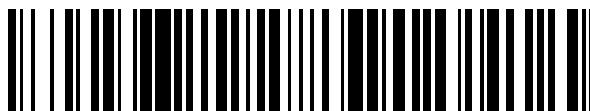


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 031**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/IB2015/054272**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15730290 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3157915**

54 Título: **Compuestos de dihidroisoquinolinona sustituidos**

30 Prioridad:

17.06.2014 US 201462013410 P

04.05.2015 US 201562156533 P

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

26.07.2019

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**COLLINS, MICHAEL, RAYMOND;
KANIA, ROBERT, STEVEN;
KUMPF, ROBERT, ARNOLD;
KUNG, PEI-PEI;
RICHTER, DANIEL, TYLER;
SUTTON, SCOTT, CHANNING y
WYTHES, MARTIN, JAMES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 721 031 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

Compuestos de dihidroisoquinolina sustituidos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmulas I, I', II y II' y sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales, y a los usos de los mismos. Los compuestos, sales y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar o mejorar trastornos de proliferación celular anormales, tales como cáncer.

Antecedentes

10 Las alteraciones epigenéticas desempeñan un papel importante en la regulación de los procesos celulares, incluida la proliferación celular, la diferenciación celular y la supervivencia celular. El silenciamiento epigenético de los genes supresores de tumores y la activación de los oncogenes pueden ocurrir a través de la alteración de los patrones de metilación de la isla CpG, la modificación de las histonas y la desregulación de la proteína de unión al ADN. Los genes Polycomb son un conjunto de efectores epigenéticos. EZH2 (potenciador de zeste homolog 2) es el componente catalítico del Complejo Represor Polycomb 2 (PRC2), un complejo conservado de múltiples subunidades que reprime la transcripción del gen mediante la metilación de la lisina 27 en la histona H3 (H3K27). EZH2 planifica un papel clave en la regulación de los patrones de expresión génica que regulan las decisiones sobre el destino celular, tal como la diferenciación y la autorenovación. EZH2 se sobreexpresa en ciertas células cancerosas, donde se ha relacionado con la proliferación celular, la invasión celular, la quimiorresistencia y la metástasis.

20 La alta expresión de EZH2 se ha correlacionado con un pronóstico desfavorable, grado alto y estadio alto en varios tipos de cáncer, incluidos los cánceres de mama, colorectal, endometrio, gástrico, hígado, riñón, pulmón, melanoma, ovario, páncreas, próstata y vejiga. Véase Crea et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012, 83: 184-193, y las referencias citadas en el mismo; véase también Kleer et al., Proc. Natl Acad Sci. USA 2003, 100: 11606-11; Mimori et al., Eur. J. Surg. Oncol. 2005, 31: 376-80; Bachmann y otros, J. Clin. Oncol. 2006, 24: 268-273; Matsukawa et al., Cancer Sci. 2006, 97: 484-491; Sasaki et al. Lab. Invest. 2008, 88:873-882; Sudo et al., Br. J. Cancer 2005, 92(9):1754-1758; Breuer et al., Neoplasia 2004, 6:736-43; Lu et al., Cancer Res. 2007, 67:1757-1768; Ougolkov et al., Clin. Cancer Res. 2008, 14:6790-6796; Varambally et al., Nature 2002, 419:624-629; Wagener et al., Int. J. Cancer 2008, 123:1545-1550; and Weikert et al., Int. J. Mol. Med. 2005, 16:349-353.

30 Se han identificado mutaciones somáticas recurrentes en EZH2 en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) y los linfomas foliculares (FL). Mutaciones que alteran la tirosina EZH2 641 (por ejemplo, Y641C, Y641F, Y641N, Y641S y Y641H) se observaron en hasta el 22 % del centro germinal DLBCL de células B y el 7 % de FL. Morin et al. Nat. Genética 2010 Feb; 42 (2): 181-185. También se han informado mutaciones de alanina 677 (A677) y alanina 687 (A687). McCabe et al., Proc. Natl Acad Sci. USA 2012, 109: 2989-2994; Majer et al. FEBS Letters 2012, 586: 3448-3451. Se ha sugerido que las mutaciones activadoras de EZH2 alteran la especificidad del sustrato dando como resultado niveles elevados de H3K27 trimetilado (H3K27me3).

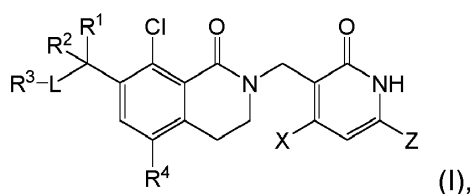
35 La solicitud de patente internacional WO 2012/142513, publicada el 18 de octubre de 2012, divulga ciertos compuestos de benceno sustituidos, composiciones farmacéuticas de los mismos y procedimientos para tratar el cáncer administrando estos compuestos y composiciones a sujetos que lo necesitan.

40 Por consiguiente, los compuestos que inhiben la actividad de EZH2 de tipo silvestre y/o mutantes pueden ser de interés para el tratamiento del cáncer.

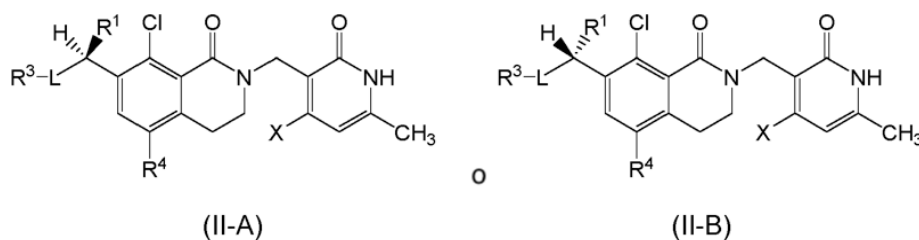
Sumario

45 La presente invención proporciona, en parte, compuestos novedosos y sales farmacéuticamente aceptables. Tales compuestos pueden modular la actividad de EZH2, efectuando así funciones biológicas, por ejemplo, inhibiendo la proliferación celular y la invasividad celular, inhibiendo la metástasis, induciendo la apoptosis o inhibiendo la angiogénesis. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y medicamentos, que comprenden los compuestos o sales de la invención, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en las que:

R¹, L, R³ y X se definen como para Formula (I); y

5 R⁴ es H, Cl, Br, F o CH₃.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 La invención también proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

En realizaciones frecuentes de los compuestos para usos previstos en el presente documento, el crecimiento celular anormal es cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos para los usos previstos dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición de la proliferación de células cancerosas; (2) Inhibición de la invasividad de las células cancerosas; (3) induciendo la apoptosis de células cancerosas; (4) Inhibición de la metástasis de células cancerosas; o (5) Inhibición de la angiogénesis.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que sea efectiva para tratar dicho trastorno. Los compuestos y sales de la presente invención pueden inhibir el tipo silvestre y ciertas formas mutantes de la histona metiltransferasa humana EZH2.

También se divulga el uso de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

También se divulga el uso de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del crecimiento celular anormal.

En realizaciones frecuentes, el crecimiento celular anormal es cáncer y el sujeto es un ser humano.

En algunas realizaciones, los compuestos para el uso descritos en el presente documento comprenden además administrar al sujeto una cantidad de un agente terapéutico anticanceroso o un agente paliativo, cuyas cantidades pueden ser conjuntamente efectivas para tratar dicho crecimiento celular anormal. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos anticancerosos se seleccionan de agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades son conjuntamente efectivas para tratar dicho crecimiento celular anormal. En algunas de tales realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisómeroasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En otras realizaciones, los usos descritos en el presente documento comprenden el uso de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

40 En algunas realizaciones, los medicamentos descritos en el presente documento pueden adaptarse para su uso en combinación con una o más sustancias seleccionadas de agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

Cada una de las realizaciones de los compuestos de la presente invención descrita a continuación puede combinarse con una o más realizaciones diferentes de los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento que no son inconsistentes con las realizaciones con las que se combina. Además, cada una de las realizaciones a continuación que describen la invención contempla dentro de su alcance las sales

farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. En consecuencia, la expresión "o una de sus sales farmacéuticamente aceptables" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento.

Descripción detallada

5 La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas de la invención y los Ejemplos incluidos en este documento. Debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir solamente realizaciones específicas y no pretende ser limitante. Además, debe entenderse que, a menos que se defina específicamente en el presente documento, la terminología utilizada en el presente documento debe tener su significado tradicional tal como se conoce en la técnica relevante.

10 "Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático monovalente saturado que incluye grupos de cadena lineal y cadena ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los sustituyentes alquilo típicamente contienen de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₂₀"), preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₁₂"), más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₈"), o 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₆"), o 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"). Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. En particular, a menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos halo, hasta el número total de átomos de hidrógeno presentes en la fracción alquilo. Por lo tanto, alquilo C₁-C₄ incluye grupos alquilo halogenados, y en particular grupos alquilo fluorados, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, trifluorometilo o difluoroetilo (es decir, CF₃ y -CH₂CHF₂).

15 Los grupos alquilo descritos en el presente documento como sustituidos opcionalmente pueden estar sustituidos por uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a menos que se indique otra cosa. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en la fracción alquilo, en la medida en que tal sustitución tenga sentido químico. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos típicamente contienen de 1 a 6 sustituyentes opcionales, a veces de 1 a 5 sustituyentes opcionales, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes opcionales, o más preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes opcionales.

20 Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para alquilo incluyen, pero no están limitados a cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros, halo, =O (oxo), =S (tiono), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x y -OC(O)NR^xR^y; en donde cada R^x y R^y es independientemente H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, o heteroarilo de 5-12 miembros, o R^x y R^y pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 12 miembros o un heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; cada R^x y R^y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' y -OC(O)NR'₂, en donde cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, o heteroarilo de 5-12 miembros, y en donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido como se define más adelante en este documento.

25 Los grupos sustituyentes típicos en alquilo incluyen halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, -O- arilo C₆-C₁₂, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros; donde cada R^x y R^y es independientemente H o alquilo C₁-C₄, o R^x y R^y se pueden tomar junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo de 3-12 miembros o un anillo de heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C₁-C₄, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ hidroalquilo, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, -CN, -NH₂, -NH (alquilo C₁-C₄), y -N(alquilo C₁-C₄)₂.

30 En algunas realizaciones, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y preferiblemente con 1 a 3 sustituyentes, que se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, -O- arilo C₆-C₁₂, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros; en el que cada R^x y R^y es independientemente H o alquilo C₁-C₄, o R^x y R^y se pueden tomar junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo de 3-12 miembros o un anillo de heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 3-12 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, = O, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, -CN, -NH₂, -NH (alquilo C₁-C₄) y -N (alquilo C₁-C₄)₂.

En otras realizaciones, el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y preferiblemente con 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, -CN, -NR_xR_y, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros; en el que cada R^x y R^y es independientemente H o alquilo C₁-C₄, o R^x y R^y se pueden tomar junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo de 3-12 miembros o un anillo de heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; y en el que cada uno de dichos cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, -CN, -NH₂, -NH (alquilo C₁-C₄) y -N(alquilo C₁-C₄)₂.

En algunos casos, los grupos alquilo sustituidos pueden nombrarse específicamente con referencia al grupo sustituyente. Por ejemplo, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes halo, y típicamente contienen 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos de halo (es decir, "haloalquilo C₁-C₆" o, a veces, 1-4 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos de halo (es decir, "haloalquilo C₁-C₄"). Por lo tanto, un grupo haloalquilo C₁-C₄ incluye trifluorometilo (-CF₃) y difluorometilo (-CF₂H). Más específicamente, los grupos alquilo fluorados pueden denominarse específicamente grupos fluoroalquilo, por ejemplo, grupos fluoroalquilo C₁-C₆ o C₁-C₄.

De manera similar, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxilo, y típicamente contienen 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 hidroxilo (es decir, "hidroxialquilo C₁-C₆"). Por lo tanto, hidroxialquilo C₁-C₆ incluye hidroximetilo (-CH₂OH) y 2-hidroxietilo (-CH₂CH₂OH).

"Alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más sustituyentes alcoxi. Los grupos alcoxialquilo típicamente contienen 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes alcoxi C₁-C₄. Tales grupos a veces se describen aquí como alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆.

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene el número especificado de átomos de carbono que está sustituido con uno o más grupos amino sustituidos o no sustituidos, como tales grupos se definen adicionalmente en el presente documento. Los grupos aminoalquilo típicamente contienen 1-6 átomos de carbono en la porción alquilo y están sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes amino. Así, un grupo aminoalquilo C₁-C₆ incluye, por ejemplo, aminometilo (-CH₂NH₂), N,N-dimetilaminoetilo (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(N-ciclopropilamino)propilo (-CH₂CH₂CH₂NH-^cPr) y N-pirrolidiniletilo (-CH₂CH₂-N-pirrolidino).

"Alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consta de al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Típicamente, los grupos alquenilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₂₀"), preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₁₂"), más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₈"), o de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₆"), o de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂-C₄"). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-, 2- o 3-butenilo, y similares. Los grupos alquenilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con los mismos grupos que se describen aquí como adecuados para alquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define en el presente documento, que consta de al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo tienen de 2 a 20 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₂₀"), preferiblemente de 2 a 12 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₁₂"), más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₈"), o 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₆"), o 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂-C₄"). Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-, 2- o 3-butinilo, y similares. Los grupos alquinilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo.

"Alquilenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo divalente que tiene el número especificado de átomos de carbono que puede unir otros dos grupos. Algunas veces se refiere a un grupo -(CH₂)_n- en el que n es 1-8, y preferiblemente n es 1-4. Cuando se especifique, un alquilenilo también puede estar sustituido por otros grupos y puede incluir uno o más grados de insaturación (es decir, una fracción alquilenilo o alquinileno) o anillos. Las valencias abiertas de un alquilenilo no necesitan estar en los extremos opuestos de la cadena. Por lo tanto, los grupos alquilenilo ramificados, tales como -CH(Me)- y -C(Me)₂-, también están incluidos dentro del alcance del término "alquilenilo", al igual que los grupos cíclicos tales como ciclopropan-1,1-diilo y grupos insaturados tales como etileno (-CH=CH-) o propileno (-CH₂-CH=CH-). Cuando un grupo alquilenilo se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes incluyen aquellos típicamente presentes en los grupos alquilo como se describe en el presente documento.

"Heteroalquilenilo" se refiere a un grupo alquilenilo como se describió anteriormente, en donde uno o más átomos de carbono no contiguos de la cadena de alquilenilo se reemplazan por -N(R)-, -O- o -S(O)_q-, donde R es H o alquilo C₁.

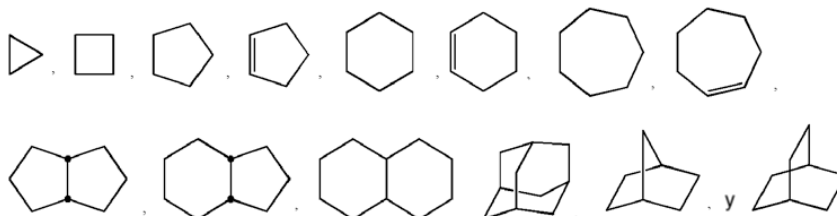
C₄ y q es 0-2. Por ejemplo, el grupo -O-(CH₂)₁₋₄- es un grupo 'C₂-C₅'-heteroalquileo, donde uno de los átomos de carbono del alquileo correspondiente se reemplaza por O.

"Alcoxi" se refiere a un grupo monovalente -O-alquilo, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos alcoxi típicamente contienen de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₈"), o de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₆"), o de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C₁-C₄"). Por ejemplo, alcoxi C₁-C₄ incluye -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OC(CH₃)₃, y similares. Tales grupos también pueden denominarse en este documento metoxi, etoxi, isopropoxi, tert-butiloxi, etc. Los grupos alcoxi pueden estar sin sustituir o sustituidos en la porción alquilo por los mismos grupos que se describen aquí como adecuados para alquilo. En particular, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más grupos halo, hasta el número total de átomos de hidrógeno presentes en la porción alquilo. Por lo tanto, alcoxi C₁-C₄ incluye grupos alcoxi halogenados, por ejemplo, trifluorometoxi y 2,2-difluoroetoxi (es decir, -OCF₃ y -OCH₂CHF₂). En algunos casos, tales grupos pueden denominarse grupos "haloalcoxi" (o, cuando están fluorados, más específicamente "fluoroalcoxi") que tienen el número especificado de átomos de carbono y están sustituidos por uno o más sustituyentes halo, y típicamente contienen 1-6 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos de halo (es decir, "haloalcoxi C₁-C₆") o algunas veces 1-4 átomos de carbono y 1, 2 o 3 átomos de halo (es decir, "haloalcoxi C₁-C₄"). Por lo tanto, un grupo haloalcoxi C₁-C₄ incluye trifluorometoxi (-OCF₃) y difluorometoxi (-OCF₂H). Más específicamente, los grupos alquilo fluorados pueden denominarse específicamente grupos fluoroalcoxi, por ejemplo, grupos fluoroalcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄.

De manera similar, "tioalcoxi" se refiere a un grupo -S-alquilo monovalente, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono, y puede estar opcionalmente sustituido en la porción alquilo con los mismos grupos que se describen aquí como adecuados para alquilo. Por ejemplo, un tioalcoxi C₁-C₄ incluye -SCH₃ y -SCH₂CH₃.

"Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo carbocíclico no aromático, saturado o parcialmente insaturado que contiene el número especificado de átomos de carbono, que puede ser un sistema de anillo bicíclico o policíclico, monocíclico, con puente o fusionado que se conecta a la molécula base a través de un átomo de carbono del anillo cicloalquilo. Típicamente, los grupos cicloalquilo de la invención contienen de 3 a 12 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₁₂"), preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono ("cicloalquilo C₃-C₈"). Ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno, ciclohexadieno, cicloheptano, cicloheptatrieno, adamantano y similares. Los grupos cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo.

Ejemplos ilustrativos de anillos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



"Cicloalquilalquilo" se puede usar para describir un anillo cicloalquilo, típicamente un cicloalquilo C₃-C₈, que está conectado a la molécula base a través de un enlazador alquileo, típicamente un alquileo C₁-C₄. Los grupos cicloalquilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo carbocíclico y el enlazador, y típicamente contienen de 4-12 átomos de carbono ("cicloalquilalquilo C₄-C₁₂"). De este modo, un grupo ciclopropilmetilo es un grupo cicloalquilalquilo C₄ y un ciclohexiletilo es un cicloalquilalquilo C₈. Los grupos cicloalquilalquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos en las porciones de cicloalquilo y/o alquileo por los mismos grupos que se describen aquí como adecuados para grupos alquilo.

Los términos "heterocíclico", "heterocíclico" o "heteroalíclico" se pueden usar indistintamente en el presente documento para referirse a un sistema de anillo no aromático, saturado o parcialmente insaturado que contiene el número especificado de átomos del anillo, incluido al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como un miembro del anillo, en donde el anillo heterocíclico está conectado a la molécula base a través de un átomo del anillo, que puede ser C o N. Los anillos heterocíclicos se pueden fusionar a uno o más anillos heterocíclicos o carbocíclicos, cuyos anillos fusionados pueden estar saturados, parcialmente insaturados o aromáticos. Preferiblemente, los anillos heterocíclicos contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, y más preferiblemente de 1 a 2 heteroátomos de anillo, siempre que dichos anillos heterocíclicos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos. Los grupos heterocíclico pueden estar sin sustituir o sustituidos con los mismos grupos que se describen en el presente documento como adecuados para alquilo, arilo o heteroarilo. Además, los átomos de anillo N pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos adecuados para una amina, por ejemplo, sustituyentes alquilo, acilo, carbamilo, sulfonilo, etc., y los átomos de anillo S pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos oxo (es decir, S(O)_q, en el que q es 0, 1 o 2).

Los heterociclos preferidos incluyen grupos heterocíclico de 3 a 12 miembros de acuerdo con la definición del presente documento.

Ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a:



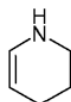
3,4-dihidro-2H-pirano
(3,4-dihidro-2H-piranil)



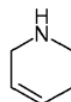
5,6-dihidro-2H-pirano
(5,6-dihidro-2H-piranil)



2H-pirano
(2H-piranil)



1,2,3,4-tetrahidropiridina
(1,2,3,4-tetrahidropiridinil)



1,2,5,6-tetrahidropiridina
(1,2,5,6-tetrahidropiridinil)

5 Ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos puenteados y fusionados incluyen, pero no se limitan a:



2-oxa-5-azabicyclo-
[2.2.1]heptano



3-oxa-8-azabicyclo-
[3.2.1]octano



3-azabicyclo-
[3.1.0]hexano



2-azabicyclo-
[3.1.0]hexano

10 Ejemplos ilustrativos de grupos heterocíclicos saturados incluyen, pero no se limitan a:



oxirano
(oxiranil)



tiarano
(tiaranil)



aziridina
(aziridinil)



oxetano
(oxetanil)



tiatano
(tiatanil)



azetidina
(azetidil)



tetrahidrofurano
(tetrahidrofuranil)



tetrahidrotiofeno
(tetrahidrotiofenil)



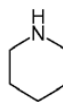
pirrolidina
(pirrolidinil)



tetrahidropirano
(tetrahidropiranil)



tetrahidrotiopirano
(tetrahidrotiopiranil)



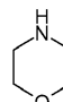
piperidina
(piperidinil)



1,4-dioxano
(1,4-dioxanil)



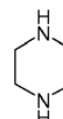
1,4-oxatiano
(1,4-oxatianil)



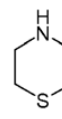
morfolina
(morfolinil)



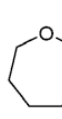
1,4-ditiano
(1,4-ditianil)



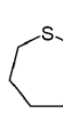
piperazina
(piperazinil)



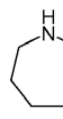
1,4-azatiano
(1,4-azatianil)



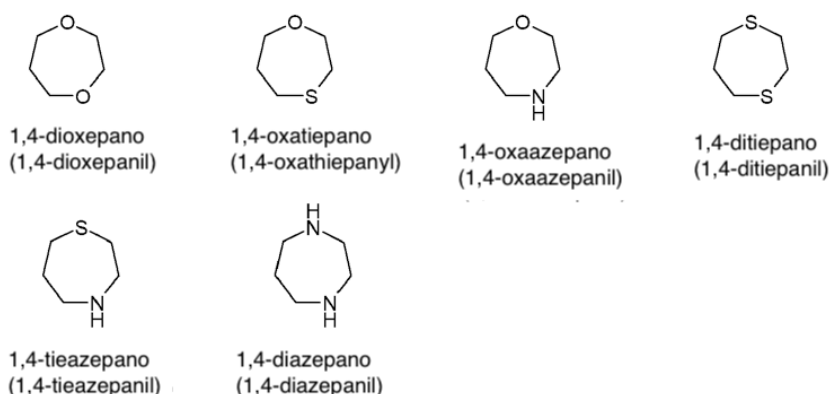
oxepano
(oxepanil)



tiepano
(thiepanil)



azepano
(azepanil)



En realizaciones frecuentes, los grupos heterocíclicos contienen 3-12 miembros de anillo, incluyendo heteroátomos tanto de carbono como no de carbono, y preferiblemente 4-6 miembros de anillo. En ciertas realizaciones, los grupos sustituyentes que comprenden heterociclos de 3 a 12 miembros se seleccionan del grupo que consiste en azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazínilo, morfolinilo y tiomorfolinilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químico. En otras realizaciones, los grupos sustituyentes que comprenden heterociclos de 3 a 12 miembros se seleccionan del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropánilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químico. En realizaciones particulares, dicho heterociclo de 3 a 12 miembros es oxetanilo, opcionalmente sustituido en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químico.

