar como el Ejemplo 336 reemplazando 3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina con 3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina durante la etapa de reacción de Buchwald. El compuesto se aisló como el isómero que eluyó más tarde durante la HPLC prep. de fase inversa. EM (IEN) *m/z*: 659 (M+H)⁺. HPLC analítica: TR = 5,85 min (Método B).

10

Chemical structure (I) is a pyrimidine derivative. The pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a carbonyl group (C=O) and an amino group (NH-R³). The 4-position is substituted with a group C. The 6-position is substituted with a group B, which is further substituted with a group A. The 5-position is substituted with a group Q, which is further substituted with a group (R⁴)₁₋₄.

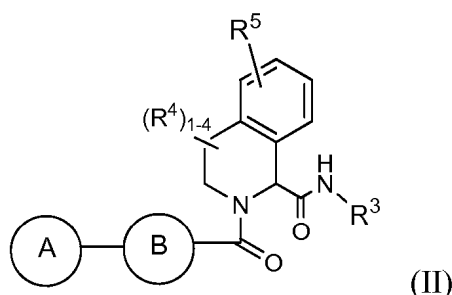
R^d ;

R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, -OH, alquilo C_{1-4} , NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-8} opcionalmente sustituido con OH, y -NHCO(alquilo C_{1-4}), y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en:

N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p;

R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF₃, NH_2 , NO_2 , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, CO(alquilo C_{1-4}), CO(haloalquilo C_{1-4}), CO₂(alquilo C_{1-4}), CONH₂, -CONH(alquilo C_{1-4}), -CON(alquilo C_{1-4})₂, -NHCO₂(alquilo C_{1-4}), -(CH₂)_n-cicloalquilo C_{3-6} , -(CH₂)_n-fenilo, y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros; n se selecciona independientemente entre 0, 1, 2, 3 y 4; y p se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

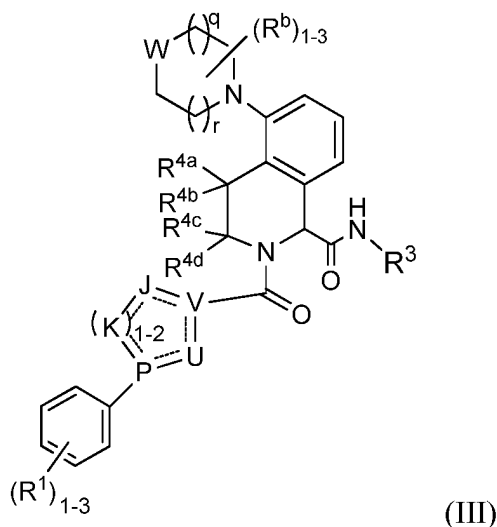
el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en: arilo y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 R^1 ;

el anillo B es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NH, S(O)_p, y O y opcionalmente sustituido con 1-3 R^2 ;

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^b , alquienilo C_{2-4} sustituido con 1-2 R^b , OH, CN, NH_2 , alcoxi C_{1-4} , -O-alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), -NR⁹COalquilo C_{1-4} , -NR⁹CO₂alquilo C_{1-4} , -NR⁹CONH(alquilo C_{1-4}), -NR⁹CONR⁹-alquilen C_{1-4} -CO₂alquilo C_{1-4} , -NR⁹-alquilen C_{1-4} -OH, R^8 , NR⁹ R^8 , -OR⁸ y -CONR⁹ R^8 ; y

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C_{3-6} y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NR^a, O y S(O)_p; en donde dichos carbociclo o heterociclo están sustituidos con 1-3 R^b .

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene fórmula (III):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

---- es un enlace opcional;

W se selecciona entre el grupo que consiste en CR^bR^b , N, NR^a , O y S(O)_p ;

J, K, P, U y V cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

N , NH , O, S(O)_p , CR^2 y CR^2R^2 ;

R^2 se selecciona de H, =O, OH, NH_2 , CF_3 , halo y alquilo C_{1-4} ;

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C_{1-4} ;

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^d , $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, CH_2CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}_2$ y R^c ;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH}-\text{alquilen } \text{C}_{1-4}-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, R^c , COR^c , CO_2R^c , y CONHR^c ;

opcionalmente, R^b y R^b junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre NR^a , O y S(O)_p ; en donde dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con =O;

o R^a y R^b juntos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)_p , y sustituido con 1-3 R^e ;

R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, O y S(O)_p ; en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d ;

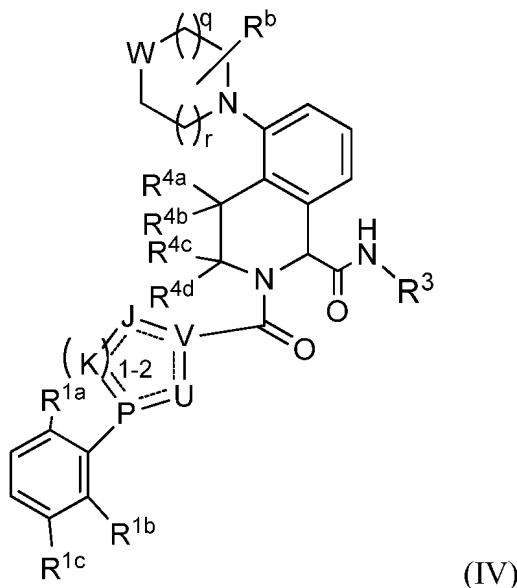
R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, halo, -OH, alquilo C_{1-4} , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, alcoxi C_{1-4} y $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, O y S(O)_p ;

R^e se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, CONH_2 , $-\text{CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros;

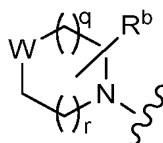
q, se selecciona entre 0, 1 y 2; y

r, se selecciona entre 0, 1 y 2.