Se entiende que no más de dos átomos de N, O o S están normalmente conectados secuencialmente, excepto cuando un grupo oxo está unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo, o en el caso de ciertos anillos heteroaromáticos, tales como triazina, triazol, tetrazol, oxadiazol, tiadiazol y similares.

El término "heterocíclicilalquilo" se puede usar para describir un grupo heterocíclico del tamaño especificado que está conectado a la molécula base a través de un enlazador alquileo de la longitud especificada. Típicamente, tales grupos contienen un heterociclo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido unido a la molécula base a través de un enlazador alquileo C₁C₄. Cuando así se indique, tales grupos pueden estar opcionalmente sustituidos en la porción de alquileo con los mismos grupos que se describen aquí como adecuados para grupos alquilo y en la porción heterocíclica con grupos descritos como adecuados para anillos heterocíclicos.

"Ariilo" o "aromático" se refieren a un sistema de anillo monocíclico, biarilo o bicíclico o policíclico, opcionalmente sustituido, que tiene las características bien conocidas de aromaticidad, en el que al menos un anillo contiene un sistema de electrones pi completamente conjugado. Típicamente, los grupos ariilo contienen de 6 a 20 átomos de carbono ("ariilo C₆C₂₀") como miembros del anillo, preferiblemente de 6 a 14 átomos de carbono ("ariilo C₆C₁₄") o más preferiblemente, de 6 a 12 átomos de carbono ("C₆C₁₂ ariilo"). Los grupos ariilo fusionados pueden incluir un anillo ariilo (por ejemplo, un anillo fenilo) fusionado con otro anillo ariilo, o fusionado con un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado. El punto de unión a la molécula base en tales sistemas de anillo ariilo fusionado puede ser un átomo de C, la parte aromática o un átomo de C o N de la parte no aromática del sistema de anillo. Ejemplos, sin limitación, de grupos ariilo incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, antracénilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y tetrahidronaftilo. El grupo ariilo puede estar sin sustituir o sustituido como se describe adicionalmente en el presente documento.

De manera similar, "heteroarilo" o "heteroaromático" se refieren a sistemas de anillos monocíclicos, heterobiarilos o bicíclicos o policíclicos fusionados que tienen las características bien conocidas de aromaticidad que contienen el número especificado de átomos del anillo e incluyen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S como un miembro de anillo en un anillo aromático. La inclusión de un heteroátomo permite la aromaticidad en anillos de 5 miembros así como en anillos de 6 miembros. Típicamente, los grupos heteroarilo contienen de 5 a 20 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-20 miembros"), preferiblemente de 5 a 14 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-14 miembros"), y más preferiblemente de 5 a 12 átomos en el anillo ("heteroarilo de 5-12 miembros"). Los anillos de heteroarilo se unen a la molécula base a través de un átomo del anillo del anillo heteroaromático, de modo que se mantiene la aromaticidad. De este modo, los anillos de heteroarilo de 6 miembros pueden unirse a la molécula base a través de un átomo del anillo C, mientras que los anillos de heteroarilo de 5 miembros pueden unirse a la molécula base mediante un átomo de anillo C o N. Ejemplos de grupos heteroarilo no sustituidos a menudo incluyen, pero no se limitan a, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, triazol, triazol, triazol, oxidiazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, benzofuran, benzotiofeno, indol, benzimidazol, indazol, quinolina, isoquinolina, purina, triazina, naftiridina y carbazol. En realizaciones preferidas frecuentes, los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros se seleccionan del grupo que consiste en anillos de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirinazina y piridazinilo. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido como se describe adicionalmente en el presente documento.

Las fracciones arilo, heteroarilo y heterociclilo descritos en el presente documento como opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con uno o más grupos sustituyentes, que se seleccionan independientemente a menos que se indique otra cosa. El número total de grupos sustituyentes puede ser igual al número total de átomos de hidrógeno en la fracción arilo, heteroarilo o heterociclilo, en la medida en que tal sustitución tenga sentido químico y la aromaticidad se mantenga en el caso de los anillos arilo y heteroarilo. Los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos típicamente contienen de 1 a 5 sustituyentes opcionales, a veces de 1 a 4 sustituyentes opcionales, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes opcionales, o más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes opcionales.

Los grupos sustituyentes opcionales adecuados para los anillos arilo, heteroarilo y heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5 de 12 miembros; y halo, =O, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y, -NR^xO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x y -OC(O)NR^xR^y; en el que cada R^x y R^y es independientemente H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, o heteroarilo de 5-12 miembros, o R^x y R^y pueden tomarse junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 12 miembros o un heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales opcionalmente contiene 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; cada R^x y R^y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' y -OC(O)NR'₂, en el que cada R' es independientemente H, alquilo C₁-C₈, acilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, o heteroarilo de 5-12 miembros; y cada uno de dichos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido como se define aquí más adelante.

En realizaciones típicas, la sustitución opcional en arilo, heteroarilo y heterociclilo incluye uno o más sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₈, -OH, alcoxi C₁-C₈, CN, =O, -C(O)R^x, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y - NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, -O-(cicloalquilo C₃-C₃), -O-(heterociclilo de 3-12 miembros), -O-(arilo C₆-C₁₂) y -O-(heteroarilo de 5-12 miembros); en el que cada R^x y R^y es independientemente H o alquilo C₁-C₄, o R^x y R^y pueden tomarse junto con el N al que están unidos forman un anillo heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; y en el que cada uno de dichos alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros, arilo C₆-C₁₂, heteroarilo de 5-12 miembros, -O-(cicloalquilo C₃-C₈), -O-(heterociclilo de 3-12 miembros), -O-(arilo C₆-C₁₂) y -O-(heteroarilo de 5-12 miembros) que se describe como un sustituyente opcional o es parte de R^x o R^y está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, -OH, =O, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₆, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)₂ y N-pirrolidinilo.

Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a:



pirrolina
(pirrolin)



furano
(furanil)



tiofeno
(tiofenil)



pirazol
(pirazolil)



imidazol
(imidazolil)



isoxazol
(isoxazolil)



oxazol
(oxazolil)



isotiazol
(isotiazolil)

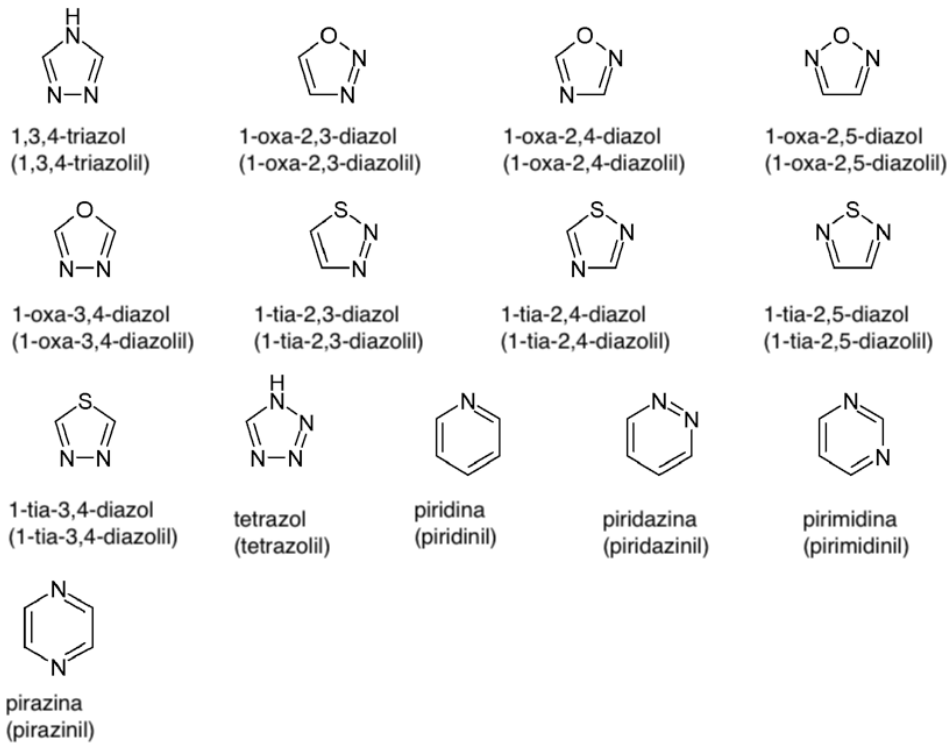


tiazolilo
(tiazolil)

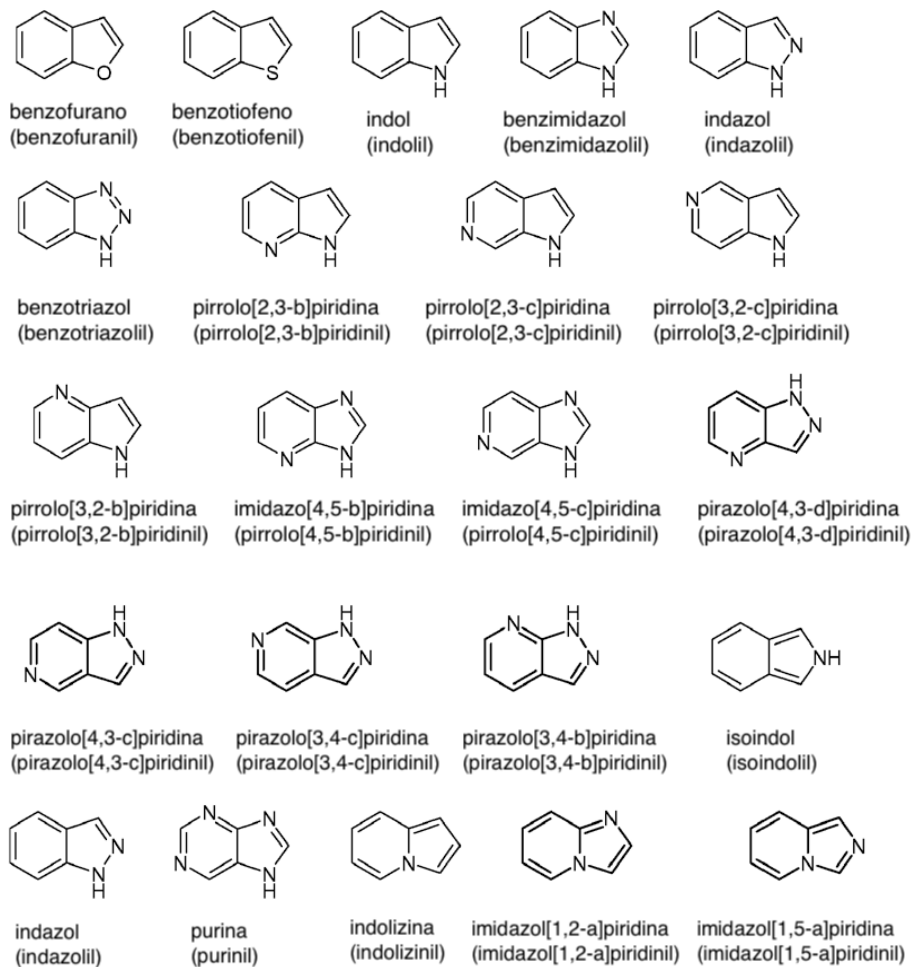


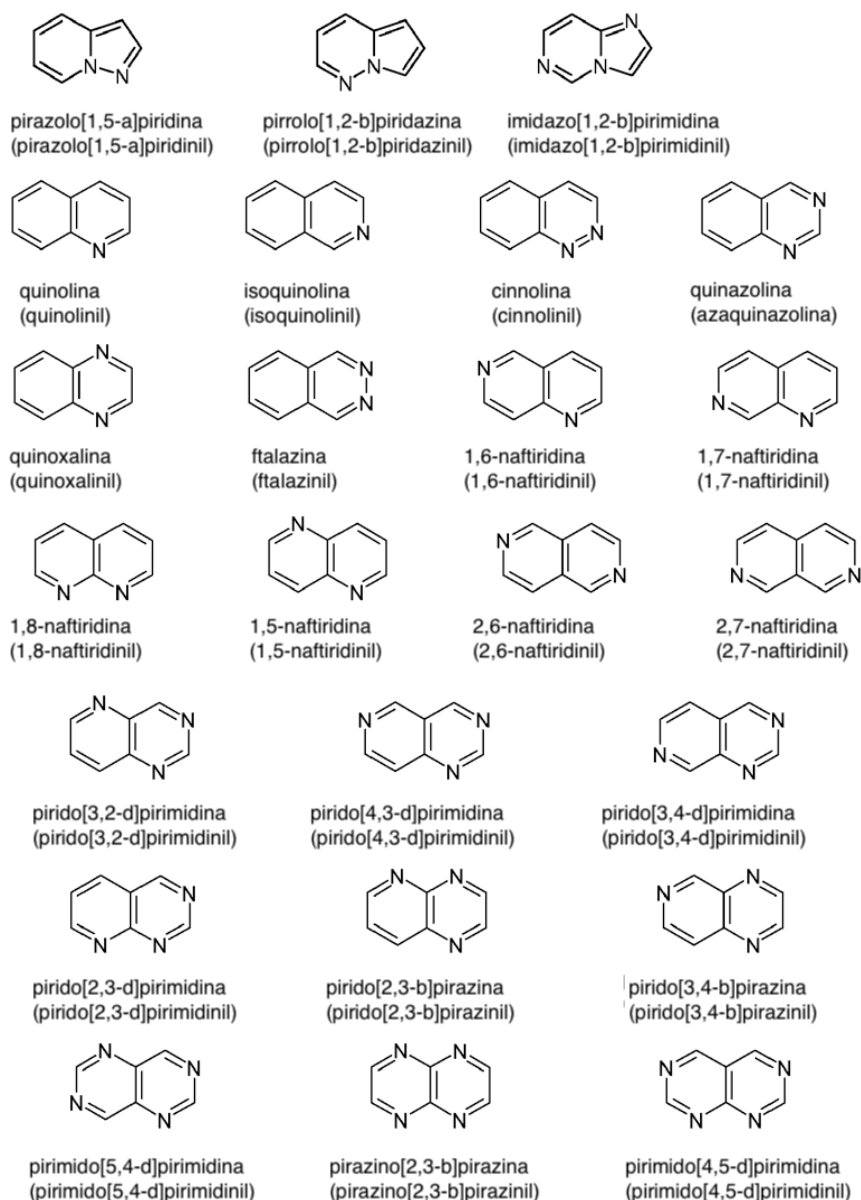
1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolil)

ES 2 721 031 T3



Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de anillo fusionado incluyen, pero no se limitan a:





Un grupo "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se describe en el presente documento que está unido a la molécula base a través de un alquileno o un enlazador similar. Los grupos arilalquilo se describen por el número total de átomos de carbono en el anillo y el enlazador. Así, un grupo bencilo es un grupo arilalquilo C7 y un feniletilo es un arilalquilo C3. Típicamente, los grupos arilalquilo contienen 7-16 átomos de carbono ("arilalquilo C₇-C₁₆"), en el que la porción arilo contiene 6-12 átomos de carbono y la porción alquileno contiene 1-4 átomos de carbono. Tales grupos también pueden representarse como alquileno C₁-C₄-arilo C₆-C₁₂.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo como se describe anteriormente que está unido a la molécula base a través de un enlazador alquileno, y se diferencia de "arilalquilo" en que al menos un átomo del anillo de la fracción aromática es un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los grupos heteroarilalquilo a veces se describen en este documento de acuerdo con el número total de átomos no de hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el conector combinados, excluyendo los grupos sustituyentes. Por lo tanto, por ejemplo, piridinilmetilo puede denominarse un heteroarilalquilo "C7". Típicamente, los grupos heteroarilalquilo no sustituidos contienen 6-20 átomos no de hidrógeno (incluidos los átomos de C, N, S y O), en donde la porción de heteroarilo típicamente contiene de 5 a 12 átomos y la porción de alquileno típicamente contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Tales grupos también pueden representarse como alquileno C₁-C₄-heteroarilo de 5-12 miembros.

De manera similar, "arilalcoxi" y "heteroarilalcoxi" se refieren a grupos arilo y heteroarilo, unidos a la molécula base a través de un enlazador heteroalquileno (es decir, -O-alquileno-), en donde los grupos se describen de acuerdo con el número total de átomos que no son hidrógeno (es decir, átomos de C, N, S y O) en el anillo y el enlazador combinados. Por lo tanto, los grupos -O-CH₂-fenilo y -O-CH₂-piridinilo se denominarán grupos arilalcoxi C3 y heteroarilalcoxi C3, respectivamente.

Cuando un grupo arilalquilo, arilalcoxi, heteroarilalquilo o heteroarilalcoxi se describe como opcionalmente sustituido, los sustituyentes pueden estar en la porción enlazadora divalente o en la porción arilo o heteroarilo del grupo. Los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción alquileo o heteroalquileo son los mismos que los descritos anteriormente para los grupos alquilo o alcoxi en general, mientras que los sustituyentes opcionalmente presentes en la porción arilo o heteroarilo son los mismos que los descritos anteriormente para los grupos arilo o heteroarilo en general.

"Hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

"Aciloxi" se refiere a un grupo monovalente -OC(O)alquilo, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₆ o C₁-C₄) y puede estar opcionalmente sustituida por grupos adecuados para alquilo. Por lo tanto, el aciloxi C₁-C₄ incluye un sustituyente alquilo -O (O) C₁-C₄, por ejemplo, -OC(O)CH₃.

"Acilamino" se refiere a un grupo monovalente, -NHC(O)alquilo o -NRC(O)alquilo, en el que la porción alquilo tiene el número especificado de átomos de carbono (típicamente C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₆ o C₁-C₄) y puede estar opcionalmente sustituido con grupos adecuados para alquilo. Así, el acilamino C₁-C₄ incluye un sustituyente alquilo -NHC(O)C₁-C₄, por ejemplo, -NHC(O)CH₃.

"Arioxi" o "heteroariloxi" se refieren a -O-arilo u -O-heteroarilo opcionalmente sustituidos, en cada caso en que arilo y heteroarilo son como se definen más adelante en este documento.

"Ariamino" o "heteroarilamino" se refieren a -NH-arilo, -NR-arilo, -NH-heteroarilo o -NR-heteroarilo opcionalmente sustituidos, en cada caso en que arilo y heteroarilo son como se definen en el presente documento y R representa un sustituyente adecuado para una amina, por ejemplo, un grupo alquilo, acilo, carbamoilo o sulfonilo, o similares.

"Ciano" se refiere a un grupo -C≡N.

"Amino no sustituido" se refiere a un grupo -NH₂. Cuando el amino se describe como sustituido u opcionalmente sustituido, el término incluye grupos de la forma -NR^xR^y, en que cada uno de R^x y R^y es independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, acilo, tioacilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en cada caso con el número especificado de átomos y opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. Por ejemplo, "alquilamino" se refiere a un grupo -NR^xR^y, en el que uno de R^x y R^y es una fracción alquilo y el otro es H, y "dialquilamino" se refiere a -NR^xR^y en el que R^x y R^y son fracciones alquilo, en el que las fracciones alquilo que tienen el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, -NH-alquilo C₁-C₄ o -N (alquilo C₁-C₄)₂). Típicamente, los sustituyentes alquilo en aminas contienen de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, o más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. El término también incluye formas en las que R^x y R^y se toman junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclilo de 3 a 12 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 12 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido como se describe aquí por anillos de heterociclilo o de heteroarilo, y que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, siempre que tales anillos no contengan dos átomos de oxígeno contiguos.

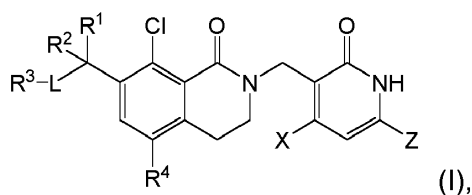
"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (F, Cl, Br, I). Preferiblemente, halo se refiere a flúor o cloro (F o Cl).

"Heteroformo" se usa a veces aquí para referirse a un derivado de un grupo tal como, por ejemplo, un alquilo, arilo o acilo, en el que al menos un átomo de carbono del grupo carbocíclico designado ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Así, las heteroformas de alquilo, alqueno, alquino, acilo, arilo y arilalquilo son heteroalquilo, heteroalqueno, heteroalquino, heteroacilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, respectivamente. Se entiende que no más de dos átomos de N, O o S están normalmente conectados de forma secuencial, excepto cuando un grupo oxo está unido a N o S para formar un grupo nitro o sulfonilo.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede pero no necesariamente ocurrir, y la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no.

Los términos "opcionalmente sustituido" y "sustituido o no sustituido" se pueden usar de manera intercambiable para indicar que el grupo particular que se está describiendo puede no tener sustituyentes no hidrógeno (es decir, no sustituido), o el grupo puede tener uno o más sustituyentes no hidrógeno (es decir, sustituido). Si no se especifica otra cosa, el número total de sustituyentes que pueden estar presentes es igual al número de átomos de H presentes en la forma no sustituida del grupo que se describe, en la medida en que dicha sustitución tenga sentido químico. Cuando un sustituyente opcional se une a través de un doble enlace, como un sustituyente oxo (=O), el grupo ocupa dos valencias disponibles, por lo que el número total de otros sustituyentes que pueden incluirse se reduce en dos. En el caso de que los sustituyentes opcionales se seleccionen independientemente de una lista de alternativas, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en F, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , $C(O)R^5$, cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 , y cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ;

R^2 es H, F o alquilo C_1-C_4 ;

10 L es un enlace o un alquileno C_1-C_4 ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno de dichos alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 , y cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ;

15 sustituido con uno o más R^7 ;

R^4 es H, halo o alquilo C_1-C_4 , en la que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

R^5 es alquilo C_1-C_4 , en la que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

cada R^6 es independientemente OH, F, CN o alcoxi C_1-C_4 ;

cada R^7 es independientemente alquilo C_1-C_4 , OH, F, CN, alcoxi C_1-C_4 , =O, o $C(O)R^{13}$;

20 R^8 es alquilo C_1-C_4 , en la que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

R^9 es H o alquilo C_1-C_4 , en la que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

R^{10} y R^{11} son independientemente H o alquilo C_1-C_4 , en la que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{14} ;

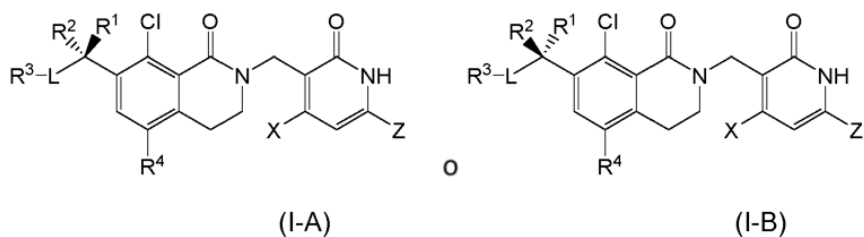
25 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno de dichos cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R^7 ;

cada R^{13} es independientemente alquilo C_1-C_4 , en la que cada alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más R^{15} ;

cada R^{14} y R^{15} es independientemente OH, F, CN o alcoxi C_1-C_4 ; y

30 X y Z son independientemente alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o fluoroalcoxi C_1-C_4 .

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) tiene la estereoquímica absoluta en el átomo de carbono que contiene los sustituyentes R^1 y R^2 como se muestra en la Fórmula (I-A) o (I-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en las que:

R¹, R², L, R³, R⁴, X y Z se definen como para la Fórmula (I).

Cada uno de los aspectos y realizaciones descritos en este documento con respecto a la Fórmula (I) también es aplicable a los compuestos de Fórmula (I-A) o (I-B).

5 En realizaciones frecuentes de Fórmula (I), R² es H.

En realizaciones frecuentes de Fórmula (I), R⁴ es H, Cl, Br, F o CH₃. En algunas de tales realizaciones, R⁴ es H o Cl. En algunas realizaciones, R⁴ es H. En otras realizaciones, R⁴ es Cl. En realizaciones adicionales, R⁴ es Cl o Br.

10 En los compuestos de Fórmula (I), X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄. En algunas realizaciones, Z es alquilo C₁-C₄, por ejemplo CH₃ o C₂H₅ (es decir, metilo o etilo). En algunas realizaciones, X es alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄. En realizaciones específicas, X es CH₃, OCH₃ u OCHF₂ (es decir, metilo, metoxi o difluorometoxi). En realizaciones adicionales, X es CH₃, OCH₃ u OCHF₂, y Z es CH₃.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R¹ es F.

15 En otras realizaciones de Fórmula (I), R¹ es alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas de tales realizaciones, dicho alquilo o alcoxi está sustituido con al menos un OH o CN. En realizaciones específicas, R¹ es CH₃, C₂H₅, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH(OH)CH₃ o CH₂CN (es decir, metilo, etilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxietilo o cianometilo). En otras realizaciones específicas, R¹ es OCH₃ (es decir, metoxi).

20 En otras realizaciones de Fórmula (I), R¹ es C(O)R⁵, en el que R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴. En algunas de tales realizaciones, R⁵ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH. En realizaciones específicas, R⁵ es CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH o CH(CH₃) OH, de tal manera que R¹ es C(O)CH₃, C(O)CH₂OH, C(O)CH₂CH₂OH o C(O)CH(CH₃) OH (es decir, acetilo, α-hidroxiacetilo, 3-hidroxiopropionilo o 2-hidroxiopropionilo).

25 En todavía otras realizaciones de Fórmula (I), R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros es opcionalmente sustituido por uno o más R⁷.

In still other embodiments of Formula (I), R¹ es C₃-C₈ cycloalkyl, 3-12 membered heterocyclyl o 5-12 membered heteroaryl, en la que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

30 En algunas de tales realizaciones, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

35 En otras realizaciones, R¹ es heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En otras realizaciones de este tipo, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En realizaciones específicas, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros es oxetanilo opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, dicho oxetanilo no está sustituido.

40 En todavía otras realizaciones similares, R¹ es heteroarilo de 5 a 12 miembros, en el que cada heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, R¹ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En realizaciones específicas, dicho heteroarilo de 5 o 6 miembros se selecciona del grupo que consiste en grupos pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo y triazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

45 En ciertas realizaciones, cuando R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada R⁷ es independientemente CH₃, OH, F, CN, OCH₃, = O o C(O)R¹³, en el que R¹³ es CH₃ o C₂H₅, cada uno opcionalmente sustituido con OH (por ejemplo, R¹³ es CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH o CH(CH₃) OH).

50 En los compuestos de Fórmula (I), L es un enlace o un alquileno C₁-C₄. En algunas realizaciones de Fórmula (I), L es un enlace. En otras realizaciones de Fórmula (I), L es un alquileno C₁-C₄. En realizaciones específicas, L es un metileno o etileno.

En los compuestos de Fórmula (I), R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dichos alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada

uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros es opcionalmente sustituido por uno o más R⁷.

5 En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o heterociclilo de 3-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, R³ es alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, en particular CH₃ u OCH₃ (es decir, metilo o metoxi).

10 En realizaciones adicionales, R³ es heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En otras realizaciones de este tipo, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En realizaciones específicas, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros es oxetanilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, dicho oxetanilo no está sustituido.

15 En realizaciones adicionales, L es un enlace y R³ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o heterociclilo de 3-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido como se describe anteriormente. En realizaciones específicas, L es un enlace y R³ es alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, en particular CH₃ u OCH₃ (es decir, metilo o metoxi).

20 En realizaciones todavía adicionales, L es un enlace y R³ es heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, L es un enlace y dicho heterociclilo de 3-12 miembros se selecciona del grupo que consiste en tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más R⁷. En otras de tales realizaciones, L es un enlace y dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En realizaciones específicas, L es un enlace y dicho heterociclilo de 3-12 miembros es oxetanilo, opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, dicho oxetanilo no está sustituido.

25 En otras de tales realizaciones, L es un alquileo C₁-C₄ y R³ es alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o heterociclilo de 3-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido como se describe anteriormente. En todavía otras realizaciones, R³ es OH, CN, C(O)R⁸ o COOR⁹, en el que R⁸ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴, y R⁹ es H o alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴.

30 En algunas de tales realizaciones, L es un enlace y R³ es OH, CN, C(O)R⁸ o COOR⁹, en el que R⁸ y R⁹ se describen como anteriormente.

En otras realizaciones, L es un alquileo C₁-C₄ y R³ es OH, CN, C(O)R⁸ o COOR⁹, en el que R⁸ y R⁹ se describen como anteriormente. En realizaciones específicas, L es un alquileo C₁-C₄, por ejemplo, metileno o etileno, y R³ es OH o CN.

35 En realizaciones adicionales, R³ es OR¹², cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, en el que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷, y donde R¹² es cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

40 En algunas de tales realizaciones, L es un enlace y R³ es OR¹², cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, como se describe anteriormente. En otras de tales realizaciones, L es un alquileo C₁-C₄ y R³ es OR¹², cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros, como se describe anteriormente.

En los compuestos de Fórmula (I), cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄. En realizaciones frecuentes, al menos un R⁶ es OH o F.

45 En los compuestos de Fórmula (I), cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, = O o C(O)R¹³. En algunas realizaciones, al menos un R⁷ es C(O)R¹³, donde R¹³ es alquilo C₁-C₄ y dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más R¹⁵. En otras realizaciones específicas, al menos un R⁷ es OH, F o alquilo C₁-C₄, por ejemplo, CH₃.

50 En realizaciones específicas, R¹ y/o R³ es un heterociclilo de 3-12 miembros sustituido con uno o más R⁷, donde al menos un R⁷ es C(O)R¹³, y donde R¹³ es CH₃, CH₂OH o CH₂CN, de manera que R⁷ es C(O)CH₃, C(O)CH₂OH o C(O)CH₂CN (es decir, acetilo, hidroxiacetilo o cianoacetilo, respectivamente).

En realizaciones específicas adicionales, R¹ y/o R³ es un heterociclilo de 3 a 12 miembros sustituido con uno o más R⁷, en el que al menos un R⁷ es OH.

En los compuestos de Fórmula (I), R⁸ es alquilo C₁-C₄, en el que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴.

En los compuestos de Fórmula (I), R⁹ es H o alquilo C₁-C₄ alquilo, en el que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴. En algunas de tales realizaciones, R⁹ es H. En otras de tales realizaciones, R⁹ es alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente.

5 En los compuestos de Fórmula (I), R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H o alquilo C₁-C₄, en el que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴.

Cada R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄.

En una realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

10 R¹ es heterociclilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros, en la que cada uno de dichos heterociclilo de 3 a 12 miembros o heteroarilo de 5 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R² es H;

L es alquileno C₁-C₄;

R³ es OH o CN;

15 R⁴ es H o Cl;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, o C(O)R¹³;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

20 X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

R¹ es alquilo C₁-C₄, en la que dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es H;

25 L es un enlace o alquileno C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada dicho alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

30 R⁴ es H o Cl;

cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, o C(O)R¹³;

R⁸ es alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

35 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

40 X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

R¹ es alcoxi C₁-C₄, en la que dicho alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido por uno o más R⁶;

R² es H;

L es un enlace o un alquileo C₁.C₄;

5 R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁.C₄, OH, C(O)R⁸ y heterociclilo de 3 a 12 miembros, en la que cada alquilo C₁.C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada heterociclilo de 3 a 12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R⁴ es H o Cl;

cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁.C₄;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁.C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁.C₄, =O, o C(O)R¹³;

R⁸ es alquilo C₁.C₄, en la que cada alquilo C₁.C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

10 cada R¹³ es independientemente alquilo C₁.C₄, en la que cada alquilo C₁.C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁.C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁.C₄, fluoroalquilo C₁.C₄, alcoxi C₁.C₄ o fluoroalcoxi C₁.C₄.

15 En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

R¹ es alquilo C₁.C₄, en la que dicho alquilo C₁.C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R² es H;

L es un enlace o un alquileo C₁.C₄;

R³ es OR¹²;

20 R⁴ es H o Cl;

cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁.C₄;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁.C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁.C₄, =O, o C(O)R¹³;

25 R¹² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃.C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno de dichos cicloalquilo C₃.C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁.C₄, en la que cada alquilo C₁.C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁.C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁.C₄, fluoroalquilo C₁.C₄, alcoxi C₁.C₄ o fluoroalcoxi C₁.C₄.

30 En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

R¹ es alcoxi C₁.C₄;

R² es H;

L es un enlace;

35 R³ es heterociclilo de 3 a 12 miembros, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en oxetanilo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R⁴ es H o Cl;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁.C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁.C₄, =O, o C(O)R¹³;

40 cada R¹³ es independientemente alquilo C₁.C₄, en la que cada alquilo C₁.C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁.C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

En otra realización preferida, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), (I-A) o (I-B), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

5 R¹ es heterociclilo de 3 a 12 miembros, preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en oxetaniilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R² es H;

L es un enlace;

R³ es alcoxi C₁-C₄, opcionalmente sustituido por uno o más R⁶,

R⁴ es H o Cl;

10 cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄;

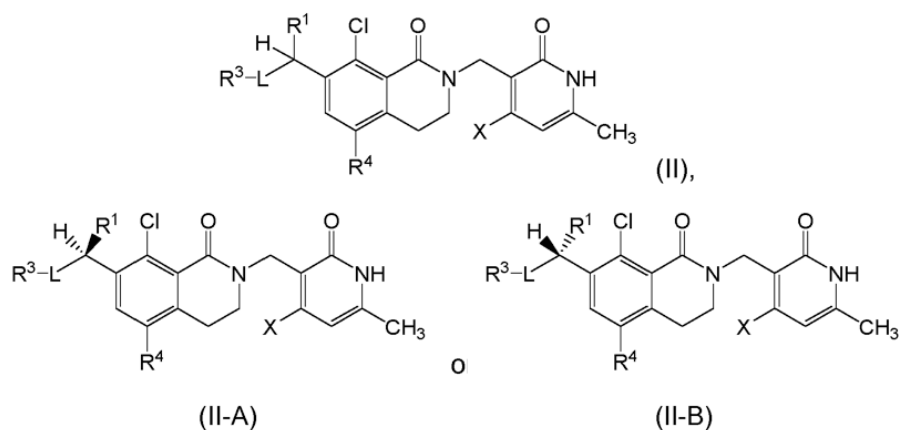
cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, o C(O)R¹³;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

15 X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula. (II), (II-A) o (II-B):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

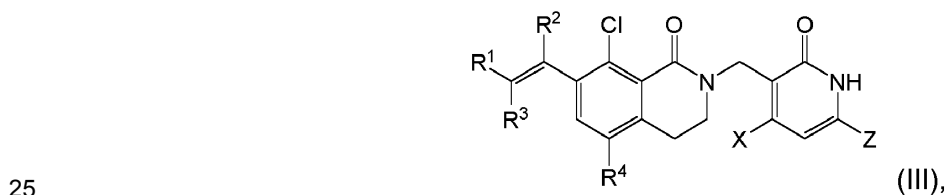
en las que:

20 R¹, L, R³ y X se definen como para Fórmula (I); y

R⁴ es H, Cl, Br, F o CH₃.

Las realizaciones descritas en este documento para la Fórmula (I), (I-A) y (I-B) también son aplicables a los compuestos de Fórmulas (II), (II-A) y (II-B) en la medida en que no sean inconsistentes.

También se divulga un compuesto de fórmula (III):



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R¹ y R³ se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R² es H, F o alquilo C₁-C₄;

R⁴ es H, halo o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

5 cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, CHO, C(O)R¹³, SO₂R¹³ o heterociclilo de 3-6 miembros;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

10 cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

En algunos compuestos de fórmula (III), R² es F o CH₃.

15 En los compuestos de Fórmula (III), R¹ y R³ se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En algunas de tales realizaciones, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino y homopiperidino, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷. En otras realizaciones de este tipo, dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetano, tetrahydrofurano y tetrahydropirano, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

20 En los compuestos de Fórmula (III), cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, CHO, C(O)R¹³, SO₂R¹³ o heterociclilo de 3-6 miembros. En algunas realizaciones, R⁷ es CHO, C(O)R¹³ o SO₂R¹³, en el que cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵. En algunas de tales realizaciones, R¹³ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵ y cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄. En realizaciones particulares, R¹³ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con OH. En realizaciones específicas, R¹³ es CH₃ o CH₂OH, de modo que R⁷ es C(O)CH₃, C(O)CH₂OH, SO₂CH₃ o SO₂CH₂OH (es decir, acetilo, α-hidroxiacetilo, metilsulfonilo o α-hidroximetilsulfonilo).

25 En algunos compuestos R⁴ es H, CH₃ o Cl.

En algunos compuestos Z es CH₃

En algunos compuestos X es CH₃ o OCH₃.

También se divulga un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

30 R² es F o CH₃;

R¹ y R³ se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros, each opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R⁴ es H, CH₃ o Cl;

Z es CH₃; y

35 X es CH₃ o OCH₃.

También se divulga un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R² es F o CH₃;

40 R¹ y R³ se toman juntos para formar un heterociclilo de 3-12 miembros seleccionados del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino y homopiperidino, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más R⁷;

R⁴ es H, CH₃ o Cl;

R⁷ es C(O)R¹³ o SO₂R¹³;

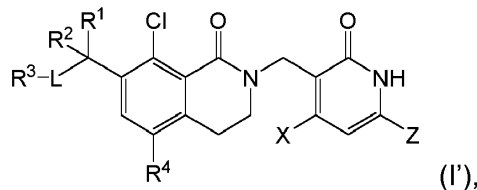
cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁵;

cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄;

Z es CH₃; y

X es CH₃ o OCH₃.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula. (I'):



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en F, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(O)R⁵, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, donde cada uno de dichos alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ está
 10 opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R² es H, F o alquilo C₁-C₄;

L es un enlace o un alquilenos C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno
 15 de dichos alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R⁴ es H, halo o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

20 cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O o C(O)R¹³;

R⁸ es alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

25 R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

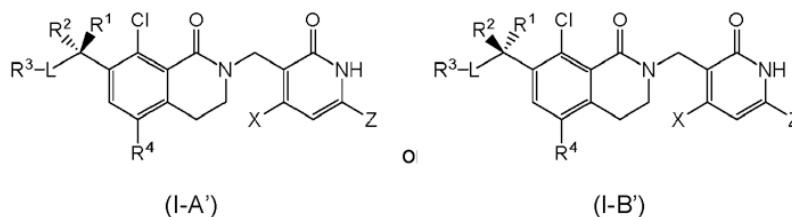
R¹² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

30 cada R¹³ es independientemente H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I') tiene la estereoquímica absoluta en el átomo de carbono que tiene los sustituyentes R¹ y R² como se muestra en la Fórmula (I-A') o (I-B'):



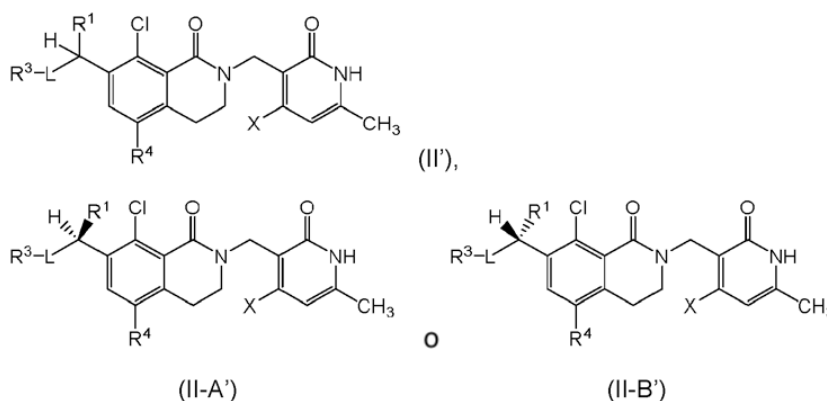
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en las que:

R¹, R², L, R³, R⁴, X y Z se definen como para Fórmula (I).

- 5 Las realizaciones descritas en este documento para la Fórmula (I), (I-A) y (I-B) también son aplicables a los compuestos de Fórmulas (I'), (I-A') y (I-B') en la medida en que no sean inconsistentes.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (II'), (II-A') o (II-B'):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- 10 en las que:

R¹, L, R³ y X se definen como para Fórmula (I'); y

R⁴ es H, Cl, Br, F o CH₃.

Las realizaciones descritas en este documento para la Fórmula (I), (I-A) y (I-B) también son aplicables a los compuestos de Fórmulas (II'), (II-A') y (II-B') en la medida en que no sean inconsistentes.

- 15 Una "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende dos o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente terapéutico anticáncer adicional o un agente paliativo. En algunas de tales realizaciones, el al menos un agente medicinal o farmacéutico adicional es un agente anticanceroso como se describe a continuación. En algunas de tales realizaciones, la combinación proporciona un efecto anticancerígeno aditivo, mayor que aditivo o sinérgico. En algunas de tales realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos anticancerosos se seleccionan del grupo que consiste en agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de la transducción de señales y agentes antiproliferativos.

30 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

En algunas realizaciones, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso descrito en el presente documento comprenden además administrar al sujeto una cantidad de un agente terapéutico anticanceroso o un agente paliativo, cuyas cantidades son conjuntamente eficaces para tratar dicho crecimiento celular anormal. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos anticancerosos se seleccionan entre
 5 agentes antitumorales, agentes antiangiogénicos, inhibidores de transducción de señales y agentes antiproliferativos, cuyas cantidades son conjuntamente eficaces para tratar dicho crecimiento celular anormal. En algunas de tales realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, radiación,
 10 inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

En realizaciones frecuentes de los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso proporcionado en el presente documento, el crecimiento celular anormal es cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el uso proporcionado dan como resultado uno o más de los siguientes efectos: (1) inhibición de la proliferación de células cancerosas; (2) inhibición de la
 15 invasividad de las células cancerosas; (3) Inducción de la apoptosis de células cancerosas; (4) inhibición de la metástasis de células cancerosas; o (5) inhibición de la angiogénesis.

También se describe un procedimiento para el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2 en un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad que sea eficaz para tratar dicho trastorno.

20 A menos que se indique otra cosa, todas las referencias en este documento a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales, solvatos, hidratos y complejos de los mismos, y a solvatos, hidratos y complejos de sales de los mismos, incluyendo polimorfos, estereoisómeros y versiones isotópicamente marcadas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, sales de adición de ácidos y sales de adición de bases de los compuestos de una de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades del compuesto original. La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos de las fórmulas divulgadas en el presente documento.

30 Por ejemplo, los compuestos de la invención que son de naturaleza básica pueden ser capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente el compuesto de la presente invención de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y luego simplemente convertir este último nuevamente en el compuesto de base libre mediante
 35 tratamiento con un reactivo alcalino y, subsecuentemente, convertir esta última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos de base de esta invención pueden prepararse tratando el compuesto de base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico u mineral seleccionado en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras la evaporación del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada. La sal ácida deseada también puede
 40 precipitarse de una solución de la base libre en un disolvente orgánico mediante la adición de un mineral o ácido orgánico apropiado a la solución.

Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de clorhidrato, bromhidrato, hidroyoduro, nitrato,
 45 sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a, sales de acetato, acrilato, bencenosulfonato, benzoato (tal como clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato y metoxibenzoato), bicarbonato, bisulfato, bisulfito, bitartrato, borato, bromuro, butino-1,4. -dioato, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, caproato, caprilato, clavulanato, citrato, decanoato, dihidrocloruro, dihidrogenofosfato, edetato, edisilato, estolato, esilato, etilsuccinato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolato, glicolilarsanilato, heptanoato, hexin-1,6-dioato, hexyiresorcinato, hodrabamina, bromhidrato, clorhidrato, γ -hidroxibutirato, yoduro, butirato, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metafosfato, metano-sulfonato, metilsulfato, monohidrogenofosfato, mucato, napsilato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fenilacetatos, fenilbutirato, fenilpropionato, ftalato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, propanosulfonato, propionato, propiolato, pirofosfato, pirofosfato, salicilato, estearato, subacetato, suberato, succinato, sulfato, sulfonato, sulfato, tanato, tartrato, teoclatato, tosilato, trietiodo y valerato.

Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

- 5 Los compuestos de la invención que incluyen una fracción básica, tal como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida pueden ser capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos y particularmente, las sales de sodio y potasio. Estas sales pueden prepararse mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de esta invención incluyen aquellas que forman sales de bases no tóxicas con los compuestos ácidos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Estas sales también se pueden preparar tratando los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y luego evaporando la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, pueden emplearse cantidades estequiométricas de reactivos para asegurar la finalización de la reacción y los rendimientos máximos del producto final deseado.

10
15
20

Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con tales compuestos. Tales sales básicas no tóxicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas derivadas de tales cationes farmacológicamente aceptables, tal como los cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y los cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina (meaglucina) y las sales de alcanolammonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

25

También se pueden formar hemisaltos de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicálcico.

- 30 Para una revisión de las sales adecuadas, véase el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los expertos en la técnica conocen procedimientos para preparar sales farmacéuticamente aceptables.