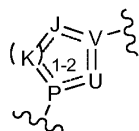
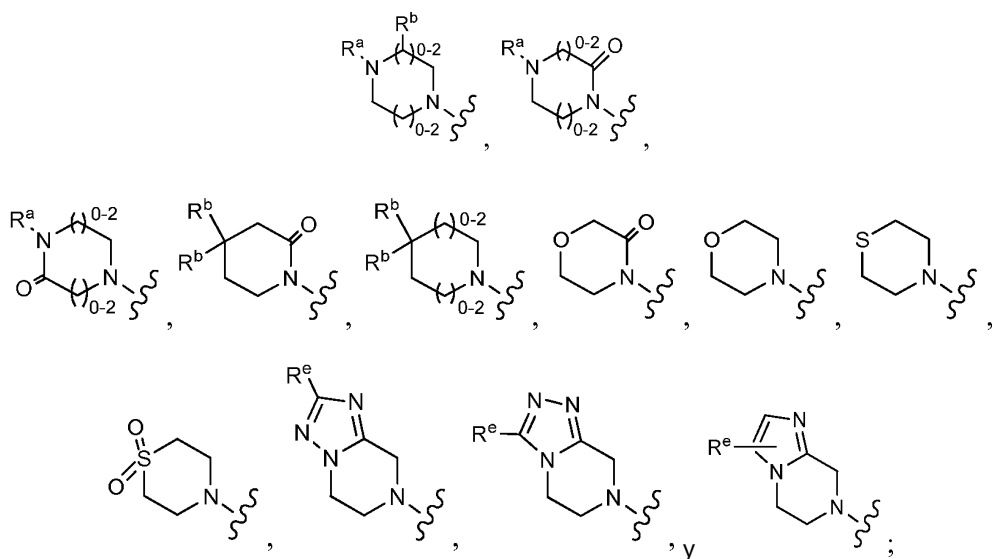
4. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene fórmula (IV):



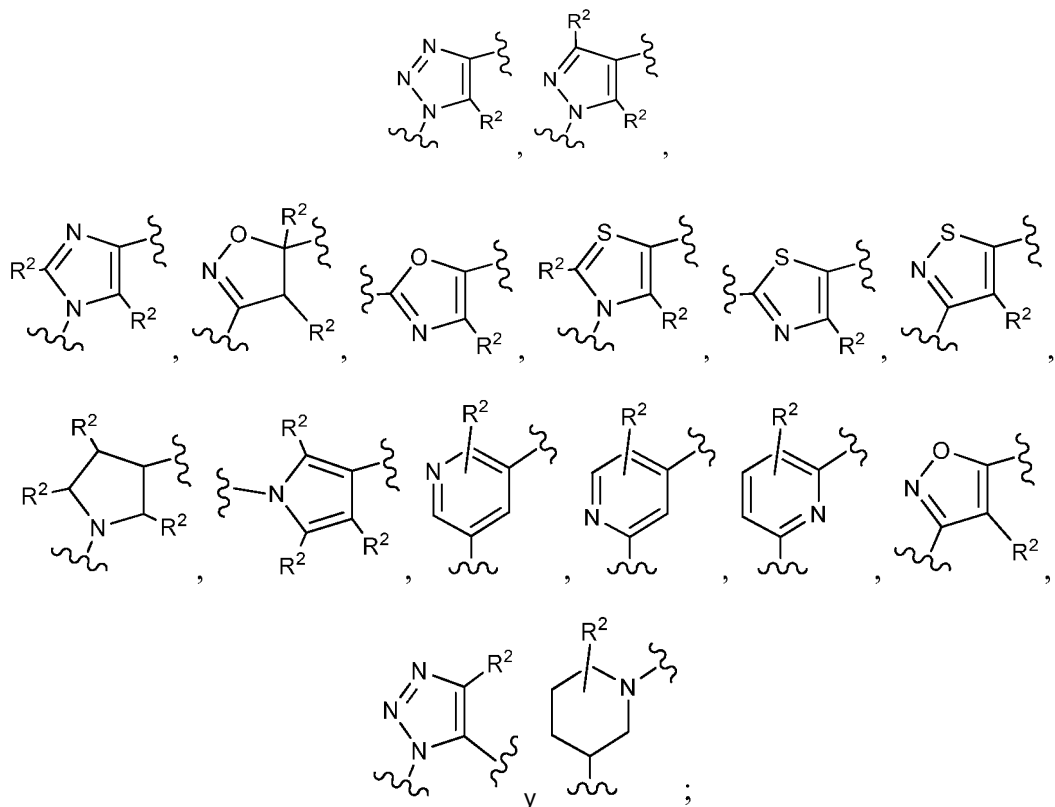
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



se selecciona entre el grupo que consiste en:



se selecciona entre el grupo que consiste en:



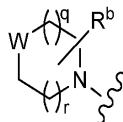
R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$ y $-COOH$;
 R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;
 R^{1c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo y metoxi;
 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , quinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , tetrahydroquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , isoquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , indolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} y biciclo[2,2,2]octano sustituido con 1-2

20

25

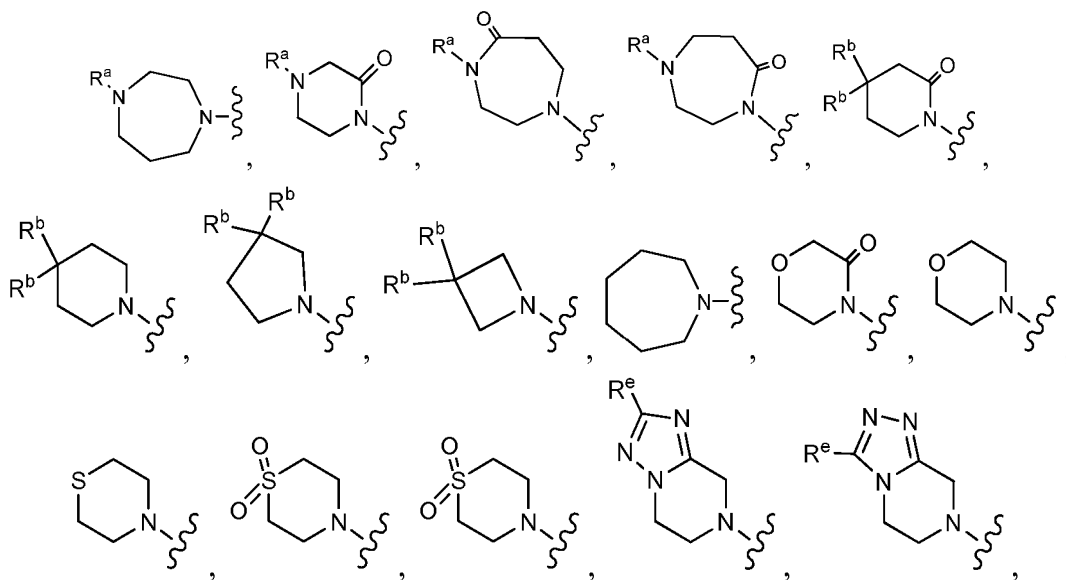
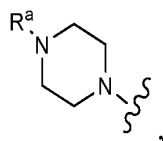
R^{3a} , y R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y Me.

5. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:



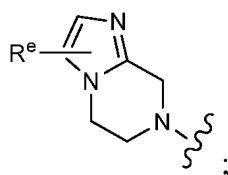
se selecciona entre el grupo que consiste en:

10



15

y

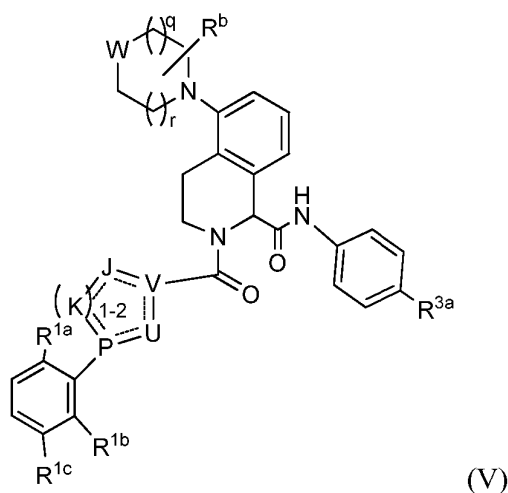


20

R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: $-CO_2H$ y $-CO_2$ (alquilo C_{1-4});
 R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , OH, CN, NH_2 , $-N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, alcoxi C_{1-4} , $-OCO$ -alquilo C_{1-4} , $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$, $-CONR^9$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, R^8 , $-OR^8$, $-COR^8$ y $-CO_2R^8$; y
 opcionalmente, R^b y R^b junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre NR^a , O y $S(O)_p$; en donde dicho heterociclo está sin sustituir o sustituido con =O; y
 R^e se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , NH_2 , NO_2 , N (alquilo C_{1-4}) $_2$, CO (alquilo C_{1-4}), CO (haloalquilo C_{1-4}), CO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-4}), $-CON$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-NHCO_2$ (alquilo C_{1-4}), $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros.

30

6. El compuesto de la reivindicación 3 que tiene fórmula (V):



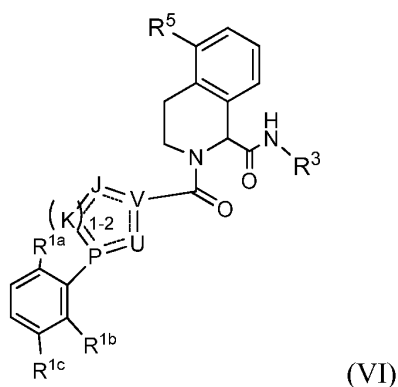
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

- 5 ---- es un enlace opcional;
 R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, CHF_2 y CF_3 ;
 R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F y Cl;
 R^{1c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y Cl;
 R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: CO_2H , CO_2Me , $-\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CO}_2(i\text{-Pr})$, $-\text{CO}_2(t\text{-Bu})$, $-\text{CO}_2(n\text{-Bu})$ y $-\text{CO}_2(i\text{-Bu})$;
 10 q es 1 o 2; y
 r es 1 o 2.