Las sales de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención se puede preparar fácilmente mezclando soluciones del compuesto y el ácido o base deseados, según sea apropiado. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

35

Los expertos en la técnica entenderán que los compuestos de la invención en forma de base libre que tienen una funcionalidad básica se pueden convertir en las sales de adición de ácido tratando con un exceso estequiométrico del ácido apropiado. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención se pueden reconvertir a la base libre correspondiente tratando con un exceso estequiométrico de una base adecuada, tal como carbonato de potasio o hidróxido de sodio, típicamente en presencia de solvente acuoso, y a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y 100 °C. La forma de base libre puede aislarse por medios convencionales, tales como extracción con un disolvente orgánico. Además, las sales de adición de ácido de los compuestos de la invención pueden intercambiarse aprovechando las solubilidades diferenciales de las sales, las volatilidades o las acidez de los ácidos, o tratando con la resina de intercambio iónico cargada apropiadamente. Por ejemplo, el intercambio puede verse afectado por la reacción de una sal de los compuestos de la invención con un ligero exceso estequiométrico de un ácido de un pK más bajo que el componente ácido de la sal de partida. Esta conversión se realiza típicamente a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y el punto de ebullición del disolvente que se utiliza como medio para el procedimiento. Intercambios similares son posibles con sales de adición de bases, típicamente a través de la intermediación de la forma de base libre.

40
45
50

Los compuestos de la invención pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. Cuando el disolvente o el agua se unen fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida, independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua se unen débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua.

55

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen hidratos y solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

5 También se divulgan complejos tales como clatrato, complejos de inclusión de fármaco-huésped en los que, a diferencia de los solvatos mencionados anteriormente, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen los complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (agosto de 1975).

10 También se divulgan profármacos de los compuestos de las fórmulas proporcionadas en el presente documento. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de la invención que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos, cuando se administran a un sujeto, pueden convertirse en los compuestos de la invención, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se conocen como "profármacos". Puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) and 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Como se usa en este documento, "sujeto" puede referirse a un sujeto humano o animal.

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la invención con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la técnica como "pro-fracciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H Bundgaard (Elsevier, 1985).

20 Algunos ejemplos no limitativos de profármacos potenciales incluyen:

(i) cuando el compuesto contiene una funcionalidad de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alquilo (C₁-C₈);

(ii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad alcohol (-OH), un éter del mismo, por ejemplo, reemplazo del hidrógeno con alcanoiloximetilo (C₁-C₆); y

25 (iii) cuando el compuesto contiene una funcionalidad amino primaria o secundaria (-NH₂ o -NHR donde R = H), una de sus amidas, por ejemplo, el reemplazo de uno o ambos hidrógenos con un grupo metabólicamente adecuado lábil, como una amida, carbamato, urea, fosfonato, sulfonato, etc.

En las referencias mencionadas anteriormente se pueden encontrar ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros posibles tipos de profármacos.

30 Finalmente, ciertos compuestos inventivos pueden actuar como profármacos potenciales de otros compuestos inventivos.

También se incluyen dentro del alcance de la invención los metabolitos de los compuestos de las fórmulas descritas en este documento, es decir, los compuestos formados in vivo tras la administración de un fármaco.

35 Los compuestos de las fórmulas proporcionadas en el presente documento pueden tener átomos de carbono asimétricos. Los enlaces carbono-carbono de los compuestos de la invención pueden representarse en el presente documento utilizando una línea sólida (——), una cuña sólida (▲), o una cuña punteada (⋯⋯⋯). El uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos tiene la intención de indicar que todos los estereoisómeros posibles (por ejemplo, enantiómeros específicos, mezclas racémicas, etc.) en ese átomo de carbono están incluidos. El uso de una cuña sólida o de puntos para representar los enlaces a los átomos de carbono asimétricos tiene la intención de indicar que solo se incluye el estereoisómero mostrado. Es posible que los compuestos de la invención puedan contener más de un átomo de carbono asimétrico. En esos compuestos, el uso de una línea sólida para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos significa que todos los estereoisómeros posibles deben incluirse. Por ejemplo, a menos que se indique otra cosa, se pretende que los compuestos de la invención puedan existir como enantiómeros y diastereómeros o como racematos y mezclas de los mismos. El uso de una línea sólida para representar enlaces a uno o más átomos de carbono asimétricos en un compuesto de la invención y el uso de una cuña de puntos o sólida para representar enlaces a otros átomos de carbono asimétricos en el mismo compuesto tiene la intención de indicar que una mezcla de diastereoisómeros está presente.

50 Los compuestos de la invención que tienen centros quirales pueden existir como estereoisómeros, tales como racematos, enantiómeros o diastereómeros.

Los estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas de la presente invención pueden incluir isómeros cis y trans, isómeros ópticos tales como enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, atropisómeros, isómeros conformacionales y tautómeros de los compuestos de la invención, incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isómero; y mezclas de los mismos (tales como racematos y pares

diastereoméricos). También se incluyen sales de adición de ácido o adición de base en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

5 Cuando un racemato cristaliza, pueden ser posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un solo enantiómero.

10 Los compuestos de la invención pueden exhibir los fenómenos de tautomerismo e isómeroía estructural. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma de ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, suele predominar un tautómero. Aunque se puede describir un tautómero, la presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de las fórmulas proporcionadas.

15 Además, algunos de los compuestos de la invención pueden formar atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos). Los atropisómeros son estereoisómeros conformacionales que se producen cuando se evita la rotación alrededor de un enlace único en la molécula, o se ralentiza considerablemente, como resultado de las interacciones estéricas con otras partes de la molécula y los sustituyentes en ambos extremos del enlace único son asimétricos. La interconversión de atropisómeros es lo suficientemente lenta para permitir la separación y el aislamiento en condiciones predeterminadas. La barrera de energía para la racemización térmica puede determinarse por el impedimento estérico para liberar la rotación de uno o más enlaces que forman un eje quiral.

20 Cuando un compuesto de la invención contiene un grupo alqueno o alquenoileno, pueden ser posibles isómeros cis/trans geométricos (o Z/E). Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

25 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).

30 Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto contenga una fracción ácida o básica, un ácido o base tal como ácido tartárico o 1-feniletilamina. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el (los) enantiómero (s) correspondiente (s) por medios bien conocidos por los expertos en la técnica.

35 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) pueden obtenerse en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % de isopropanol, típicamente de 2 a 20 %, y de 0 a 5 % de una alquilamina, típicamente 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compuestos" por E L Eliel (Wiley, Nueva York, 1994).

40 "Enantioméricamente puro", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un enantiómero único y que se describe en términos de exceso enantiomérico (e.e.). Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 80 %, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente 90 %, más preferiblemente aún en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 95 %, más preferiblemente todavía, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 98 %, lo más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 99 %. De manera similar, "diastereoméricamente puro", como se usa en el presente documento, describe un compuesto que está presente como un diastereómero y que se describe en términos de exceso diastereomérico (e.e.). Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 80 %, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 90 %, más preferiblemente aún en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 95 %, más preferiblemente todavía, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 98 %, lo más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 99 %.

55 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en una de las fórmulas proporcionadas, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

Los compuestos marcados isotópicamente de la invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

- 5 Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, per no limitados a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl . Ciertos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , pueden ser útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , pueden ser particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad.

- Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede ofrecer ciertas ventajas terapéuticas potenciales resultantes de una estabilidad metabólica potencialmente mayor, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosificación potencialmente reducidos y, por lo tanto, pueden preferirse en algunos circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos por un reactivo no marcado con isótopos.

- Los compuestos de la invención se pueden usar como productos cristalinos o amorfos, o mezclas de los mismos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización o secado por evaporación. Se puede utilizar el secado por microondas o radio frecuencia para este propósito.

Procedimientos terapéuticos y usos

La invención proporciona además un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos o agentes paliativos.

- En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente antitumoral, cuyas cantidades son conjuntamente eficaces para tratar dicho crecimiento celular anormal, para su uso en el tratamiento de crecimiento celular anormal en un sujeto. En algunas de tales realizaciones, el agente antitumoral se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

- Los compuestos de la invención y otros compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en el presente documento, a saber, compuestos de fórmulas I, II, III, I-A, I-A', I-B, I-B', II-A, II-A', II-B, II-B' y III como se proporcionan y definen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se divulga un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectivo en el tratamiento del crecimiento celular anormal.

- También se divulga un procedimiento para inhibir la proliferación de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la proliferación celular.

- También se divulga un procedimiento para inhibir la invasividad de células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inhibir la invasividad celular.

También se divulga un procedimiento para inducir apoptosis en células cancerosas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para inducir la apoptosis.

- También se divulga un procedimiento para inducir la apoptosis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una de las fórmulas descritas en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En realizaciones frecuentes de los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso provisto en el presente documento, el crecimiento celular anormal es cáncer, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer de meduloblastoma, cáncer de hígado,

5 rhabdomyosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o
 cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de la región anal, cáncer de
 estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer de las trompas de Falopio, carcinoma del
 endometrio, carcinoma de la cervix, carcinoma de vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de
 10 esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea. cáncer de la
 glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de
 pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer de riñón o uréter,
 carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma
 primario del CNS, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, o una combinación de
 uno o más de los cánceres anteriores.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención es selectivo para la forma mutante de EZH2, de tal manera
 que se inhibe la trimetilación de H3K27, que está asociada con ciertos cánceres. Los procedimientos y usos
 provistos en el presente documento se pueden usar para tratar los cánceres, incluido el linfoma folicular y el linfoma
 difuso de células B grandes (DLBCL).

15 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de cánceres tales como tumores tales como
 carcinomas y sarcomas cerebrales, mamarios, cervicales, colorrectales, endometriales, esofágicos,
 gástricos/estomacales, de cabeza y cuello, hepatocelular, laríngeo, de pulmón, oral, ovario, de próstata, testiculares
 y de tiroides.

20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de
 un compuesto que se administra y que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas del trastorno que se está
 tratando. En referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a aquella
 cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño del tumor, (2) inhibir (es decir, ralentizar en cierta medida,
 preferiblemente detener) la metástasis tumoral, (3) inhibir en cierta medida (es decir, ralentizar en cierta medida,
 25 preferiblemente detener) el crecimiento del tumor o la invasividad del tumor, y/o (4) aliviar en cierta medida (o,
 preferiblemente, eliminar) uno o más signos o síntomas asociados con el cáncer.

Como se usa en este documento, "sujeto" se refiere a un sujeto humano o animal. En ciertas realizaciones
 preferidas, el sujeto es un ser humano.

30 El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa revertir,
 aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o condición al que se aplica tal término, o uno o más síntomas
 de tal trastorno o condición. El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, a menos que se
 indique otra cosa, se refiere al acto de tratar como "tratar" se define inmediatamente antes. El término "tratar"
 también incluye el tratamiento adyuvante y neoadyuvante de un sujeto.

Los términos "crecimiento celular anormal" y "trastorno hiperproliferativo" se usan indistintamente en esta solicitud.

35 "Crecimiento celular anormal", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere
 al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de
 inhibición de contacto). El crecimiento celular anormal puede ser benigno (no canceroso) o maligno (canceroso).
 Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que muestran una mayor expresión de
 EZH2; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que EZH2 se sobreexpresa; (3)
 40 tumores que proliferan por la activación aberrante de EZH2; y (4) células benignas y malignas de otras
 enfermedades proliferativas en las que se produce una activación aberrante de EZH2.

Como se usa en el presente documento, "cáncer" se refiere a cualquier crecimiento o tumor maligno y/o invasivo
 causado por un crecimiento celular anormal. Como se usa en este documento, "cáncer" se refiere a los tumores
 sólidos nombrados por el tipo de células que los forman, el cáncer de la sangre, la médula ósea o el sistema
 linfático. Ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, sarcomas y carcinomas. Ejemplos de cánceres
 45 de la sangre incluyen, pero no se limitan a, leucemias, linfomas y mieloma. El término "cáncer" incluye, pero no se
 limita a, un cáncer primario que se origina en un sitio específico del cuerpo, un cáncer metastásico que se diseminó
 desde el lugar donde comenzó a otras partes del cuerpo, una recurrencia del cáncer primario original después de la
 remisión, y un segundo cáncer primario que es un nuevo cáncer primario en una persona con antecedentes de
 cáncer de diferente tipo al anterior. Los compuestos de la invención pueden inhibir EZH2, y por lo tanto pueden ser
 50 útiles como agentes antiproliferativos (por ejemplo, cáncer) o agentes antitumorales (por ejemplo, efecto contra
 tumores sólidos) en mamíferos, particularmente en seres humanos. En particular, los compuestos de la invención
 pueden ser útiles en la prevención y el tratamiento de una variedad de trastornos hiperproliferativos humanos, tales
 como el crecimiento celular anormal maligno o benigno.

55 Los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en el presente documento pueden ser útiles para
 el tratamiento de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, cánceres del:

sistema circulatorio, por ejemplo, corazón (sarcoma [angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma,
 liposarcoma], mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma), mediastino y pleura y otros órganos
 intratorácicos, tumores vasculares y tejido vascular asociado a tumores;

- 5 tracto respiratorio, por ejemplo, cavidad nasal y oído medio, senos accesorios, laringe, tráquea, bronquios y pulmones, tal como el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, célula grande indiferenciada, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;
- 10 sistema gastrointestinal, por ejemplo, esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), gástrico, páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma) intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma);
- 15 tracto genitourinario, por ejemplo, riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y/o uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testis (seminoma, teratoma), carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma);
- 20 hígado, por ejemplo, hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma, tumores endocrinos pancreáticos (tales como feocromocitoma, insulinoma, tumor vasoactivo de péptido intestinal, tumor de células de islote y glucagonoma);
- 25 hueso, por ejemplo, sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, tumor maligno de células gigantes cordoma, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- 30 sistema nervioso, por ejemplo, neoplasias del sistema nervioso central (CNS), linfoma primario del CNS, cáncer de cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cáncer de cerebro (astrocitoma, meduloblastoma), glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);
- 35 sistema reproductivo, por ejemplo, ginecológico, útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pre-tumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar, tumores de células granuloso-cecales, Tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (sarcoma embrionario) y otros sitios asociados con órganos genitales femeninos, placenta, pene, próstata, testículos y otros sitios asociados con órganos genitales masculinos;
- 40 Sistema hematológico, por ejemplo, sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno];
- cavidad oral, por ejemplo, labio, lengua, encía, suelo de la boca, paladar y otras partes de la boca, glándula parótida y otras partes de las glándulas salivales, amígdala, orofaringe, nasofaringe, seno piriforme, hipofaringe y otros sitios en el labio, cavidad bucal y faringe.
- 45 piel, por ejemplo, melanoma maligno, melanoma cutáneo, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma y queloides;
- glándulas suprarrenales: neuroblastoma; y
- 50 otros tejidos incluyendo tejido conectivo y blando, retroperitoneo y peritoneo, ojo, melanoma intraocular y anexos, mama, cabeza y/o cuello, región anal, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales y otras glándulas endocrinas y estructuras relacionadas, neoplasias malignas secundarias y no especificadas de ganglios linfáticos, neoplasias malignas secundarias de los sistemas respiratorio y digestivo y neoplasias malignas secundarias de otros sitios.

55 Más específicamente, los ejemplos de "cáncer" cuando se usan en este documento en relación con la presente invención incluyen cáncer seleccionado de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de mama, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central

(CNS), linfoma primario del CNS, linfoma no Hodgkin, tumores del eje espinal o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

5 Todavía más específicamente, ejemplos de "cáncer" cuando se usan en este documento en relación con la presente invención incluyen cáncer seleccionado de cáncer de pulmón (NSCLC y SCLC), cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal o combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

En una realización de la presente invención, las condiciones no cancerosas incluyen tales condiciones hiperplásicas tales como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) e hiperplasia benigna de la próstata (por ejemplo, BPH).

10 En otro aspecto, se divulga un procedimiento para inhibir la proliferación celular, que comprende poner en contacto células con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para inhibir la proliferación de las células.

En otro aspecto, se divulgan procedimientos para inducir la apoptosis celular, que comprenden poner en contacto células con un compuesto descrito en el presente documento en una cantidad efectiva para inducir la apoptosis de las células.

15 "Poner en contacto" se refiere a unir un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de la invención y una célula que expresa EZH2 juntos de tal manera que el compuesto pueda afectar la actividad de EZH2, ya sea directa o indirectamente. El contacto puede realizarse in vitro (es decir, en un entorno artificial tal como, por ejemplo, sin limitación, en un tubo de ensayo o medio de cultivo) o in vivo (es decir, dentro de un organismo vivo tal como, sin limitación, un ratón, rata o conejo.)

20 En algunas realizaciones, las células están en una línea celular, tal como una línea celular de cáncer. En otras realizaciones, las células están en un tejido o tumor, y el tejido o tumor puede estar en un sujeto, incluido un ser humano.

Formas de dosificación y regimens

25 La administración de los compuestos de la invención puede efectuarse mediante cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o de infusión), tópica y rectal.

30 Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis se puede reducir o aumentar proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas unitarias de dosificación de la invención puede ser dictada por y directamente dependiente en (a) las características únicas del agente quimioterapéutico y el efecto terapéutico o profiláctico particular que debe lograrse, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición de tal compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

40 Por lo tanto, el experto en la materia apreciaría, basándose en la divulgación proporcionada en el presente documento, que la dosis y el régimen de dosificación se ajustan de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas terapéuticas. Es decir, la dosis máxima tolerable se puede establecer fácilmente, y la cantidad efectiva que proporciona un beneficio terapéutico detectable a un paciente también se puede determinar, al igual que los requisitos temporales para administrar cada agente para proporcionar un beneficio terapéutico detectable al paciente. Por consiguiente, aunque ciertos regímenes de dosis y administración se ejemplifican en el presente documento, estos ejemplos no limitan de ninguna manera la dosis y el régimen de administración que se pueden proporcionar a un paciente al practicar la presente invención.

50 Se debe tener en cuenta que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y la gravedad de la condición a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación establecidos en el presente documento son de ejemplo únicamente y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. Por ejemplo, las dosis pueden ajustarse según los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos, que pueden incluir efectos clínicos tales como efectos tóxicos y/o valores de laboratorio. Por lo tanto, la presente invención abarca la escalada de dosis intra-paciente según lo determinado por el experto en la técnica. La determinación de las dosis y los regímenes apropiados para la administración del agente quimioterapéutico son bien conocidos en la técnica relevante y se entenderá que están

comprendidos por el experto en la técnica una vez que se proporcionan las enseñanzas divulgadas en el presente documento.

5 La cantidad del compuesto de la invención administrada dependerá del sujeto que se trate, la gravedad del trastorno o condición, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis efectiva está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, siempre que dichas dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para administración a lo largo del día.

Formulaciones y vías de administración.

15 Como se usa en este documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o diluyente que no causa irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto activo.

20 El vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender cualquier vehículo o excipiente farmacéutico convencional. La elección del vehículo y/o excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

25 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos (tales como hidratos y solvatos). Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por lo tanto, para la administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como el ácido cítrico, pueden emplearse junto con diversos desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Ejemplos de excipientes, sin limitación, incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles. Además, los agentes lubricantes como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco son a menudo útiles para propósitos de compresión. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Ejemplos no limitantes de materiales, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en el mismo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorante o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

35 La composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma adecuada para la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, formulación de liberación sostenida, solución o suspensión, para inyección parenteral como solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio.

40 Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de un compuesto activo en una solución acuosa estéril, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Tales formas de dosificación pueden taponarse adecuadamente, si se desea.

La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de cantidades precisas.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de agentes activos y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en 'Remington's Pharmaceutical Sciences', edición 19 (Mack Publishing Company, 1995).

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal, o se puede emplear la administración bucal o sublingual por medio de la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las llenas de líquido), masticables, multi- y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas (incluida mucoadhesivos), ovulos, sprays y formulaciones líquidas.

55 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden usar como rellenos en cápsulas blandas o duras e incluyen típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol,

polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un saquito.

5 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución y desintegración tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang y Chen (2001).

10 Para las formas de dosificación en comprimidos, el agente activo puede constituir de 1 % en peso a 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5 % en peso a 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del agente activo, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida de alquilo inferior, almidón, pregelatinizado y sodio. En general, el desintegrante puede comprender de 1 % en peso a 25 % en peso, preferiblemente de 5 % en peso a 20 % en peso de la forma de dosificación.

15 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidrato.

20 Los comprimidos también pueden incluir opcionalmente agentes con actividad de superficie, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes con actividad de superficie están típicamente en cantidades de 0,2 % en peso a 5 % en peso del comprimido, y agentes de deslizamiento típicamente de 0,2 % en peso a 1 % en peso del comprimido.

25 Los comprimidos también generalmente contienen lubricantes tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes generalmente están presentes en cantidades de 0,25 % en peso a 10 % en peso, preferiblemente de 0,5 % en peso a 3 % en peso del comprimido.

Otros ingredientes convencionales incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

30 Los comprimidos de ejemplo pueden contener hasta aproximadamente 80 % en peso de agente activo, de aproximadamente 10 % en peso a aproximadamente 90 % en peso de aglomerante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de desintegrante, y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso de lubricante.

35 Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o las porciones de mezclas pueden alternativamente ser granuladas en húmedo, en seco o fundidas, congeladas en fusión o extruidas antes de la preparación de comprimidos. La formulación final puede incluir una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; o encapsulada.

La formulación de los comprimidos se discute en detalle en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

40 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

45 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente U.S. No. 6.106.864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, se pueden encontrar en Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2), 1-14 (2001). El uso de goma de mascar para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Administración parenteral

50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones,

pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usar junto con un vehículo adecuado, tal como agua estéril, libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

- 5 La solubilidad de los compuestos de la invención usados en la preparación de soluciones parenterales puede incrementarse potencialmente mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

10 Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse potencialmente como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para su administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen cánulas recubiertas con fármacos y microsferas de PGLA.

15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse potencialmente por vía tópica a la piel o mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos, apósitos, espumas, películas, parches para la piel, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin and Morgan (octubre de 1999). Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis y microinyección de agujas o sin agujas (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

20 Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse potencialmente por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tales como la fosfatidilcolina), de un inhalador de polvo seco o como un spray de aerosol de un recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una neblina fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede incluir un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

30 El recipiente presurizado, bomba, spray, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del (de los) compuesto (s) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación. del activo, un propelente (s) como disolvente y un surfactante opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

35 Antes de su uso en un polvo seco o en una formulación en suspensión, el compuesto puede micronizarse hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente menos de 5 micrones). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por aspersión.

40 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o HPMC), ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

45 Una formulación de solución adecuada para usar en un atomizador que utilice electrohidrodinámica para producir una neblina fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica incluye un compuesto de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que se pueden usar en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden agregarse a aquellas formulaciones de la invención destinadas a la administración por inhalación/intranasal.

55 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada utilizando, por ejemplo, ácido poli(DL-láctico-coglicólico (PGLA)). Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controladas, dirigida y programada.

En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención están dispuestas típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene un montaje deseado del compuesto de la invención. La dosis diaria total se puede administrar en una dosis única o, más generalmente, en dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención pueden administrarse potencialmente por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario o enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea apropiado.

Las formulaciones para administración rectal/vaginal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse potencialmente directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auditiva pueden incluir ungüentos, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tal como niosomas o liposomas. Un polímero tal como el ácido poliacrílico entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelan, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

Las formulaciones para administración ocular/auditiva pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.

Otras tecnologías

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, tasa de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración antes mencionados.

Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, pueden ser útiles para diferentes formas de dosificación y vías de administración. Se pueden usar tanto los complejos de inclusión como los de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las más utilizadas para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, cuyos ejemplos se pueden encontrar en las publicaciones PCT números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

Dosificación

La cantidad de compuesto activo administrado dependerá del sujeto que se trate, la gravedad del trastorno o condición, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe. Sin embargo, una dosificación efectiva está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,07 a aproximadamente 7000 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2500 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden usar dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, con tales dosis más grandes típicamente divididas en varias dosis más pequeñas para su administración durante todo el día.

Kit de partes

Dado que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el fin de tratar una enfermedad o condición en particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de acuerdo con la invención, puede combinarse convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención incluye dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es el conocido empaque blíster utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

El kit de la invención puede ser particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o

para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit generalmente incluye instrucciones para la administración y puede proporcionarse con una ayuda de memoria.

Terapia de combinación

5 Como se usa en el presente documento, el término "terapia de combinación" se refiere a la administración de un compuesto de la invención junto con al menos un agente farmacéutico o medicinal adicional (por ejemplo, un agente anticanceroso), ya sea secuencial o simultáneamente.

10 Como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden usarse potencialmente en combinación con uno o más agentes anticancerígenos adicionales que se describen a continuación. Cuando se usa una terapia de combinación, el uno o más agentes anticancerígenos adicionales pueden administrarse secuencialmente o simultáneamente con el compuesto de la invención. En una realización, el agente anticancerígeno adicional se administra a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) antes de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticancerígeno adicional se administra al mamífero después de la administración del compuesto de la invención. En otra realización, el agente anticancerígeno adicional se administra al mamífero (por ejemplo, un ser humano) simultáneamente con la administración del compuesto de la invención.

15 La invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anormal en un mamífero, incluido un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de la invención, como se definió anteriormente (incluidos los hidratos, solvatos y polimorfos de dicho compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables), en combinación con uno o más (preferiblemente uno a tres) agentes contra el cáncer seleccionados del grupo que consiste en agentes anti-angiogénesis e inhibidores de la transducción de señales y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde las cantidades del agente activo y la combinación de los agentes anticancerígenos, cuando se toman en su totalidad, son terapéuticamente efectivos para tratar dicho crecimiento celular anormal.

25 En una realización de la presente invención, el agente anticanceroso usado junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento es un agente antiangiogénico (por ejemplo, un agente que impide que los tumores desarrollen nuevos vasos sanguíneos). Ejemplos de agentes antiangiogénicos incluyen, por ejemplo, inhibidores de VEGF, inhibidores de VEGFR, inhibidores de TIE-2, inhibidores de PDGFR, inhibidores de angiopoetina, inhibidores de PKC β , inhibidores de la COX-2 (ciclooxigenasa II), integrinas (alfa-v/beta-3), inhibidores de la MMP-2 (matriz-metaloproteinasas 2), e inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteinasas 9).

30 Los agentes antiangiogénicos preferidos incluyen sunitinib (Sutent™), bevacizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) y AG 13958 (Pfizer).

35 Los agentes adicionales antiangiogénicos incluyen vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octasodium (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetratiomolibdata (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352), y CP-868,596 (Pfizer).

Otros agentes antiangiogénicos incluyen enzastaurina (LY 317615), midostaurina (CGP 41251), perifosina (KRX 0401), teprenona (Selbex™) y UCN 01 (Kyowa Hakko).

40 Otros ejemplos de agentes antiangiogénicos que se pueden usar junto con un compuesto de la invención y las composiciones farmacéuticas descritas aquí incluyen celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Farmacia) y etoricoxib (Arcoxia™).

45 Otros agentes antiangiogénicos incluyen exisulind (Aptosyn™), salsalato (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofen (Motrin™), ketoprofen (Orudis™), nabumetona (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxen (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indometacin (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ketorolac (Toradol™), y oxaprozín (Daypro™).

Otros agentes antiangiogénicos incluyen ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), incyclinide (Metastat™), y PCK 3145 (Procyon).

50 Otros agentes antiangiogénicos incluyen acitretina (Neotigason™), plitidepsin (aplidine™), cilengtide (EMD 121974), combretastatin A4 (CA4P), fenretinide (4 HPR), halofuginone (Tempostatin™), Panzem™ (2-metoxiestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat (BMS 275291), catumaxomab (Removab™), lenalidomide (Revlimid™), squalamine (EVIZON™), talidomida (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522), y ácido zoledrónico (Zometa™).

55 En otra realización, el agente anticanceroso es un llamado inhibidor de la transducción de señales (por ejemplo, inhibe los medios por los cuales las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales de crecimiento, diferenciación y supervivencia celular se comunican dentro de la célula). Los inhibidores de la

transducción de señales incluyen moléculas pequeñas, anticuerpos y moléculas antisentido. Los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa o inhibidores de la serina/treonina quinasa) e inhibidores del ciclo celular. Más específicamente, los inhibidores de la transducción de señales incluyen, por ejemplo, inhibidores de la farnesil proteína transferasa, inhibidores de EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, inhibidores de IGF1R, MEK, inhibidores de c-Kit, inhibidores de FLT-3, K-Ras inhibidores de la PI3quinasa, inhibidores de la JAK, inhibidores de la STAT, inhibidores de la Raf quinasa, inhibidores de la Akt, inhibidores de la mTOR, inhibidores de la P70S6 quinasa, inhibidores de la vía WNT y los llamados inhibidores de la quinasa de múltiples objetivos.

Los inhibidores de transducción de señales preferidos incluyen gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), y PD325901 (Pfizer).

Ejemplos adicionales de inhibidores de la transducción de señales que pueden usarse junto con un compuesto de la invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R³™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim), y Cervene™ (TP 38).

Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosine (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (E75 cancer vaccine), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569), y pertuzumab (Omnitarg™).

Otros ejemplos de inhibidores de la transducción de señales incluyen ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), y VX 680 (Vertex).

Además, otros inhibidores de la transducción de señales incluyen XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), y GI-4000 (Globelmmune).

Otros inhibidores de la transducción de señales incluyen ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (One Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer), y AG 024322 (Pfizer).

Esta invención contempla el uso de un compuesto de la invención junto con agentes antineoplásicos clásicos. Los agentes antineoplásicos clásicos incluyen, pero no se limitan a, moduladores hormonales tales como agentes hormonales, antihormonales, agonistas de andrógenos, antagonistas de andrógenos y terapéuticos antiestrógenos, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), agentes silenciadores de genes o agentes activadores de genes, ribonucleasas, proteosómicos, Inhibidores de la topoisómeroasa I, derivados de la campotecina, inhibidores de la topoisómeroasa II, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1), inhibidores de la microtubulina, antibióticos, inhibidores de vástagos derivados de plantas, compuestos coordinados con platino, agentes terapéuticos de genes, oligonucleótidos antisentido, agentes de direccionamiento vascular (VTA) y estatinas

Ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en la terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, glucocorticoides, tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona y progestinas tales como medroxiprogesterona, acetato de megestrol (Megace), mifepristona (RU-486), moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, tales como tamoxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, afimoxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, fispemifeno, ormeloxifeno, ospemifeno, tesmilifeno, toremifeno, trilostano y CHF 4227 (Cheisi), Subreguladores selectivos del receptor de estrógeno (SERD's; tales como fulvestrant), exemestano (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestano, fadrozole, letrozole (Femara), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH; también conocida comúnmente como hormona luteinizante [LHRH]) tales como buserelin (Suprefact), goserelin (Zoladex), leuprorelin (Lupron), y triptorelin (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamide (Casodex), ciproterona, flutamide (Eulexin), megestrol, nilutamide (Nilandron), y osaterone, dutasteride, epristeride, finasteride, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelin, leuprorelin, triptorelin, bicalutamide, tamoxifen, exemestano, anastrozole, fadrozole, formestane, letrozole, y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos utilizados en combinación con un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácido hidroxámico suberolanilida (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipeptide (FR⁹⁰1228 o FK228), G2M-777, MS-275, butirato de pivaloiloximetilo y PXD-101; Onconase (ranpirinase), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptotecina, belotecan, BN-80915 (Roche), camptotecina, diflomotecan, edotecarin, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hidroxycamptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubicin, adriamicina, amonafide, amrubicin, annamicina, daunorubicin, doxorubicin, elsamitrucin, epirubicin, etoposide, idarubicin, galarubicin, hidroxycarbamida, nemorubicin, novantrone (mitoxantrone), pirarubicin, pixantrone, procarbazine, rebeccamicina, sobuzoxane,

tafluposide, valrubicin, Zinecard (dexrazoxane), N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, AMD-473, altretamine, AP-5280, apaziquone, brostallicin, bendamustine, busulfan, carboquone, carmustine, clorambucil, dacarbazine, estramustine, fotemustine, glufosfamide, ifosfamide, KW-2170, lomustine, mafosfamide, mecloretamina, melfalan, mitobronitol, mitolactol, mitomicina C, mitoxatrona, nimustine, ranimustine, temozolomide, tiotepa, y compuestos alquilantes coordinados con platino tales como cisplatino, Paraplatin (carboplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Eloxatin (oxaliplatino, Sanofi), streptozocin, satraplatino, y combinaciones de los mismos.

La invención también contempla el uso de un compuesto de la invención junto con inhibidores de la dihidrofolato reductasa (tales como metotrexato y NeuTrexin (trimetresate glucuronate)), antagonistas de la purina (tales como 6-mercaptopurina riboside, mercaptopurina, 6-tioguanina, cladribina, clofarina (Clolar), fludarabina, nelarabina, y raltitrexed), antagonistas de pirimidina (tales como 5-fluorouracil (5-FU), Alimta (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), capecitabina (Xeloda™), arabinósido de citosina, Gemzar™ (gemcitabina, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel o Uforal y que incluye combinación TS-1 de tegafur, gimestat y otostat), doxifluridina, carmofur, citarabina (Incluyendo ocfosfato, estearato de fosfato, liberación sostenida y formas liposomales), encitabina, 5-azacitidina (Vidaza), decitabina, y etinilciticidina) y otros antimetabolitos tales como eflornitina, hidroxiaurea, leucovorina, nolatrexed (Thymitaq), triapina, trimetrexato, ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-tenoil)-L-glutámico, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) y GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes citotóxicos antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, braxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunina (Bristol-Myers Squibb Company), actinomicina D, bleomicina, mitomicina C, neocarzinostatin (Zinostatin), vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina (Navelbine), docetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (incluyendo conjugado de Taxoprexin a DHA/paclitaxel), cisplatino, carboplatino, Nedaplatino, oxaliplatino (Eloxatin), Satraplatino, Camptosar, capecitabina (Xeloda), oxaliplatino (Eloxatin), Taxotere alitretinoína, Canfosfamide (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ácido ibandrónico, L-asparaginasa, pegaspargasa (Oncaspar™), Efavoxirina (Efavoxyn™ - terapia de radiación), bexaroteno (Targretin™), Tesmilifene (DPPE - mejora la eficacia de los citotóxicos), Theratope™ (Biomira), Tretinoína (Vesanoid™), tirapazamina (Trizaone™), motexafin gadolinio (Xcytrin™) Cotara™ (mAb), y NBI-3001 (Protox Therapeutics), poliglutamato-paclitaxel (Xyotax™), y combinaciones de los mismos.

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos clásicos usados en terapia de combinación con un compuesto de la invención, opcionalmente con uno o más agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, Un compuesto que expresa TNFalfa en respuesta a la radioterapia), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatin (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatin (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib, y combinaciones de los mismos.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de mama en un ser humano que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferiblemente uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados del grupo que consiste en trastuzumab, tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, gemcitabina, vinorelbina, exemestano, letrozol y anastrozol.

En una realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar el cáncer colorrectal en un mamífero, tal como un ser humano que necesita tal tratamiento, administrando una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferiblemente uno a tres) agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes anticancerígenos particulares incluyen aquellos que se usan típicamente en quimioterapia adyuvante, tales como FOLFOX, una combinación de 5-fluorouracilo (5-FU) o capecitabina (Xeloda), leucovorina y oxaliplatino (Eloxatina). Ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos particulares incluyen aquellos que se usan típicamente en quimioterapia para enfermedades metastásicas, tales como FOLFOX o FOLFOX en combinación con bevacizumab (Avastin); y FOLFIRI, una combinación de 5-FU o capecitabina, leucovorina e irinotecán (Camptosar). Ejemplos adicionales incluyen 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), apilidina (plitidepsina, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacilo Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansina, capecitabina (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabina (Clofarex), CMD-193, combretastatin, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabina (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarin, EMD-273066, enzastaurin (LY-317615)epothilone B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopyridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilone, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregirin), Mitomicina, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatino (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Regin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, SN-38 liposome, Sodium stibogluconate (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetratiomolibdato, talomida, TLK-286 (Telcyta) topotecan (Hycamtin), trabectedin (Yondelis), vatalanib (PTK-787),

vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1, y ZYC300, en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de combinación son efectivas en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del carcinoma de células renales en un ser humano, en combinación con uno o más (preferiblemente uno a tres) anti agentes contra el cáncer seleccionados del grupo que consiste en axitinib (AG 13736), capecitabina (Xeloda), interferón alfa, interleucina-2, bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), talidomida, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en el que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de combinación son efectivas en el tratamiento del carcinoma de células renales.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de melanoma en un ser humano, en combinación con uno o más (preferiblemente uno a tres) agentes anticáncer seleccionados del grupo que consiste en interferón alfa, interleucina-2, temozolomida (Temodar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, dacarbazina (DTIC), carmustina (también conocida como BCNU), cisplatina, vinblastina, tamoxifen, PD-325,901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), talidomida, sorafanib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib y Gleevec, en el que las cantidades del agente activo juntas con las cantidades de agentes anticancerígenos de combinación son efectivaa en el tratamiento del melanoma.

Otra realización de la presente invención de particular interés se refiere a un procedimiento para el tratamiento del cáncer de pulmón en un ser humano que necesita tal tratamiento, que comprende administrar a dicho ser humano una cantidad de un compuesto de la invención, en combinación con uno o más (preferiblemente uno a tres) agentes anticancerígenos seleccionados del grupo que consiste en capecitabina (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), gemcitabina (Gemzar), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetre disodico (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbine, Irinotecan, Etoposide, Vinblastine, Sunitinib (Sutent™) y Paraplatin (carboplatin), en los que las cantidades del agente activo junto con las cantidades de los agentes anticancerígenos de combinación son efectivas para tratar el cáncer de pulmón.

Procedimientos de síntesis

Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de ejemplo proporcionados en el presente documento y modificaciones de los mismos conocidos por los expertos en la técnica. Además, las rutas de síntesis para la formación de diversos compuestos útiles como materiales de partida para la preparación de los compuestos reivindicados en el presente documento se describen en la Solicitud Internacional No. PCT/IB2013/060682, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Estos y otros procedimientos se ejemplifican en la preparación de los ejemplos proporcionados en este documento. Los expertos en la técnica entenderán que la selección de los materiales de partida y el orden particular de las etapas, incluyendo, por ejemplo, la formación del anillo de lactama, la instalación o manipulación de diversos grupos sustituyentes en la lactama fusionada o sus precursores, y la instalación de la fracción piridinona, puede variarse mediante la selección de una estrategia de síntesis adecuada.

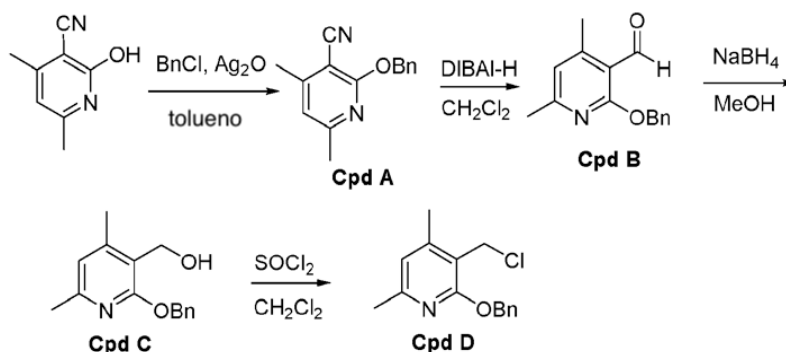
Se proporcionan ejemplos de síntesis a lo largo de los Ejemplos y en la Tabla 1 a continuación. Los valores de IC₅₀ de EZH2 (μM) para WT EZH2 y Y641N EZH2 Mutante se proporcionan en la Tabla 2 para los compuestos de ejemplo de la invención.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en todos los ejemplos: "Ac" significa acetilo, "AcO" u "OAc" significa acetoxi, "Ac₂O" significa anhídrido acético, "ACN" o "MeCN" significa acetonitrilo, "AIBN" significa azobisisobutironitrilo, "BOC", "Boc" o "boc" significa N-tert-butoxicarbonilo, "Bn" significa bencilo, "BPO" significa peróxido de dibenzoilo, "Bu" significa butilo, "iBu" significa isobutilo, "sBu" significa sec-butilo tBu" significa terc-butilo, "tBuOK" o "KOtBu" significa terc-butóxido de potasio, "CDI" significa carbonildiimidazol, "DCE" significa 1,2-dicloroetano, "DCM"(CH₂Cl₂) significa cloruro de metileno, "DEAD" significa azodicarboxilato de dietilo, "DIAD" significa azodicarboxilato de diisopropilo, "DIPEA" o "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, "DIBAL-H" significa hidruro de diisobutilaluminio, "DMA" significa N,N-dimetilacetamida, "DMAP" significa 4-dimetilaminopiridina, "DME" significa dimetoxietano, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DMS" significa dimetilsulfuro, "DMSO" significa dimetilsulfóxido, "dppf" significa (difenilfosfina)ferroceno, "DPPP" significa 1,3-bis (difenilfosfina)propano, "Et" significa etilo, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "HATU" significa hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "HOAc" o "AcOH" significa ácido acético, "i-Pr" o "Pr" significa isopropilo, "IPA" significa alcohol isopropílico, "KHMDS" significa hexametildisilazida de potasio (bis (trimetilsilil) amida de potasio), "LiHMDS" significa hexametildisilazida de litio (bis (trimetilsilil) amida de litio), "mCPBA" significa metacloroperoxi-benzoico, "Me" significa metilo, "MeOH" significa metanol, "Ms" significa metanosulfonato (comúnmente llamado 'mesilato'), "MTBE" significa metil t-butil éter, "NBS" significa N-bromosuccinimida, "NCS" significa N-clorosuccinimida, "NIS" significa N-yodosuccinimida "NMM" significa N-metilmorfolina, "NMP" significa 1-metil 2-pirrolidinona, "Ph" significa fenilo, "RuPhos" significa 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxibifenilo, "Selectfluor" significa Clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabicyclo [2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato), "TEA" significa trietilamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético,

"Tf" significa trifluorometanosulfonato (comúnmente llamado 'triflato'), "THF" significa tetrahidrofurano, "TMS" significa trimetilsililo, "TMSA" significa "TsCl" significa cloruro de toluenosulfonilo (comúnmente llamado 'tosilato'), "SFC" significa cromatografía de fluidos supercríticos, "TLC" significa cromatografía de capa fina, "Rf" significa fracción de retención, "~" significa aproximadamente, "rt" significa temperatura ambiente, "h" significa horas, "min" significa minutos, "eq." significa equivalentes.

Preparación de intermedios de síntesis.

Compuesto D: 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina



10 A una solución de 2-hidroxi-4,6-dimetilpiridina-3-carbonitrilo (85,0 g, 0,574 mol) y cloruro de bencilo (87,0 g, 0,688 mol) en tolueno (800 ml) se le añadió Ag_2O (146 g, 0,631 mol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y los sólidos se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridina-3-carbonitrilo (Cpd A, 89 g, 65 %) como un sólido blanco.

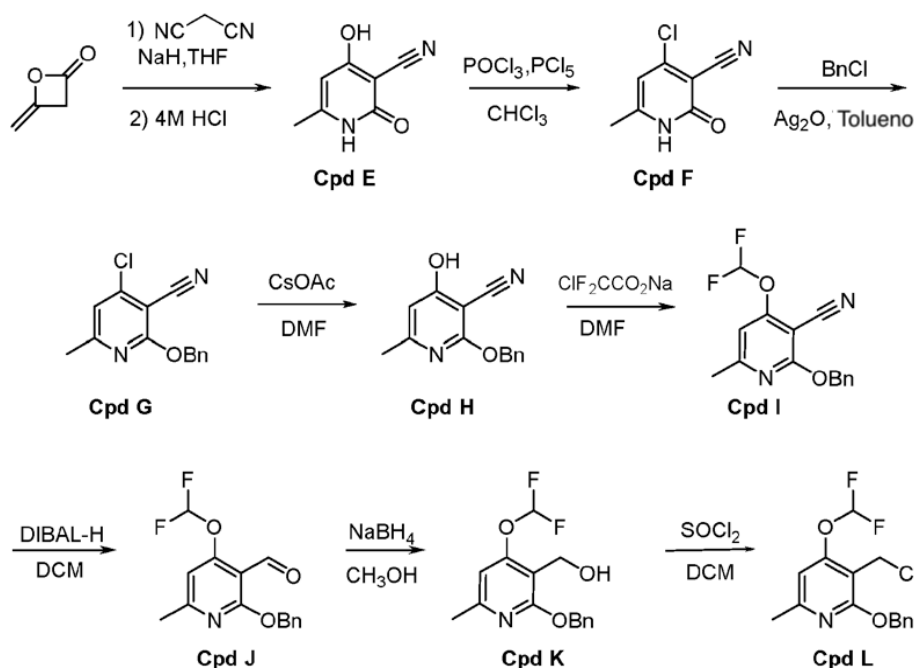
15 44,5 g X 2 lotes: a una solución agitada de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridina-3-carbonitrilo (Cpd A, 44,5 g, 187 mmol) en diclorometano (500 ml) se añadió gota a gota DIBAL-H (224 ml, 224 mmol, 1 M en tolueno) a 0 ~ 5 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas adicionales. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (200 ml) y se agitó vigorosamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 4N (20 ml) y la mezcla bifásica se filtró y se lavó con diclorometano (500 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc) para dar 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-carbaldehído (Cpd B, 70 g, 78 %) como un sólido de color amarillo.