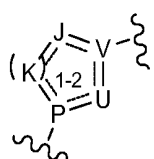
7. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

- R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1-2 R^{3a} y heterociclo sustituido con 1-2 R^{3a} ;
 R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: $-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$;
 20 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, R^8 , $-\text{OR}^8$, COR^8 , $-\text{CONHR}^8$ y NHCONHR^8 ;
 R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$ y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR}^a, \text{O y S(O)}_p$; en donde dichos cicloalquilo, fenilo y heterociclo están sustituidos con 1-3 R^b ;
 R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} , $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, COCF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, alquilen $\text{C}_{1-4}\text{-CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, R^c y CO_2R^c ;
 25 R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=\text{O}$, halo, CN, OH, NO_2 , alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^d , alcoxi C_{1-4} , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $\text{CO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}(\text{haloalquilo } \text{C}_{1-4})$, $\text{CO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CONH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-CON}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-O}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{CONH-alquilen } \text{C}_{1-4}\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})_2$, $-\text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{NHCO}_2(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_{1-4})$, R^c , COR^c , CO_2R^c , $-\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{alquil } \text{C}_{1-4})R^c$, NHCONHR^c y CONHR^c ; y
 30 R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo } \text{C}_{3-6}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$, y $-(\text{CH}_2)_n\text{-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, O y S(O)}_p$; en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d .

- 35 8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la Fórmula (VI):

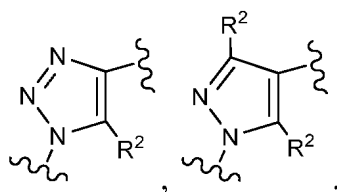


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

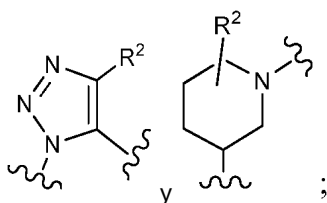
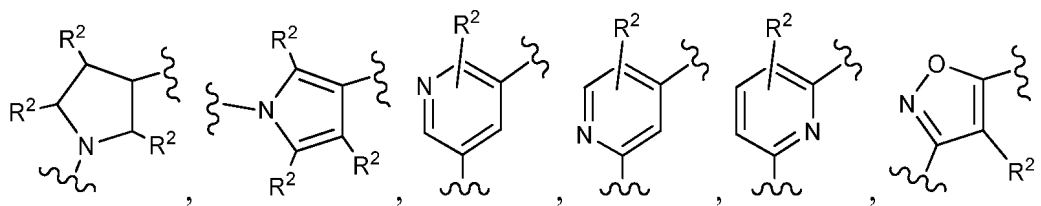
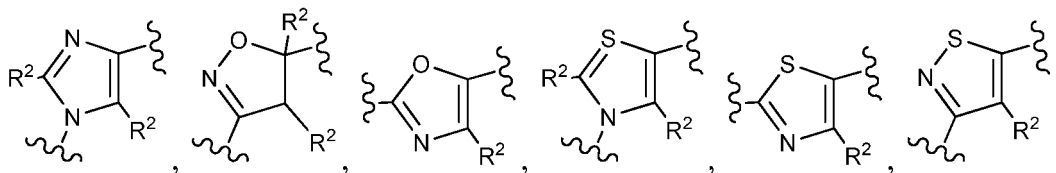


5

se selecciona entre el grupo que consiste en:



10



15

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, CN, OH, alcoxi C_{1-4} , $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CO$ (alquilo C_{1-4}), $-CONH_2$ y $-COOH$;

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y halo;

R^{1c} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-2} y metoxi;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=O$, OH, NH_2 , CF_3 , halo y alquilo C_{1-4} ;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} , piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} , quinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , tetrahydroquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} , isoquinolinilo sustituido con 1-2 R^{3a} ,

indolinilo sustituido con 1-2 R^{3a}, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1-2 R^{3a} y biciclo[2,2,2]octano sustituido con 1-2 R^{3a}; y
R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁₋₄).