25 35 g X 2 lotes: A una solución a 0 °C de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridina-3-carbaldehído (Cpd B, 35,0 g, 145 mmol) en metanol (1000 ml) se le añadió borohidruro de sodio (6,60 g, 174 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con NaHCO_3 (sat., ac.). Una vez que se inactivó el burbujeo, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo) para dar [2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il] metanol (Cpd C, 43 g, 61 %) como un aceite incoloro.

30 21,5 gx 2 lotes: a una solución de [2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il] metanol (Cpd C, 21,5 g, 88,5 mmol) en diclorometano anhidro (400 ml) se añadió cloruro de tionilo (16,0 g, 133 mmol) a -40 °C bajo N_2 . La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (300 ml) y se ajustó a pH 7~8 con NaHCO_3 (sólido). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo, 100: 1) para dar 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (Cpd D, 27,5 g, 60 %) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,51-7,49 (d, 2H), 7,41-7,37 (t, 2H), 7,34-7,30 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS: 261,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto L: 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridina

40



5 A una suspensión enfriada (-10 °C) de hidruro de sodio (60 % en peso de dispersión en aceite mineral, 59,9 g, 1500 mmol) en tetrahidrofurano seco (1200 ml) se le añadió una solución de malononitrilo (100 g, 1190 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) gota a gota, lo suficientemente lento como para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas, luego se añadió gota a gota diceteno (80,1 g, 1190 mmol), lo suficientemente lento para mantener la temperatura interna por debajo de 0 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 1,5 horas, luego se neutralizó con HCl acuoso 4 N, y se concentró para eliminar los volátiles. La suspensión restante en HCl acuoso 4N (2000 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración con succión. La torta del filtro se lavó secuencialmente con agua (500 ml), etanol (500 ml) y MTBE (300 ml). El sólido se secó para obtener 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (**Cpd E**, 108 g, 60,3 %) como un polvo amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,40 (br. s., 1H), 11,72 (br. s., 1H), 5,82 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

15 Una suspensión de 4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (**Cpd E**, 91 g, 610 mmol), oxocloruro de fósforo (195 g, 1270 mmol) y pentacloruro de fósforo (265 g, 1270 mmol) en cloroformo (1200 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas, dando como resultado una mezcla homogénea roja. La mezcla se vertió en agua (2000 ml) cuidadosamente con agitación, luego se neutralizó con hidróxido de amonio (28 % acuoso). El precipitado sólido resultante se retiró por filtración, se lavó secuencialmente con diclorometano (400 ml) y etanol (500 ml) y se secó para dar 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (**Cpd F**, 78 g, 76 %) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,43 (br. s., 1H), 6,53 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

20 Una suspensión de 4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo (**Cpd F**, 90 g, 530 mmol), óxido de plata (I) (136 g, 587 mmol) y cloruro de bencilo (81,1 g, 641 mmol) en tolueno anhidro (1500 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE® y la torta del filtro se lavó con diclorometano (500 ml). El filtrado se concentró para dar un residuo (~100 g), que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 50: 1~30: 1), que proporciona 2-(benciloxi)-4-cloro-6-metilnicotinonitrilo (**Cpd G**, 70 g, 51 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

30 A una solución agitada de 2-(benciloxi)-4-cloro-6-metilnicotinonitrilo (**Cpd G**, 70 g, 270,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se le añadió acetato de cesio (156,0 g, 812 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 40 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con salmuera (3 x 400 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo (~50 g), que se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10: 1~3: 1) para dar 2-(benciloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (**Cpd H**, 31 g, 48 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,28 (br. s., 1H), 7,51-6,98 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS 226,8 [M+Na]⁺.

35 A una suspensión de 2-(benciloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (**Cpd H**, 20,0 g, 83 mmol) y clorodifluoroacetato de sodio (25,4 g, 166 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se le añadió carbonato de potasio (34,5 g, 250 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de NH₄Cl (3 x 400 ml) y salmuera (3

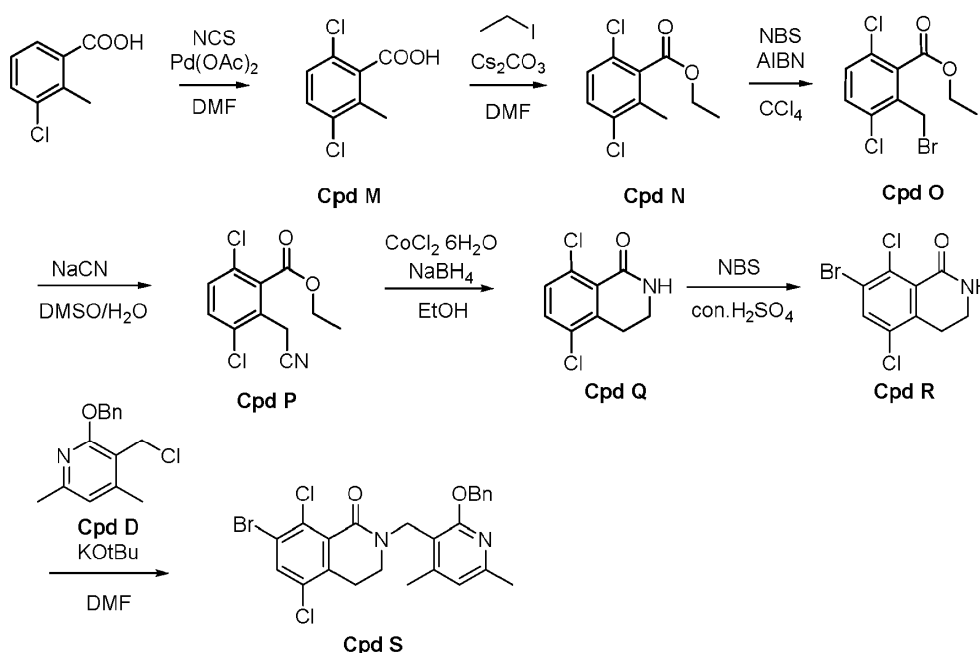
x 400 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo (18 g), que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 50: 1~20: 1) para dar 2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinonitrilo (**Cpd I**, 16,3 g, 67 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 6,69 (t, J=71 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

A una solución de 2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinonitrilo (**Cpd I**, 11 g, 38 mmol) en diclorometano seco (250 ml) en nitrógeno se añadió hidróxido de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 72 ml, 72 mmol) gota a gota a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla se acidificó a pH 5 con HCl acuoso 1M. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla se neutralizó con NaOH acuoso 4,0 M. La mezcla se separó por filtración a través de una almohadilla de CELITE® y la torta del filtro se lavó con diclorometano (300 ml). El filtrado se extrajo con diclorometano (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (800 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo (13,4 g), que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 30: 1~10). 1) para dar 2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinaldehído (**Cpd J**, 6 g, 50 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,68 (t, J=72 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

A una solución de 2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilnicotinaldehído (**Cpd J**, 12 g, 41 mmol) en metanol (120 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,86 g, 49,16 mmol) en porciones a 0 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución sat. aq. De NH₄Cl (50 ml), luego se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo (~13,1 g), que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo: EtOAc = 6:1) para dar (2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metanol (**Cpd K**, 11,7 g, 97 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,60 (t, J=73 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

A una solución de (2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il) metanol (**Cpd K**, 7,6 g, 26 mmol) en diclorometano anhidro (120 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,67 g, 30,9 mmol) gota a gota a -20 °C. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora, luego se vertió en agua (50 ml) y se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 90 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo (~ 6,1 g), que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 6: 1) para dar el compuesto del título, 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridina (**Cpd L**, 5,7 g, 71 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 7,2, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 6,64 (t, J=73 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). MS: 314 [M+H]⁺.

Compuesto S: 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.



Una mezcla de ácido 3-cloro-2-metilbenzoico (100 g, 0,58 mol), N-clorosuccinimida (90 g, 0,67 mol) y acetato de paladio (II) (14,7 g, 65,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 l) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregaron carbonato de cesio (378 g, 1,16 mol) y yodoetano (317 g, 2,03 mol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (1 l) y metil terc-butil éter (800 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración, y las capas de filtrado se separaron. La capa acuosa se extrajo con más metil terc-butil éter (600 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1,2 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 50: 1 de éter de petróleo/acetato de etilo), proporcionando 3,6-dicloro-2-metilbenzoato de etilo (**Cpd N**, 110 g, ~ 80 % de pureza, 80 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo

Una solución de 3,6-dicloro-2-metilbenzoato de etilo (**Cpd N**, 120 g, 0,52 mol) y N-bromosuccinimida (147 g, 0,82 mol) en cloroformo (1 l) se trató con azobisisobutironitrilo (25,3 g, 0,15 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (800 ml) y se lavó con agua (1,2 l). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (800 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (1,5 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar 2-(bromometil)-3,6-diclorobenzoato de etilo (**Cpd O**, 160 g, 100 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

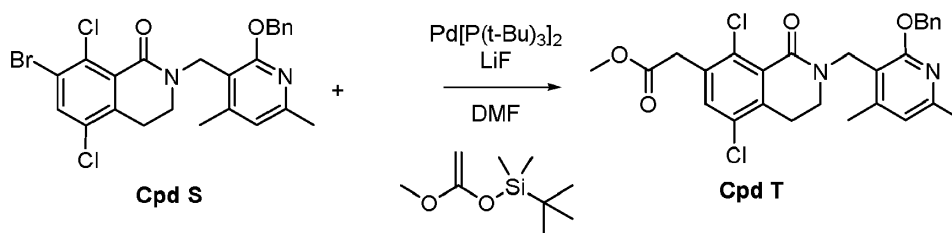
Se añadió gota a gota una solución de cianuro de sodio (75,12 g, 1,53 mol) en agua (300 ml) a una solución de 2-(bromometil)-3,6-diclorobenzoato de etilo (**Cpd O**, 320 g, 1,03 mol) en dimetilsulfóxido (2,4 l) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (4 l) y metil terc butil éter (2 l) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (2 l) y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 l), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30:1 de éter de petróleo/acetato de etilo), proporcionando 3,6-dicloro-2-(cianometil) benzoato de etilo (**Cpd P**, 150 g, 75 % de pureza, 47 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo.

Se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (166 g, 0,70 mol) a una solución a temperatura ambiente de 3,6-dicloro-2-(cianometil) benzoato de etilo (**Cpd P**, 90 g, 0,35 mol) en etanol (1,5 l), y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (66,3 g, 1,74 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a reflujo durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Los sólidos en la torta de filtración se agitaron en acetato de etilo (600 ml) y luego se filtraron nuevamente. Este procedimiento se repitió una segunda vez. Los filtrados combinados se agregaron al residuo de filtrado original y esta solución orgánica se lavó con agua (800 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (800 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar 5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd Q**, 29,3 g, 39 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

A una solución de 5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd Q**, 40 g, 0,186 mol) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml) a 60 °C se le añadió N-bromosuccinimida (49,7 g, 0,279 mol) en porciones. La agitación se continuó a 60 °C durante 2 horas, luego se añadió más N-bromosuccinimida (5 g, 28 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 1 hora más, la mezcla se vertió en agua con hielo (500 ml) y luego se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (800 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se agitó en acetato de etilo (40 ml) y éter de petróleo (20 ml), y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron al vacío para dar 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd R**, 41 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

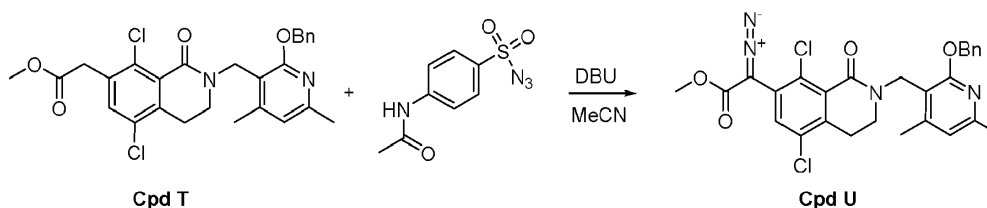
Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1,0 M, 190 ml, 0,19 mol) a una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd R**, 47 g, 0,16 mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (500 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La agitación se continuó a 0 °C durante 5 minutos, luego se añadió en una porción 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 40,2 g, 0,15 mol). Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, la mezcla se trató con ácido acético concentrado (2 ml) y se vertió en metil terc-butil éter (600 ml). La solución orgánica se lavó con agua (800 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (800 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 30: 1 a 20: 1 éter de petróleo/acetato de etilo), proporcionando 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il] metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd S**, 50 g, 64 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS: 521 [M+H]⁺.

Compuesto T: 2-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetato de metilo.



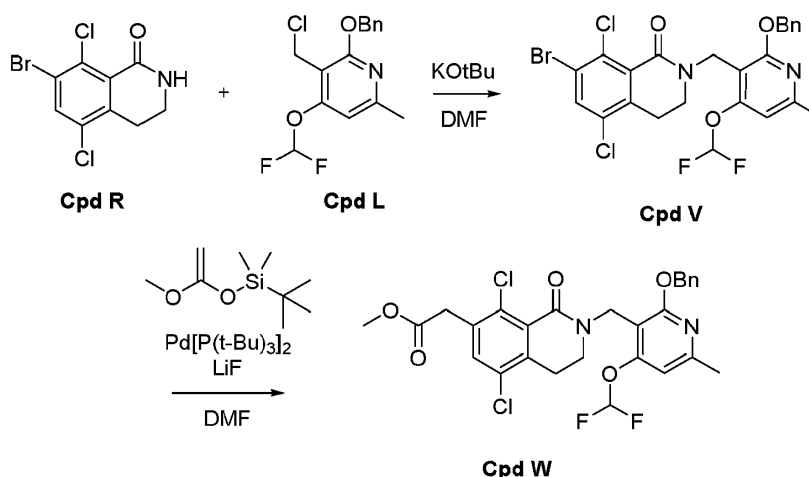
Una mezcla de 2-[[2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il] metil] -7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd S**, 1,0 g, 1,9222 mmol), 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (1,09 g, 5,77 mmol) y bis(tri-terc-butilfosfina) paladio (0) (98,2 mg, 0,192 mmol) y fluoruro de litio (299 mg, 11,5 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (18 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Luego, la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 3 horas. Se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 3: 1, R_f ~ 0,45) para dar 2-2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) acetato de metilo (**Cpd T**, 600 mg, 60,8 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MS: 535,0 [M+Na]⁺.

Compuesto U: 2-2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-diazoacetato de metilo



A una solución de 2-2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetato de metilo (500 mg, 0,974 mmol) y 4-acetil aminobenzenosulfonyl azida (281 mg, 1,17 mmol) en acetonitrilo anhidro (8 ml) se añadió 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (0,22 ml, 1,47 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de eliminar el disolvente, el residuo resultante se purificó mediante una columna de gel de sílice con una elución en gradiente de 0 → 40 % de EtOAc/heptano para proporcionar 2-2-((2-(benziloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-diazoacetato de metilo como un sólido similar a la espuma (**Cpd U**, 454 mg, 86 % de rendimiento). LCMS: 511,10/512,10 (M - N₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,44 (d, J=6,60 Hz, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

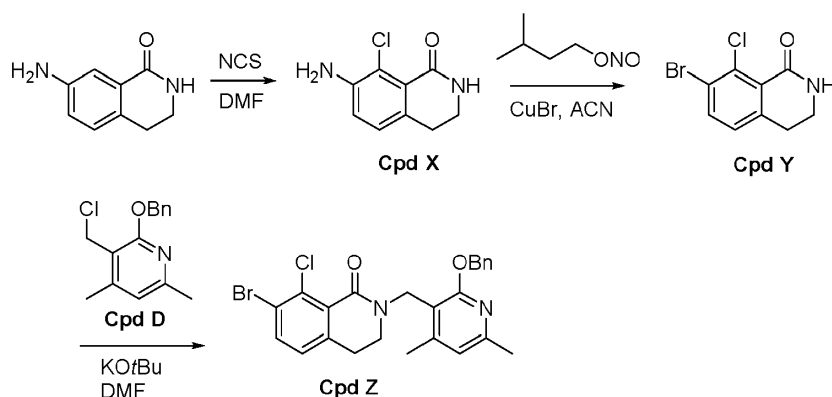
Compuesto W: 2-2-((2-(benziloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetate de metilo



Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1,0 M, 3,2 ml, 3,2 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd R**, 750 mg, 2,54 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego una solución de 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridina (**Cpd L**, 798 mg, 2,54 mmol) en seco se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida (5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, la solución se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 7: 1) para dar 2-((2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd V**, 0,97 g, 67 %) como un sólido de color amarillo claro.

Una mezcla de 2-((2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd V**, 500 mg, 0,874 mmol), 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (494 mg, 2,62 mmol), bis (tri-terc-butilsilfosfina) paladio (0) (67 mg, 0,313 mmol) y fluoruro de litio (136 mg, 5,24 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (15 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se calentó hasta 100 °C en un reactor de microondas durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC prep. (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 2: 1, R_f~0.35) para dar 2-((2-(benciloxi)-4-(difluorometoxi)-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetato de metilo (**Cpd W**, 175 mg, 35,4 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,41 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 6,66 (t, J=72 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

Compuesto Z: 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-8-cloro-3,4-dihidro-isoquinolin-1(2H)-ona.



Se calentó una solución de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1,01 g, 6,23 mmol) y N-clorosuccinimida (832 mg, 6,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) hasta 55 °C durante 5 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas de acetato de etilo combinadas se concentraron, y se eliminó el DMF residual a alto vacío durante la noche. El aceite oscuro resultante se purificó en gel de sílice (Biotage SNAP, 50 g, gradiente de acetato de etilo al 50-100 % en heptanos) para dar 7-amino-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd X**, 0,539 g, 44 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (br, s., 1H), 6,96 (d, J=8,19 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,19 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,20 (dt, J=3,79, 6,17 Hz, 2H), 2,69 (t, J=6,24 Hz, 2H); MS 197 [M+H]⁺.

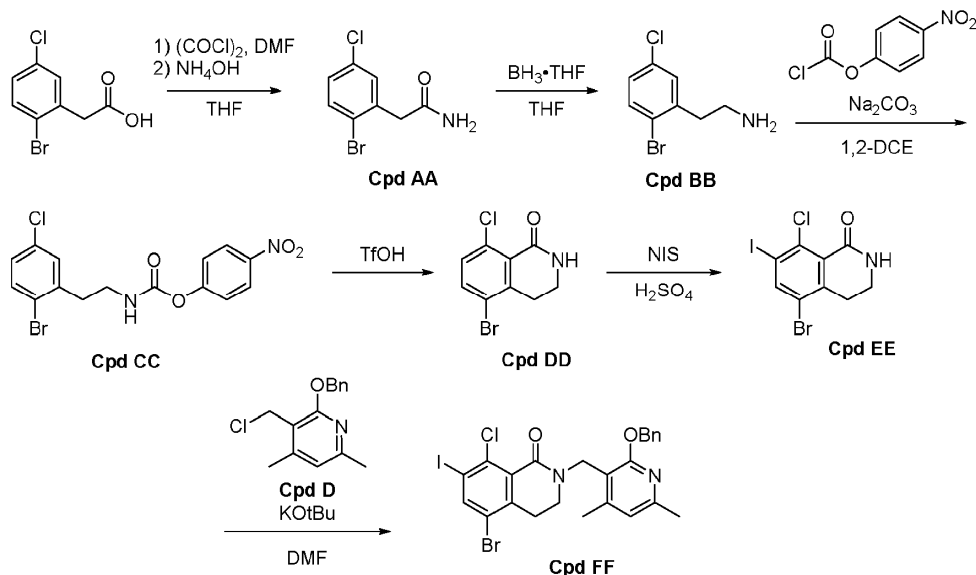
Una suspensión de bromuro de cobre (I) (1,04 g, 7,28 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a 60 °C durante 10 minutos. Se añadió nitrito de isoamilo (0,348 ml, 2,91 mmol), seguido de 7-amino-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd X**, 0,477 g, 2,43 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron NH₄Cl saturado acuoso y EtOAc a la solución, y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 20 minutos. Las capas se separaron, la capa orgánica se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice (Biotage SNAP, 10 g, HP-Sil, gradiente de acetato de etilo al 40-100 % en heptano) para dar 7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd Y**, 0,287 g, 45 %) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,07 Hz, 1H), 6,14 (br, s., 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 2,95 (t, J=6,36 Hz, 2H); MS 260, 262 [M+H]⁺.

Se añadió t-butóxido de potasio (1,3 ml, 1,3 mmol, 1,0 M en THF) a una solución enfriada (0 °C) de 7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd Y**, 0,287 g, 1,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Después de 5 minutos, se añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 0,311 g, 1,19 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 30 minutos, luego se inactivó con ácido acético (3 gotas), se diluyó con MTBE y se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se concentró y el aceite resultante se purificó en gel de sílice (Biotage SNAP, 10 g, gradiente de acetato de etilo al 0-25 % en heptano) a 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd Z**, 0,387 g, 72 %) como una goma transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ

7,61 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,89 (d, J=8,07 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS 485, 487 [M+H]⁺.

Compuesto FF: 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bromo-8-cloro-7-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

5



Se llevaron a cabo dos lotes en paralelo bajo las siguientes condiciones, luego se combinaron para el tratamiento y la purificación: A una solución a temperatura ambiente (15-20 °C) de ácido 2-(2-bromo-5-clorofenil) acético (25,0 g, 100,2 mmol) en THF anhidro (300 ml) se agregó cloruro de oxalilo (14,5 g, 9,97 ml, 114 mmol) y DMF (150 mg, 2,05 mmol), iniciando la evolución del gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, hasta que la TLC mostró que el ácido de partida estaba completamente consumido. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió hidróxido de amonio (28 % en peso en agua, 154 ml) en una porción, lo que provocó que la temperatura interna aumentara hasta 40 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. Los dos lotes se combinaron, se diluyeron con agua (500 ml) y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 500 ml), HCl acuoso 1N (500 ml) y salmuera (500 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un producto crudo (~50 g) como un sólido de color amarillo. El producto crudo se cristalizó en 5/1 de éter de petróleo/acetato de etilo (200 ml x 2) y se secó para dar 2-(2-bromo-5-clorofenil) acetamida (**Cpd AA**, 44,0 g, 88 % de rendimiento combinado para los dos lotes) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J= 2,8, 8,8 Hz, 1H), 5,67 (br s, 1H), 5,50 (brs, 1H), 3,70 (s, 2H).