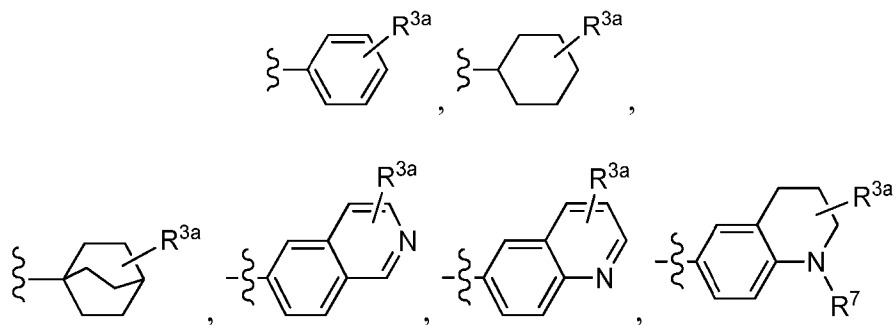
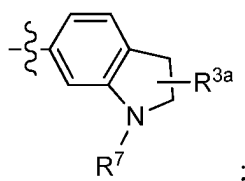
- 5 9. El compuesto de la reivindicación 8 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

R^{1a} se selecciona entre el grupo que consiste en: H, F, CF₃ y CO(alquilo C₁₋₄);

R^{1b} se selecciona entre el grupo que consiste en: H y F;

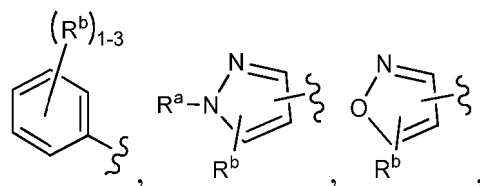
 R^{1c} es Cl;

R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

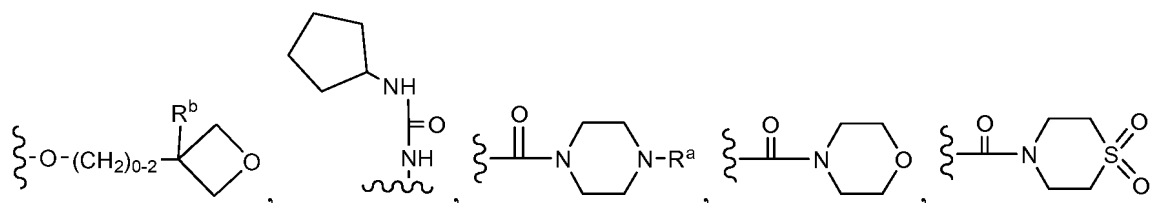
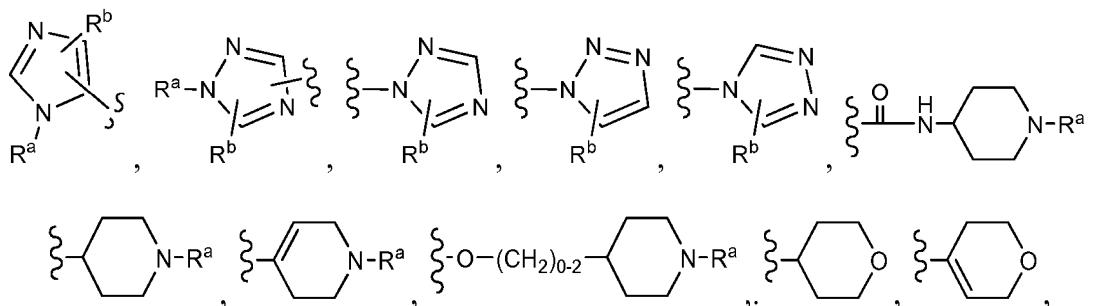
 y 

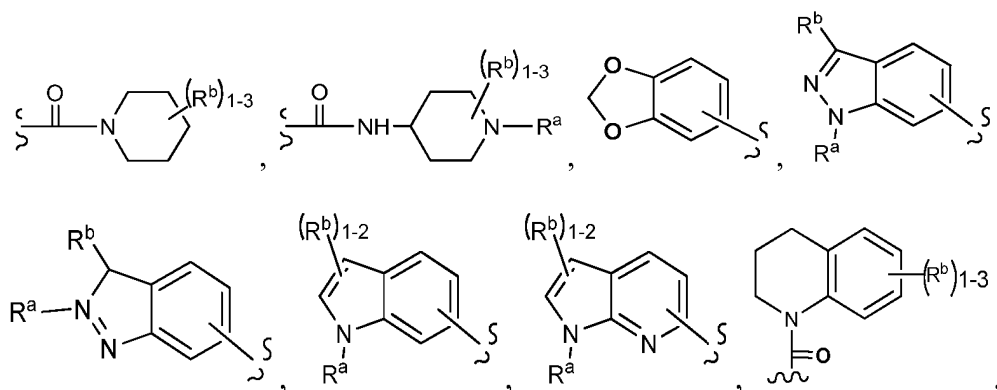
R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: -CO₂H, -CO₂Me, -CO₂Et y -CO₂(t-butilo);

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en:

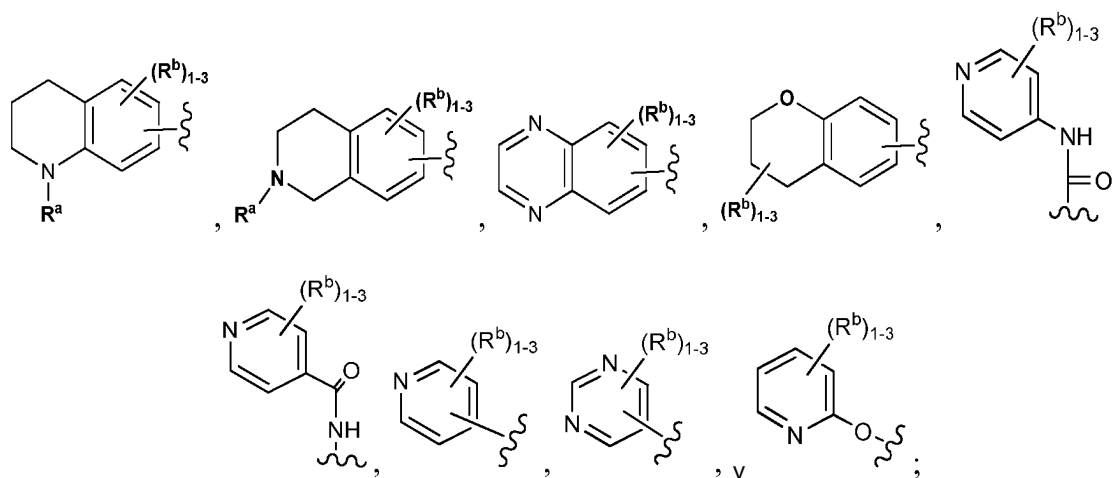


25





5



- 10 R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, Et, $-(CH_2)_3OH$, $COCF_3$, COMe, CO_2Me , CO_2Et , $CO_2(t-butilo)$, $-CONH(CH_2)_2CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, R^c y CO_2R^c ;
 R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Me, Et, Cl, OMe, OCF_3 , NO_2 , NH_2 , $N(Me)_2$, CO_2Me , CO_2Et , $CONH_2$, $-CONH(alquilo\ C_{1-4})$, $-CON(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-CONH(CH_2)_{1-2}O(alquilo\ C_{1-4})$, $-CONH(CH_2)_{1-2}N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-NHCO_2(alquilo\ C_{1-4})$, R^c , COR^c , $CONHR^c$; y
15 R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d .

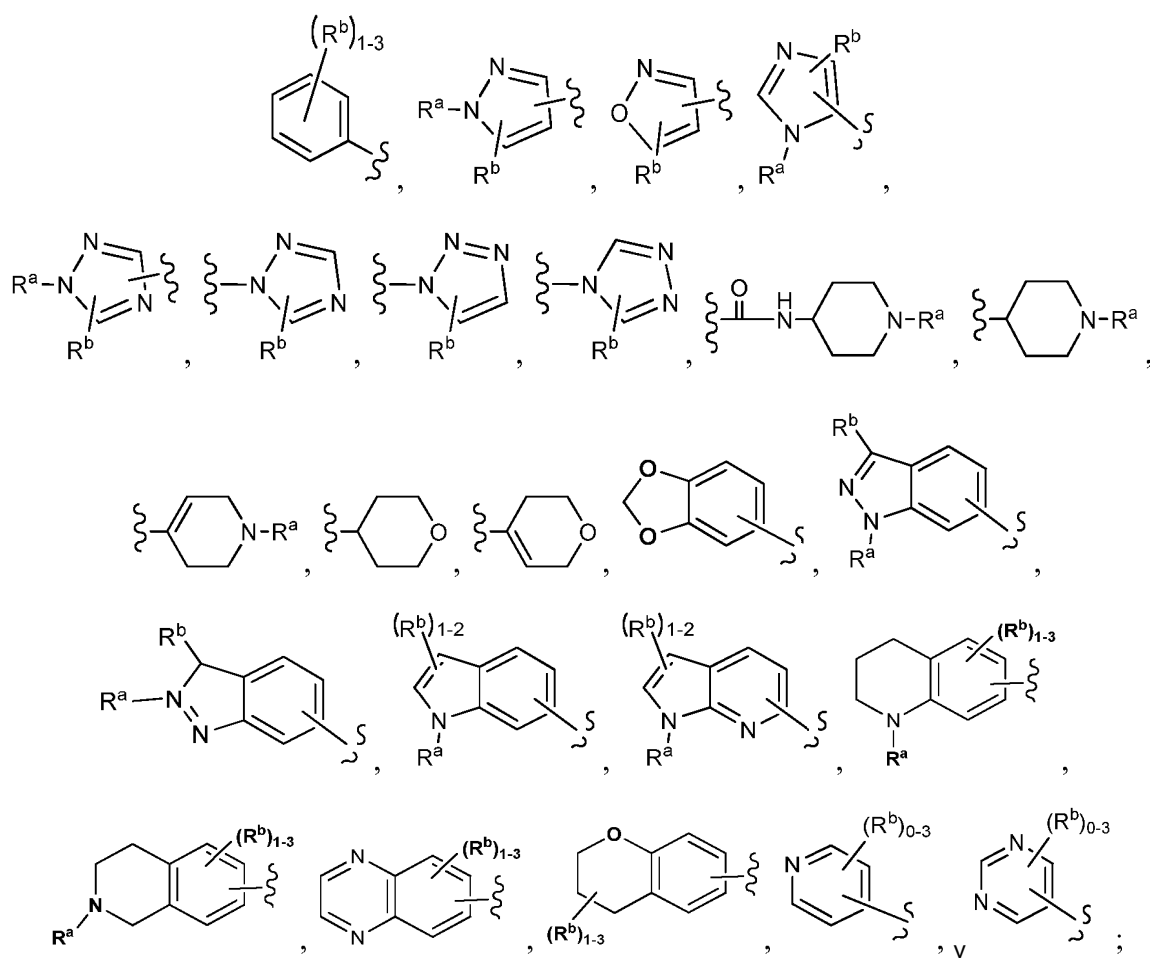
10. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