Se realizaron dos lotes en paralelo bajo las siguientes condiciones, luego se combinaron para la purificación: se añadió gota a gota un complejo de borano-THF (1,0 M en THF, 400 ml, 400 mmol) a una suspensión enfriada (0 °C) de 2-(2-bromo-5-clorofenil) acetamida (**Cpd AA**, 22,0 g, 88,5 mmol) en THF anhidro (300 ml). La solución clara resultante se calentó hasta 80 °C durante dos horas, luego se enfrió nuevamente hasta 0 °C. La mezcla se inactivó mediante la adición secuencial de agua (45 ml) y HCl conc. (120 ml), causando una importante evolución del gas. La agitación se continuó a 10-15 °C durante 16 horas, después de lo cual la mezcla se concentró para eliminar el THF. El residuo acuoso se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió hidróxido sódico acuoso 12 N para llevar el pH a 11. La solución basicada se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo (~25 g) como un aceite de color amarillo. Se combinaron dos lotes de 25 g de este producto crudo, se trataron con HCl 4N/MeOH (500 ml) y se agitaron a 10-15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se agitó en acetato de etilo (500 ml) durante 30 minutos. El sólido blanco resultante se recogió por filtración y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los sólidos se disolvieron en agua (500 ml), se filtraron para eliminar los insolubles y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). La capa acuosa se basicó con NaOH sólido a pH 10, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 2-(2-bromo-5-clorofenil) etan-1-amina (**Cpd BB**, 30,0 g, 72 % de rendimiento combinado para los dos lotes) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 2,98 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,28 (m, 2H).

A una suspensión enfriada (0 °C) de 2-(2-bromo-5-clorofenil) etan-1-amina (**Cpd BB**, 28,0 g, 119 mmol) y carbonato de sodio (32,3 g, 304 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (600 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (25,5 g,

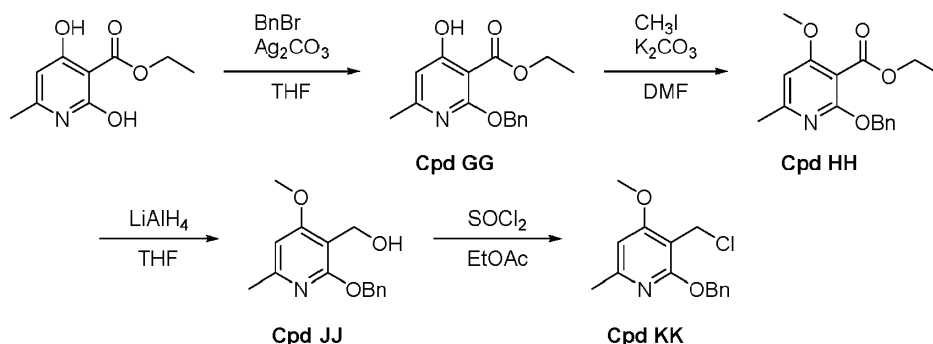
127 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego a 10-15 °C durante 16 horas. La solución se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (1000 ml) y salmuera (1000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo (~55 g, sólido de color amarillo) se cristalizó en 5/1 de éter de petróleo/EtOAc (100 ml x 2) para dar 4-nitrofenil (2-bromo-5-clorofenil) carbamato (**Cpd CC**, 40,0 g, 84 % rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,13 (dd, J= 2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,22 (brs, 1H), 3,57 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,05 (t, J=6,8 Hz, 2H).

Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (150 g, 1000 mmol) a una suspensión enfriada (0 °C) de 4-nitrofenil (2-bromo-5-clorofenil) carbamato (**Cpd CC**, 40,0 g, 100 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (300 ml). Los sólidos se disolvieron gradualmente a lo largo de la adición, dando como resultado una solución amarilla clara. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, luego se calentó a 60-70 °C durante 3 horas. La solución marrón resultante se vertió en agua con hielo (1000 ml) y se agitó hasta que todo el hielo se hubo derretido. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 1000 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso 2N (3 x 500 ml), agua (500 ml) y salmuera (500 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo (~30 g de sólido de color marrón) se cristalizó en 2/1 de éter de petróleo/acetato de etilo (150 ml x 2), para dar 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd DD**, 20,7 g, 80 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (br s, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,12 (t, J=4,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,2 Hz, 2H).

Se añadió N-yodosuccinimida (53,7 g, 239 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-8-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd DD**, 20,7 g, 79,6 mmol) en ácido sulfúrico conc. (98 % p/p, 300 ml). La suspensión marrón resultante se agitó a 10-15 °C durante 16 horas, luego se vertió en agua con hielo (1000 ml) y se agitó hasta que todo el hielo se hubo derretido. La suspensión acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHSO₃ acuoso saturado (2 x 500 ml), hidróxido de sodio acuoso 2N (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo (~30 g de sólido de color amarillo) se cristalizó con 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo (100 ml x 2) para dar 5-bromo-8-cloro-7-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd EE**, 23,0 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (br. s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,30-3,25 (2H, m), 2,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H). MS: 386 [M+H]⁺.

Se añadió gota a gota terc-butóxido de potasio (solución 1,0 M en THF, 7,30 ml, 7,30 mmol) a una suspensión enfriada (0 °C) de 5-bromo-8-cloro-7-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd EE**, 2,35 g, 6,08 mmol) en DMF anhidro (30 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 1,75 g, 6,69 mmol) en DMF anhidro (10 ml), y la agitación continuó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-40 % en heptano para proporcionar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5-bromo-8-cloro-7-yodo-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd FF**, 2,95 g, 79 % de rendimiento) como una goma. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,25 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,68 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MS: 611, 613 [M+H]⁺.

40 **Compuesto KK: 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina**



Se añadió bromuro de bencilo (19,1 g, 112 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 2,4-dihidroxi-6-metilnicotinato de etilo (20,0 g, 101,4 mmol) y carbonato de plata (15,4 g, 55,8 mmol) en THF (100 ml), luego la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de CELITE®, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 5 % en heptano) para dar 2-(benciloxi)-4-hidroxi-6-etilo. El metilnicotinato (**Cpd GG**, 18 g, rendimiento del 62 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,40-7,44 (m,

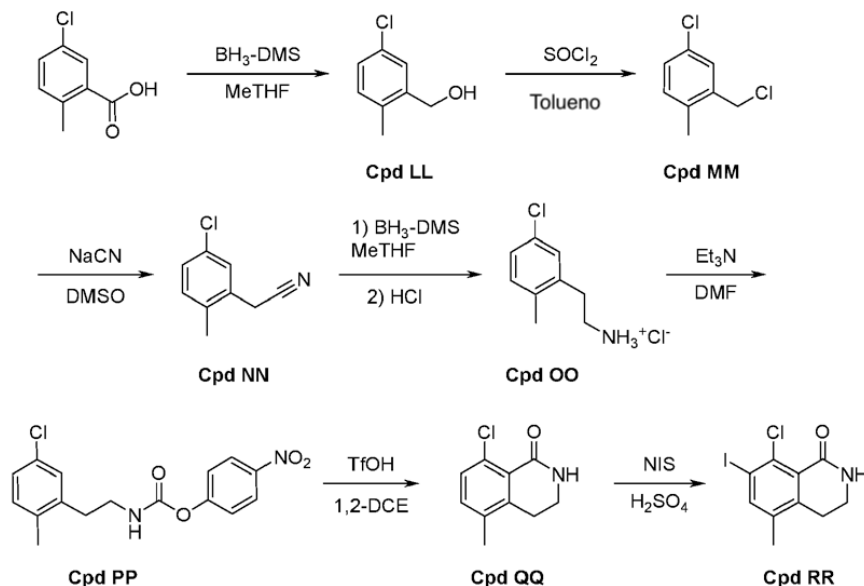
2H), 7,36 (t, J=7,34 Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,23 (q, J=7,13 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (t, J=7,09 Hz, 3H). MS: 288 [M+H]⁺.

5 Una solución de 2-(benciloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinato de etilo (**Cpd GG**, 18,0 g, 62,6 mmol) y carbonato de potasio (9,52 g, 68,9 mmol) en DMF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. minutos, luego se añadió yodometano (9,98 g, 68,9 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se sometió a partición entre agua y acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl sat. aq., se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-35 % en heptano), proporcionando 2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilnicotinato de etilo (**Cpd HH**, 16,7 g, 89 % de rendimiento) como aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33-7,42 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 (q, J=7,13 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,09 Hz, 3H). MS: 302 [M+H]⁺.

15 Se añadió gota a gota una solución de hidruro de litio y aluminio (2,0 M en THF) a una solución enfriada (0 °C) de 2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilnicotinato de etilo (**Cpd HH**, 16,7 g, 55,4 mmol) en THF (100 ml). Una vez completada la adición, la solución se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. La mezcla se diluyó con THF (200 ml), se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición secuencial gota a gota de agua (3,4 ml), 15 % de hidróxido de sodio acuoso, y agua (10,2 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. La concentración del filtrado produjo (2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metanol (**Cpd JJ**, 14 g, rendimiento del 97 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (d, J=7,09 Hz, 2H), 7,36 (t, J=7,40 Hz, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,37-4,46 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS: 260 [M+H]⁺.

25 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (6,57 g, 54,7 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de (2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metanol (**Cpd JJ**, 13,5 g, 52,1 mmol) en acetato de etilo (300 ml), causando la formación de un precipitado sólido. La suspensión se agitó en el baño de enfriamiento durante 30 minutos, luego se añadió agua para disolver los sólidos. Después de la separación de las fases, la capa orgánica se lavó con una solución sat. aq. De NaCl, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en heptano y se concentró nuevamente hasta sequedad, proporcionando 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina (**Cpd KK**, 13,9 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J=7,34 Hz, 2H), 7,38 (t, J=7,40 Hz, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS: 260 [M+H]⁺.

30 **Compuesto RR: 8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.**



35 A una solución enfriada (0 °C) de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (20,0 g, 117 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (200 ml), se añadió un complejo de borano-dimetilsulfuro (28,0 g, 35,0 ml, 369 mmol) gota a gota durante 1 hora, lo suficientemente lento para mantener la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se observó evolución de gas y se formó un precipitado. Una vez completada la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cuidadosamente metanol (50 ml) para inactivar la mezcla. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se sometió a partición entre éter (200 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 2-(benciloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinato de etilo (**Cpd LL**, 18,4 g, 100 % de

40

rendimiento) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, $J=2,08$ Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 1H).

5 Una solución de 2-(benciloxi)-4-hidroxi-6-metilnicotinato (**Cpd LL**, 18,0 g, 115 mmol) en tolueno anhidro (300 ml) se enfrió hasta una temperatura inferior a 10°C en el interior. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (21,3 g, 179 mmol), lo suficientemente lento para mantener la temperatura interna por debajo de 10°C . La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, luego se retiró el baño de enfriamiento y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se concentró para eliminar los compuestos volátiles y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato de sodio (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 4-cloro-2-(clorometil)-1-metilbenceno (**Cpd MM**, 17,5 g, 87 % de rendimiento) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J=2,20$ Hz, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

10 A una solución de 4-cloro-2-(clorometil)-1-metilbenceno (**Cpd MM**, 17,5 g, 100 mmol) en DMSO (200,0 ml) y agua (50,0 ml) se le agregó cianuro de sodio sólido (5,88 g, 120 mmol) en una porción. La reacción fue ligeramente exotérmica y la temperatura interna de la mezcla de reacción aumentó hasta 43°C . La agitación se continuó durante una hora. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar 2-(5-cloro-2-metilfenil) acetónitrilo (**Cpd NN**, 16,1 g, 97 % de rendimiento) como un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

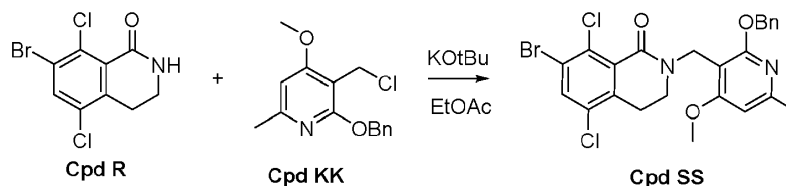
20 Se añadió gota a gota complejo de dimetilsulfuro de borano (22,3 g, 293 mmol, 26,0 ml) a una solución de 2-(5-cloro-2-metilfenil)acetónitrilo (**Cpd NN**, 16,0 g, 96,6 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (150 ml), causando la evolución del gas. Una vez completada la adición, la mezcla se calentó hasta reflujo durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió metanol para inactivar la mezcla hasta que no se generaron más burbujas. La solución se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se trató con solución de HCl 4 M/dioxano (100 ml) para romper el complejo de boro. La solución se concentró hasta sequedad. El residuo sólido blanco se disolvió en metanol mínimo (aproximadamente 20 ml), se añadió acetato de etilo (aproximadamente 200 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se formó una pasta espesa. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron para dar hidrocloreto de 2-(5-cloro-2-metilfenil)etan-1-amina (**Cpd OO**, 9,5 g, 48 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (br. s., 3H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, $J=1,34$ Hz, 2H), 2,84 - 3,02 (m, 4H), 2,27 (s, 3H). MS: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Una solución enfriada (0°C) de clorhidrato de 2-(5-cloro-2-metilfenil) etanamina (**Cpd OO**, 8,41 g, 40,8 mmol) en DMF (200 ml) se agitó con trietilamina (10,3 g, 102 mmol) durante 10 minutos, luego se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo sólido (8,14 g, 38,8 mmol) en una porción. Se formó una pasta espesa, y la mezcla de reacción se volvió ligeramente amarilla. La agitación se continuó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml), carbonato de sodio al 10 % (200 ml) y salmuera (200 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar carbamato de 4-nitrofenilo (5-cloro-2-metilfenil) (**Cpd PP**, 9,94 g, 73 % de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 - 8,29 (m, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 3H), 5,28 (br. s., 1H), 3,45 - 3,53 (m, 2H), 2,85 - 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

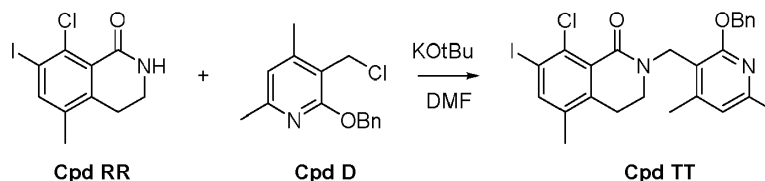
40 Una suspensión enfriada (0°C) de (5-cloro-2-metilfenil)carbamato de 4-nitrofenilo (**Cpd PP**, 9,94 g, 29,7 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (120 ml) se trató con ácido trifluorometilsulfónico recién abierto (45,8 g, 305 mmol, 27,0 ml) y la agitación continuó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó luego hasta 70°C durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua con hielo (200 ml) y se agitó hasta que todo el hielo se hubo derretido. La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con carbonato sódico 2M (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (200 ml). Los extractos de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar 8 cloro-5 metil-3,4 dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd QQ**, 4,17 g, 72 % de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,08 (d, $J=13,69$ Hz, 1H), 6,46 (br. s., 1H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 2,88 (t, $J=6,17$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). MS: 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

50 Un matraz que contenía 8 cloro 5 metil 3,4 dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd QQ**, 6,0 g, 30,7 mmol) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (125,0 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió N-yodosuccinimida (20,7 g, 92,0 mmol) como un sólido en una porción, y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas. La solución se vertió cuidadosamente en agua con hielo (300 ml), lo que provocó la formación de un precipitado. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Tanto las fases orgánicas como las acuosas contenían precipitados. La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % (300 ml) para eliminar el exceso de yodo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad. El residuo sólido se agitó en metanol (100 ml). Los insolubles se recogieron por filtración y el precipitado (~14 g de sólido blanco) se suspendió en disulfuro de carbono (100 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con disulfuro de carbono y se secaron al vacío para producir 8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd RR**, 8,57 g, 87 % de rendimiento) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (br. s., 1H), 7,94 (s, 1H), 3,26 (td, $J=6,17, 4,03$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). MS; 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

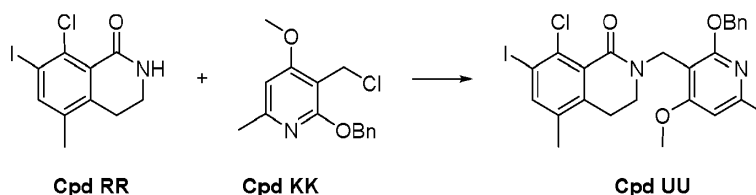
60

Compuesto SS: 2-((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

5 Una suspensión a temperatura ambiente de 7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd R**, 14,9 g, 50,4 mmol) en acetato de etilo (300 ml) se trató con tert-butóxido de potasio (solución 1,0 M en THF, 65,5 ml, 65,5 mmol), causando que los sólidos se disolvieran. Después de unos minutos, comienza a formarse un precipitado. A esto se le añadió 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina (**Cpd KK**, 14,0 g, 50,4 mmol), y la suspensión resultante se calentó a 75 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua (2x) y NaCl saturado acuoso, concentrado, y el residuo cristalizó a partir de acetato de etilo, proporcionando 2-((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3, 4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd SS**, 21,96 g, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,71 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H). MS: 535, 537 [M+H]⁺.

Compuesto TT: 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

20 A una solución enfriada (0 °C) de 8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd RR**, 1,52 g, 4,73 mmol) en DMF anhidro (20 ml) Se añadió terc-butóxido de potasio sólido (796 mg, 7,09 mmol) en porciones. La agitación se continuó a 0 °C durante 30 minutos, luego una solución de 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4,6-dimetilpiridina (**Cpd D**, 1,18 g, 4,49 mmol) en DMF anhidro (5 ml) fue añadido gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos más a 0 °C, la mezcla se vertió en agua con hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo (~2.4 g de sólido de color amarillo) se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 5/1 de éter de petróleo/acetato de etilo, proporcionando 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd TT**, 1,7 g, 66 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (s, 1H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: 547 [M+H]⁺.

Compuesto UU: 2-((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

35 A una solución enfriada (0 °C) de 8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd RR**, 3,2 g, 9,95 mmol) en DMF anhidro (50 ml) Se añadió terc-butóxido de potasio sólido (1,68 g, 14,9 mmol) en porciones. La agitación se continuó a 0 °C durante 30 minutos, luego una solución de 2-(benciloxi)-3-(clorometil)-4-metoxi-6-metilpiridina (**Cpd KK**, 2,63 g, 14,9 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos más a 0 °C, la mezcla se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron. El producto crudo (~5 g de sólido de color amarillo) se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-50 % en éter de petróleo. El producto resultante se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió a éter de petróleo (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado (30 minutos). El precipitado se recogió por filtración y se secó hasta obtener un sólido blanco. La TLC del precipitado todavía mostraba impurezas, por lo que se repurificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en diclorometano, produciendo 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd UU**, 2,8 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: 563 [M+H]⁺.

10 Ejemplos

Procedimientos generales y Ejemplos representativos

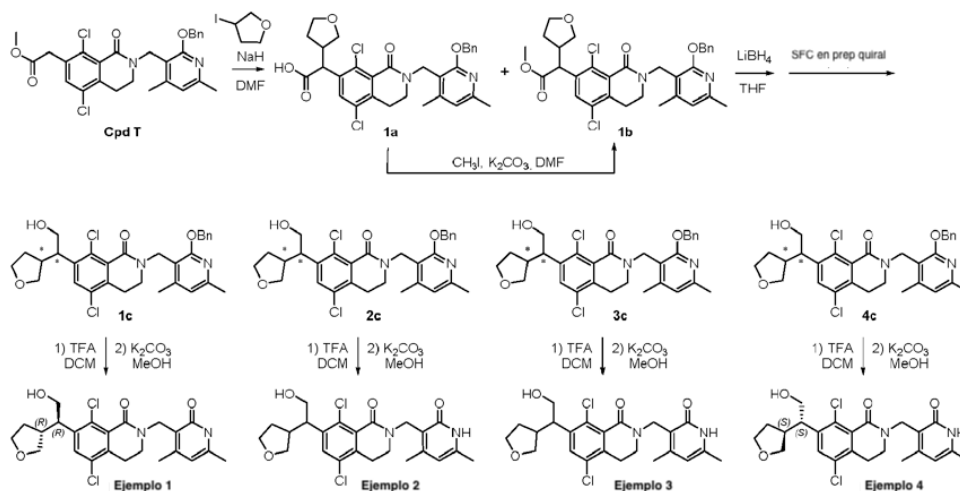
Procedimiento A

Ejemplo 1: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 2: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 3: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 4: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



Una solución enfriada (0 °C) de 2-((2-(((benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)acetato de metilo (**Cpd T**, 800 mg, 0,487 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (70 ml) se trató con hidruro de sodio (60 % en peso de dispersión en aceite mineral, 125 mg, 3,12 mmol), luego se agitó a 10 °C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se añadió 3-yodotetrahydrofurano (463 mg, 2,34 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se añadieron ácido acético glacial (2 gotas) y agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5: 1~1: 1) para obtener ácido 2-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acético (**1a**, 500 mg, 56,3 %) como un sólido blanco; y 2-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acetato de metilo (**1b**, 150 mg, 16,5 %) como un sólido de color amarillo.

Una solución de ácido 2-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahydrofuran-3-il)acético (**1a**, 650 mg, 1,14 mmol), carbonato de potasio (315 mg, 2,28 mmol) y yodometano (324 mg, 2,28 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por

cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1: 1) para obtener 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il) acetato de metilo (**1b** 600 mg, 90.1 %) como un sólido blanco.

5 Se añadió borohidruro de litio (28 mg, 1,29 mmol) en una porción a una solución a temperatura ambiente de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetato de metilo (**1b**, 250 mg, 0,428 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (5 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto crudo, que se purificó por TLC prep. (éter de petróleo/EtOAc = 1: 1) para
10 obtener 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il) etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (mezcla de 4 estereoisómeros, 160 mg, 67,2 %) como un sólido blanco. Los lotes combinados (500 mg en total) de esta mezcla de estereoisómeros se resolvieron mediante SFC quiral preparativa (Chiralpak AD, 250x30mm ID, 5 µm, fase móvil 35 % EtOH NH₃ H₂O, caudal de 50 ml/min) para obtener isómeros separados **1c** (pico uno, 80 mg, 15,9 %), **2c** (pico dos, 90 mg, 17,9 %), **3c** (pico tres, 110 mg, 21,9 %) y **4c** (pico
15 cuatro, 100 mg, 19,9 %) como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta de cada isómero no se determinó en esta etapa.

Una solución de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il) etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona estereoisómero **1c** (80 mg, 0,144 mmol) en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a 35 °C durante 5 horas y luego se evaporó hasta sequedad. El residuo se recogió en metanol (10 ml), se enfrió hasta 10 °C y se añadió carbonato de potasio (99,5 mg, 0,720 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 10 °C, la mezcla de reacción se filtró y la almohadilla de filtro se lavó con diclorometano/metanol (10: 1, 10 ml). El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por TLC prep. (CH₂Cl₂/MeOH = 10: 1, R_f = 0,4 en CH₂Cl₂/MeOH = 10: 1) para obtener el **Ejemplo 1** (38 mg, 57 %) como un sólido blanco.