- 20 R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en: fenilo sustituido con 1-2 R^{3a} y piridilo sustituido con 1-2 R^{3a} ;
 R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^b , alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-2 R^b , $-OH$, CN , $-NH_2$, $-N(alquilo\ C_{1-4})_2$, $-NH_2$ -alquilen C_{1-4} -OH, $-O$ -alquilen C_{1-4} -O(alquilo C_{1-4}), $-O$ -alquilen C_{1-4} -N(alquilo $C_{1-4})_2$, $-NHCO(alquilo\ C_{1-4})$, $-NHSO_2(alquilo\ C_{1-4})$;
25 R^{3a} es $-CO_2H$;
 R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: NH_2 , $CONH_2$, $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, R^c , y COR^c ; y
 R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros, en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d .

- 30 11. El compuesto de la reivindicación 2 o un estereoisómero, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-4} sustituido con 1-2 R^b , alquenilo C_{2-4} sustituido con 1-2 R^b , $-N(Me)_2$, $-O(CH_2)_2N(Me)_2$, $O(CH_2)_2OMe$, $CONH(CH_2)_2N(Me)_2$, $-NHSO_2Me$,

35



R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: CO_2H , CO_2Me , CO_2Et y $\text{CO}_2(i\text{-Bu})$;

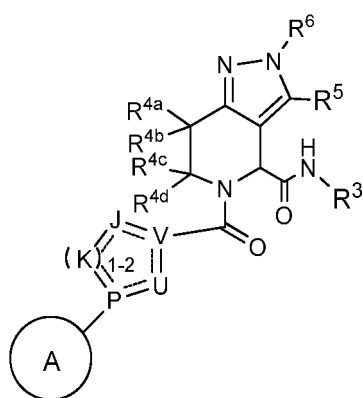
R^a se selecciona entre el grupo que consiste en: H, metilo, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, COMe , COCF_3 , CO_2Me , R^c y CO_2R^c ;

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en: H, Cl, OMe, OCF_3 , NO_2 , NH_2 , $-\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CO}_2\text{Et}$, CONH_2 , $-\text{CONHMe}$, $-\text{CONHET}$, $-\text{CON}(\text{Me})_2$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{Me})_2$, $-\text{NHCO}_2\text{Et}$, $-\text{NHCO}_2\text{Me}$, R^c , COR^c , y CONHR^c ;

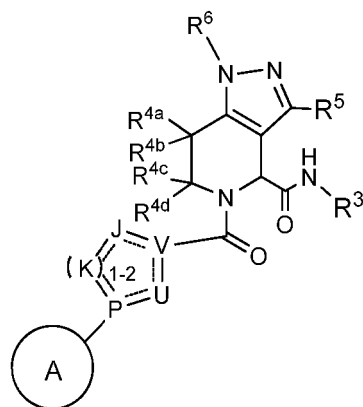
R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ fenilo, pirrolidina, pirazol, imidazol, triazol, $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ morfolina, piperidina, metilpiperidina y metilpiperazina, en donde cada resto de anillo está sustituido con 1-2 R^d ;

y R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: H, $=\text{O}$, pirrolidina y $\text{N}(\text{Me})_2$.

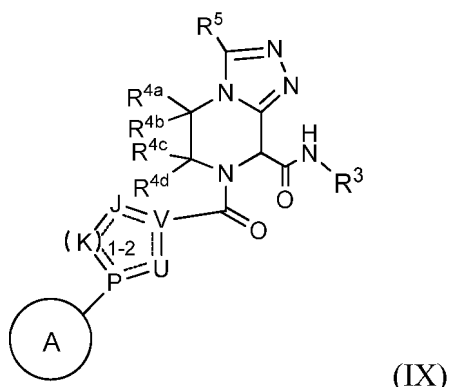
12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene las fórmulas (VII), (VIII) y (IX):



(VII)



(VIII)



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en donde:

- 5 el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en: carbociclo C₃₋₁₀ y heterociclo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NH, Nalquilo C₁₋₄, O y S(O)_p, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R¹ según lo permita la valencia;
- J, K, P, U y V cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: N, NH, O, S(O)_p, CR² y CHR²;
- 10 R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, NO₂, alquilo C₁₋₆, OH, OMe y CN;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en: H, =O, OH, NH₂, CF₃, halo, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con OH), alcoxi C₁₋₃ y C(O)alquilo C₁₋₃;
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en: alquilo C₁₋₆ sustituido con 1-3 R^{3a}, carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 1-3 R^{3a}, y heterociclo de 5-10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados
- 15 entre el grupo que consiste en N, NR⁷, O y S(O)_p; en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-3 R^{3a};
- R^{3a} se selecciona entre el grupo que consiste en: -CO₂H y -CO₂(alquilo C₁₋₄);
- R^{4a}, R^{4b}, R^{4c} y R^{4d} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F y alquilo C₁₋₄;
- R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C₁₋₄ y -NH₂; y
- 20 R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en: H y alquilo C₁₋₄.

13. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre:

- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 25 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 30 ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 50 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;

- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 5 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 15 ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (R)-metilo;
- 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-metilo;
- 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de (S)-metilo;
- 25 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo;
- 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo;
- 30 ácido 4-(5-(2-aminopirimidin-5-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-cianopirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(5-fluoropiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(5-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(5-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-(6-aminopiridin-3-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 50 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahidro-[5,6'-biisoquinolina]-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1*H*-pirazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 55 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 60 ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 65 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;

- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 5 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 15 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 25 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 30 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-oxomorfolino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metil-7-oxo-1,4-diazepan-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1,1-dioxidotiomorfolino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 50 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 55 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-1-oxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 60 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 65 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxopiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;

- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-etoxiazetidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-metoxiazetidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 5 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((*R*)-3-metoxipirrolidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-hidroxipiperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 15 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-morfolino-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidín-1-il)piperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 25 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(2-metil-1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-(aminometil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 30 ácido 4-(5-bromo-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((2-hidroxietil)amino)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piperidín-4-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(2-metoxietoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(oxetan-3-iloxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 6-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidín-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)quinolina-2-carboxilato de metilo;
- ácido 6-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidín-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)quinolina-2-carboxílico;
- 50 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidín-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)ciclohexanocarboxilato de (1*R*,4*R*)-metilo;
- ácido (1*R*,4*R*)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(pirimidín-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)ciclohexanocarboxílico;
- 55 4-(2-([1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)-5-(pirimidín-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-amido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo;
- ácido 4-(2-([1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il]carbonil)-5-(pirimidín-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-amido)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico;
- ácido 4-(5-(4-metoxipiperidín-1-il)-2-(4-metil-2-(piridín-3-il)tiazol-5-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 60 ácido 4-(2-(1-(4-clorofenil)-2,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(3-(2-clorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 65 ácido 4-(2-(1-(4-isopropoxifenil)-2-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidín-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;

- ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-2-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 5 ácido 4-(2-(3-(3-fluorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-sulfamoilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 15 ácido 4-(5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(isoxazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1*H*-indol-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1*H*-indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 25 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-metil-2*H*-indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-(4-(aminometil)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-(3-(1*H*-pirazol-5-il)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 30 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3,6-dihidro-2*H*-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(metilcarbamoil)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1*H*-indazol-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-sulfamoilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-indazol-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-indazol-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-(dimetilamino)piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-(3-(aminometil)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(quinoxalin-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 50 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-oxo-4*H*-cromen-6-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(*N*-ciclopropilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 55 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-(*N,N*-dimetilsulfamoil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-etoxipiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-(morfolinometil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 60 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 65 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(6-cianopiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;

- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-(dimetilamino)pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-fluoro-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 5 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-((dimetilamino)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(piridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 ácido 4-(5-(3-(2-amino-2-oxoetil)fenil)-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-acetamido-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 15 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((1-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(3-ciclopentilureido)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-cloro-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-((*S*)-3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 25 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxo-4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 30 ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((*S*)-2-((*R*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-((*R*)-2-((*R*)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 50 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 55 ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 60 ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de etilo;
- 65 ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina-4-carboxamido)benzoico;

- ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-
c]piridina-4-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(5-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-2,3-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-pirazolo[4,3-
c]piridina-4-carboxamido)benzoico;
- 5 ácido 4-(7-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-3-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-
a]pirazina-8-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-metoxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 10 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-(3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi)propan-
2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 15 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 20 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo;
- 25 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoato de metilo;
- ácido 4-((1 S)-2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(oxetan-3-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 30 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 35 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 40 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-
1-carboxamido)benzoico;
- 45 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 50 ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-
carboxamido)benzoico;
- 55 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-5-oxopirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)pirrolidina-3-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-
carboxamido)benzoico;
- 60 ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-3-hidroxi-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-
tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
- 65 ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2,6-difluorofenil)isoxazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-
1-carboxamido)benzoico;

- [illegible]

ácido 4-(2-(3-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-5-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 5 ácido 4-(2-(5-amino-1-(piridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido (S)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 10 ácido (R)-4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 15 ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(5-amino-1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)piperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 20 ácido 4-(2-(5-(3-clorofenil)nicotinoil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(5-fenilnicotinoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(4-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 25 ácido 4-(2-(5-(3-cloro-2-fluorofenil)nicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(2-(3-cloro-2-fluorofenil)isonicotinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(6-(3-cloro-2-fluorofenil)picolinoil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 30 ácido 4-(2-(3-(3-cloro-2-fluorofenil)piperidina-1-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1-(2-metilpiridin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(1-(5-cloropiridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 35 ácido 4-(2-(1-(3-clorofenil)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(1-(piridin-3-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 40 ácido 4-(2-(1-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-1*H*-pirazol-4-carbonil)-5-(4-metoxipiperidin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-(2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-5-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 45 ácido 4-(5-amino-2-(1-(3-cloro-2-fluorofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 50 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-((S)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 55 ácido 4-((R)-2-((S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-isopropil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;
 ácido 4-((S)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico; y
 ácido 4-((R)-2-((R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonil)-5-(3-metil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8*H*)-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxamido)benzoico;

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

14. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, para su uso en terapia.