25 Por el mismo procedimiento, el estereoisómero **2c** (90 mg, 0,162 mmol) proporcionó el **Ejemplo 2** (44 mg, 59 %); el estereoisómero **3c** (110 mg, 0,198 mmol) proporcionó el **Ejemplo 3** (61 mg, 66 %); y el estereoisómero **4c** (100 mg, 0,18 mmol) proporcionó el **Ejemplo 4** (35 mg, 41 %); todos como sólidos blancos.

Una estructura cristalina de rayos X de molécula pequeña del **Ejemplo 4** muestra que tiene una estereoquímica absoluta (S,S). La estereoquímica absoluta (R, R) se atribuyó al **Ejemplo 1** porque su espectro de ¹H RMN es idéntico al del **Ejemplo 4**. Los espectros de ¹H RMN del **Ejemplo 2** y del **Ejemplo 3** son idénticos entre sí, y
30 claramente diferentes de los del **Ejemplo 4**, sugiriendo que son los estereoisómeros (R,S) y (S,R), aunque no se determinó la configuración absoluta de cada uno.

Ejemplo 1: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (Estereoquímica absoluta asignada según la estructura cristalina del compuesto enantiomérico). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,81-3,80 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Análisis quiral: 95,66 % ee/de; tiempo de retención: 6,867 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6mm I.D., 3µm; fase móvil: etanol (0,05 % DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %; caudal: 2,5 ml/min; longitud de onda 220 nm.

Ejemplo 2: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (estereoquímica relativa conocida, estereoquímica absoluta indeterminada). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,51-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Análisis quiral: 98,70 % ee/de; tiempo de retención: 7,309 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: etanol (0,05 % DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %; caudal: 2,5 ml/min; longitud de onda 220 nm.

Ejemplo 3: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (estereoquímica relativa conocida, estereoquímica absoluta indeterminada). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Análisis quiral: 96,48 % ee/de; tiempo de retención: 8,021 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6mm I.D., 3µm; fase móvil: etanol (0,05 % DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %; caudal: 2,5 ml/min; longitud de onda 220 nm.

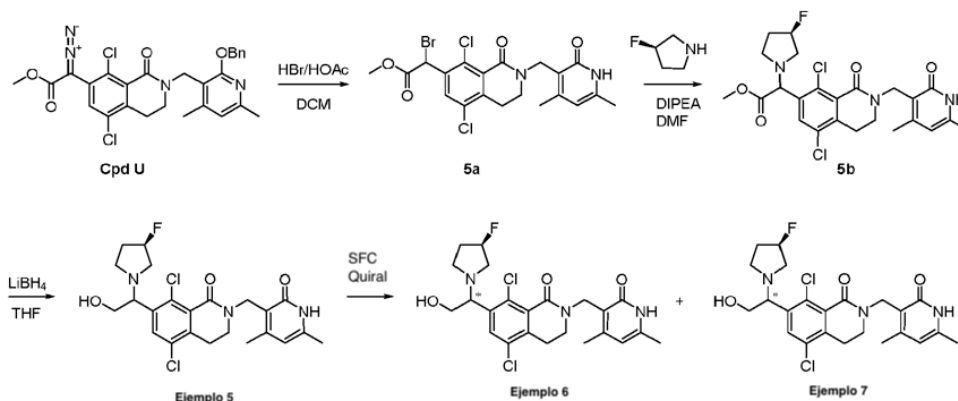
Ejemplo 4: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (estereoquímica absoluta determinada por la estructura cristalina de rayos X). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Análisis quiral: 99,18 % ee/de; tiempo de retención: 8,429 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6mm I.D., 3µm; fase móvil: etanol (0,05 % DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %; caudal: 2,5 ml/min; longitud de onda 220 nm.

Procedimiento B

Ejemplo 5: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

5 **Ejemplo 6:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1S)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona isómero A

Ejemplo 7: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(1S)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona isómero B



10 A una solución enfriada en un baño de hielo de 2-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-diazoacetato de metilo (**Cpd U**, 800 mg, 1.48 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se añadió HBr (800 μ l, 4.42 mmol, 33 % en peso en HOAc), causando la evolución del gas. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con hidrógeno carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante una columna de gel de sílice con un gradiente de elución de 0 \rightarrow 10 % de MeOH/EA para proporcionar 2-bromo-2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetato de metilo racémico (**5a**, 655 mg, 88 %) como un sólido. MS: 501.00/502.05. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,98 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

15 Una mezcla de 2-bromo-2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)acetato de metilo (**5a**, 162 mg, 0,323 mmol), clorhidrato de (3R)-3-fluoropirrolidina (144 mg, 1,15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,01 mmol), y N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó secuencialmente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad para dar 2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)acetato de metilo crudo, como una mezcla de diastereoisómeros (**5b**, 162 mg, 98 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS: T=510,15/511,10/512,20.

20 La mezcla cruda de diastereoisómeros 2-(5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)acetato de metilo (**5b**, 152 mg, 0,298 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4,0 ml) se trató con borohidruro de litio (solución 2,0 M en THF, 0,45 ml, 0,90 mmol) seguido de unas gotas de metanol. El proceso de adición se repitió 4 veces, luego la reacción se inactivó con NH_4Cl 2 M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron hasta sequedad y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona como una mezcla de diastereoisómeros en el carbono bencílico (**Ejemplo 5**, 32,2 mg, 22 % de rendimiento en dos etapas). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,66 (br, s., 1H), 7,80 (d, J=3,67 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,15 - 5,43 (m, 1H), 4,85 (br, s., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 2H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,71 - 2,90 (m, 2H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 1,87 - 2,08 (m, 1H). MS: 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 La mezcla de diastereoisómeros de 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Ejemplo 5**, 20,0 mg, 0,0415 mmol) se separó mediante SFC preparativa quiral en una columna Chiralcel OJ-3 de 4,6 x 100 mm 3 μ , eluyendo con 10 % MeOH/DEA @ 120 bar, 4 ml/min, proporcionando, después de la liofilización, **Ejemplo 6** (Pico 1, tiempo de retención

45

1,18 min, 5,65 mg, 28 %) y **Ejemplo 7** (Pico 2, tiempo de retención 1,42 min, 6,23 mg, 31 %). No se determinó la configuración absoluta del carbono bencílico en cada isómero.

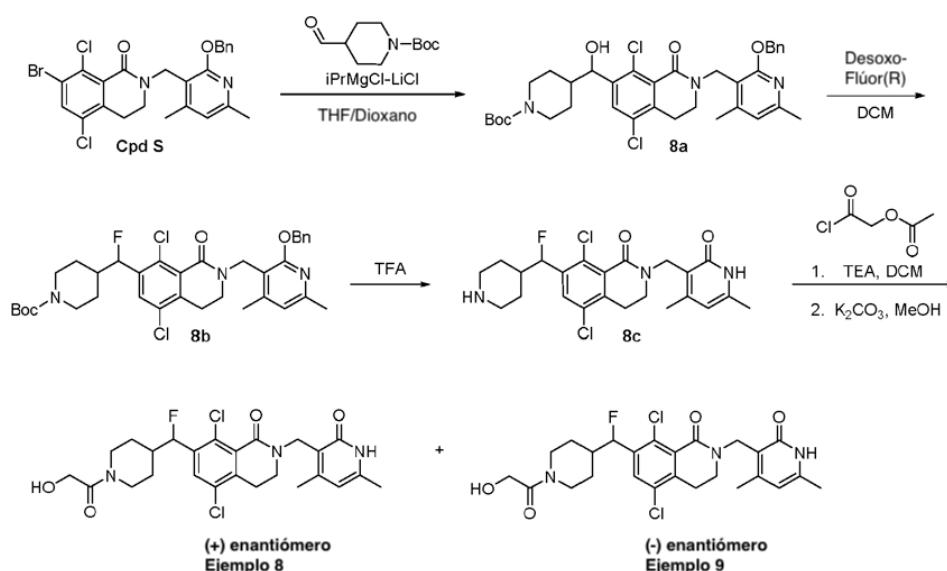
Ejemplo 6: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1 ξ)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **isómero A**. MS: 482 [M+H]⁺. Análisis quiral: ~88 % de, [α]D = +62,1° (c 0,01 MeOH)

Ejemplo 7: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1 ξ)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **isómero B**. MS: 482 [M+H]⁺. Análisis quiral: ~98 % de; [α]D = -58,9° (c 0,01 MeOH)

Procedimiento C

Ejemplo 8: (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 9: (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



A una solución de 2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd S**, 311,0 mg, 0,598 mmol) en tetrahydrofurano (5,0 ml) y 1,4-dioxano (0,5 ml) a -40 °C (en un baño de acetonitrilo/hielo seco) se agregó iPrMgCl-LiCl (1,3 M en THF, 0,850 ml, 1,10 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Luego se añadió N-Boc-4-formilpiperidina (0,242 g, 1,14 mmol) y el matraz se calentó hasta 0 °C en un baño de hielo. Después de 1 hora a 0 °C, la solución se inactivó con una solución sat. aq. de NH₄Cl y se extrajo con MTBE. La capa de MTBE se concentró y el aceite resultante se purificó en gel de sílice (Isco RediSepRf, 12 g, gradiente 10-70 % de acetato de etilo en heptano) para dar 4-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico (**8a**, 0,229 g, 59 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,04 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,83 (d, J=1,96 Hz, 2H), 4,08 (d, J=12,72 Hz, 2H), 3,23 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,73 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,53-2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,32-1,62 (m, 13H); MS 654, 656 [M + H]⁺.

A una solución de 4-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico (**8a**, 88 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (4 ml) enfriado en un baño de hielo seco/acetona, se añadió Deoxo-Fluor™ (50 % en THF, 0,165 ml, 0,39 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 5 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La reacción se inactivó con la adición de una solución sat. aq. de NaHCO₃, las capas se separaron y la capa de diclorometano se concentró. El aceite resultante se purificó en gel de sílice (Biotage SNAP, HP-Sil, 10 g, gradiente 0-40 % de acetato de etilo en heptano) para dar 4-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) fluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**8b**, 0,075 g, 85 %) como un sólido blanco y pegajoso. MS: 656, 658 [M + H]⁺.

Una solución de 4 -((2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) fluorometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**8b**, (0,075 g, 0.11 mmol) en ácido trifluoroacético (5,0 ml) se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con heptano y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en etanol y se concentró de nuevo. El sólido blanco restante se secó a vacío para dar 5,8 dicloro 2 -((4,6- dimetil-2-oxo - 1,2- dihidropiridin-3-il) metil)-7-(fluoro(piperidin-4-il)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**8c** 0,085 g) como la sal de TFA. MS 466, 468 [M + H]⁺. Este material se disolvió en diclorometano (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron trietilamina (0,060 ml, 0,43 mmol) y luego cloruro de 2-acetoxiacetilo (0,017 ml, 0,16 mmol), la mezcla se agitó durante 30 minutos, y luego se agregaron unas pocas gotas de metanol para inactivar el exceso de reactivo. La solución se concentró al vacío. y el residuo se disolvió en metanol (5 ml) y se trató con carbonato de potasio (0,100 g, 0,724 mmol). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se filtró, se concentró y se purificó mediante SFC quirral preparativa (columna OJ-H, 21 x 250 mm, 32 ml de MeOH: 8 ml de CO₂, 100 bar, 40 ml/min) para dar enantiómeros separados. **Ejemplo 8** (pico 1, 9,6 mg, 15 %) y **Ejemplo 9** (pico 2, 8,1 mg, 13 %) como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta de cada isómero no se determinó, pero se obtuvieron mediciones de rotación óptica.

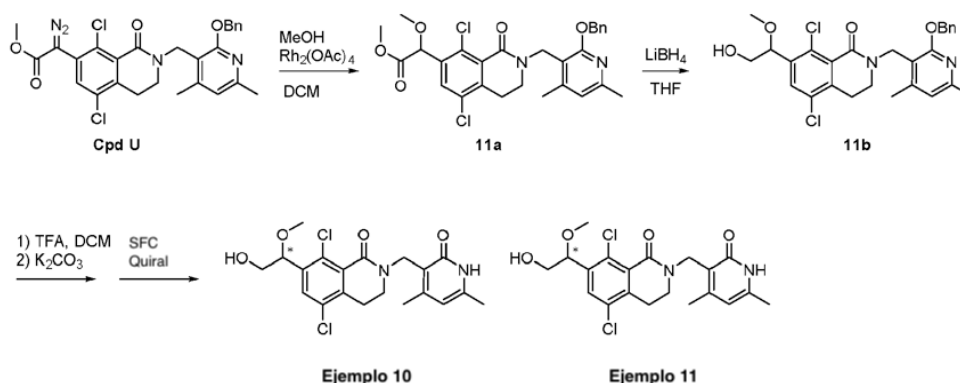
Ejemplo 8: (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, MS 524, 526 [M+H]⁺. Rotación óptica: [α]_D = +9,9° (c, 0,1, DMSO). Análisis quirral: >99 % ee; Tiempo de retención 8,13 min en columna Lux Cellulose-2 4.6 x 100 mm 3u, 60 % MeOH @ 120 bar, 4 ml/min.

Ejemplo 9: (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 7,58 (d, J=4,95 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,72 - 5,84 (m, 1H), 4,55 (q, J=13,75 Hz, 2H), 4,46 (br, s., 1H), 4,30 - 4,42 (m, 1H), 4,05 - 4,13 (m, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,69 (t, J=13,39 Hz, 1H), 3,45 (t, J=5,78 Hz, 2H), 2,80 - 2,98 (m, 3H), 2,20 (d, J=18,71 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,61 (br, s., 1H), 1,46 (br, s., 1H), 1,34 - 1,42 (m, 1H), 1,23 (s, 5H); MS 524, 526 [M+H]⁺. Rotación óptica: [α]_D = -6,5° (c, 0,1, DMSO). Análisis quirral: ~95 % ee; Tiempo de retención 10,29 min en columna Lux Cellulose-2 4.6 x 100 mm 3u, 60 % MeOH @ 120 bar, 4 ml/min.

Procedimiento D

Ejemplo 10: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - isómero A

Ejemplo 11: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - isómero B



A una solución agitada de metanol seco (12 mg, 0,36 mmol) y tetraacetato de dirodio (1,2 mg, 0,0028 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió una solución de 2-(2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-diazoacetato de metilo (**Cpd U**, 150 mg, 0.278 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota durante un período de 60 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 10: 1, R_f ~0.3) para proporcionar 2-(2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-metoxiacetato de metilo racémico (**11a**, 100 mg, 66 %) como un aceite de color marrón.

A una solución agitada de 2-(2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-metoxiacetato de metilo racémico (**11a**, 100 mg, 0.184 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió borohidruro de litio sólido (12 mg, 0.55 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada ac. de NaCl (15 ml), se secó

sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo (91 mg). La purificación se realizó mediante cromatografía instantánea (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc= 1: 1) para proporcionar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**11b**, 60 mg, 63 %) como un sólido blanco.

- 5 Una solución de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**11b** 60 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por LC-MS mostró una desprotección completa del grupo bencilo, pero algo de éster de trifluoroacetato en el piridona oxígeno, por lo que la mezcla se concentró y luego se agregaron metanol (10 ml) y carbonato de potasio (80,9 mg, 0,585 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que el análisis por LC-MS mostró una desprotección completa del TFA-éster. La mezcla se filtró, el sólido recogido se lavó con DCM/MeOH (10: 1, 10 ml) y el filtrado se concentró. La purificación se realizó mediante cromatografía instantánea (eluyendo con DCM/MeOH = 10: 1, Rf ~ 0.6) para obtener una 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (37 mg, 75 %) como un sólido blanco.
- 10
- 15 Lotes combinados de 5,8-dicloro-2 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémicos (total 100 mg, 0,235 mmol) se separaron por SFC quiral en una columna Chiralpak IC 250 mm x 30 mm, 10 µm, eluyendo con EtOH al 50 %/NH₄OH a una caudal de 70 ml/min. Después de la liofilización, el **Ejemplo 10** (pico 1, 33 mg, 33 %) y el **Ejemplo 11** (pico 2, 35 mg, 35 %) se obtuvieron como sólidos de color blanquecino. No se determinó la estereoquímica absoluta para cada isómero.

20 **Ejemplo 10:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **isómero A**, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,23 (br, s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS: 425 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee, tiempo de retención 7,717 min, columna: Chiralpak IC-3 150 x 4,6mm I.D., 3 µm; fase móvil: 40 % etanol (0,05 % DEA) en CO₂; caudal: 2,35 ml/min.

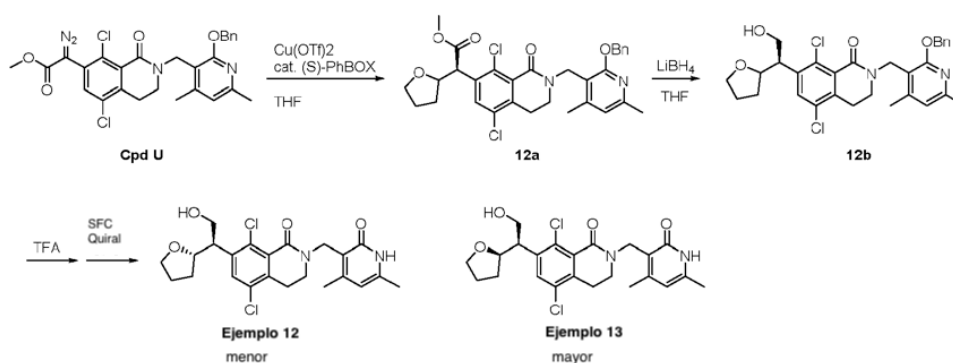
25 **Ejemplo 11** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **isómero B**, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,15 (br, s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS: 425 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee, tiempo de retención 11,063 min, columna: Chiralpak IC-3 150 x 4,6mm I.D., 3 µm; fase móvil: 40 % etanol (0,05 % DEA) en CO₂; caudal: 2,35 ml/min.

30 Procedimiento E

Ejemplo 12: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-((1R)-2-hidroxi-1-((2S)-tetrahydrofuran-2-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 13: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-((1R)-2-hidroxi-1-((2R)-tetrahydrofuran-2-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

35



A una solución de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-diazoacetato de metilo (**Cpd U**, 1,78 g, 3,29 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (20 ml) se agregó una solución de triflato de cobre (II) (120 mg, 0,332 mmol) y (S)-(-)-2,2'-isopropilideno-bis(4-fenil-2-oxazolona) (130 mg, 0,389 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (4 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite a 80 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se purificó mediante una columna de gel de sílice con un gradiente de elución de 0 → 40 % de EA/HEP para proporcionar una mezcla de diastereómeros con geometría (S) en el carbono bencilico (asignación estereoquímica por analogía a Jiménez-Osés, G. et al., J. Org. Chem. 2013, 78, 5851-5857), (2S)-2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-il)-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-il) acetato de metilo

40

45

(**12a**, 333 mg, 17 %). MS:583,10/584,20 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,58 Hz, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,80 - 4,92 (m, 2H), 4,41 - 4,59 (m, 1H), 3,79 - 4,02 (m, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,70 (d, J=5,01 Hz, 3H), 3,23 - 3,31 (m, 2H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (d, J=3,79 Hz, 3H), 1,93 - 2,18 (m, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,55 - 1,80 (m, 2H).

- 5 [Bajo las mismas condiciones, el uso del ligando enantiomérico (R)-(-)-2,2'-isopropilideno-bis (4-fenil-2-oxazolona) produce una mezcla de diastereoisómeros con geometría (R) en la posición bencílica, (2R)-2-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetato de metilo.]

Se añadió borohidruro de litio (solución 2,0 M en THF, 1,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de (2S)-2-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-2-(tetrahidrofuran-2-il) acetato de metilo (**12a** 333 mg, 0,571 mmol) en tetrahidrofurano anhídrido (10 ml), seguido de unas gotas de metanol. El gas fue evolucionado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se inactivó con 10 ml de NH₄Cl 2 M, se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron hasta sequedad, para dar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-((1R)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-2-il) etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona cruda (**12b**, 280 mg, 88 %), como una mezcla de diastereoisómeros con Geometría (R) en el carbono bencílico. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: 555,20/557,20.

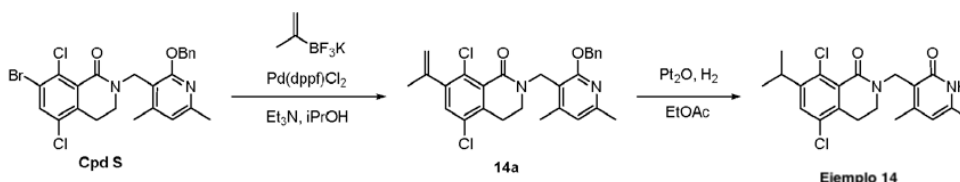
Una solución de la mezcla cruda de diastereómeros, 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-((1R)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-2-il) etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**12b**, 280 mg, 0,504 mmol) en ácido trifluoroacético (8 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de eliminar el exceso de ácido trifluoroacético, el residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se trató con NaOH 4 M durante 30 minutos a 50 °C. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó a pH ~2-3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron hasta sequedad y se purificaron mediante SFC quiral (columna Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3μ; eluyendo con MeOH al 5-60 % en 3 minutos, 120 bar, 4 ml/min) dando los productos diastereoméricos separados, **Ejemplo 12** (pico 1, 32 mg, 14 %) y **Ejemplo 13** (pico 2, 77 mg, 33 %). La estereoquímica de los productos aislados se asignó por analogía con Jiménez-Osés, G, et al., J, Org, Chem, 2013, 78, 5851-5857.

Ejemplo 12: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-((1R)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 3H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,72 (m, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 2H), 2,91 - 3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Análisis quiral: 91 % ee/de; tiempo de retención 2,91 min en columna Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3μ; eluyendo con 5-60 % MeOH en 3 minutos, 120 bar, 4 ml/min.

Ejemplo 13: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-((1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,27 (dt, J=7,86, 6,16 Hz, 1H), 3,72 - 3,91 (m, 3H), 3,67 (t, J=6,79 Hz, 2H), 3,49 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,92 (m, 2H), 1,49 - 1,62 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Análisis quiral: 93 % ee/de; tiempo de retención 3,21 minutos en columna Chiralpak AD-3 4.6 x 100 mm 3μ; eluyendo con 5-60 % MeOH en 3 minutos, 120 bar, 4 ml/min.

Procedimiento F

- 40 **Ejemplo 14:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



Una solución de 2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd S**, 500 mg, 0,961 mmol), trietilamina (0,30 ml, 2,2 mmol) y complejo de [1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno] dicloropaladio (11)-diclorometano (24 mg, 0,028 mmol) en 2-propanol (15 ml) bajo nitrógeno en un tubo de microondas tapado se calentó a 100 °C durante 1 hora en un reactor de microondas. Después de la eliminación del disolvente, el producto se extrajo en éter (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, 0 - 60 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**14a**, 240 mg, 52 %) como una espuma blanca. ¹H RMN (400MHz,

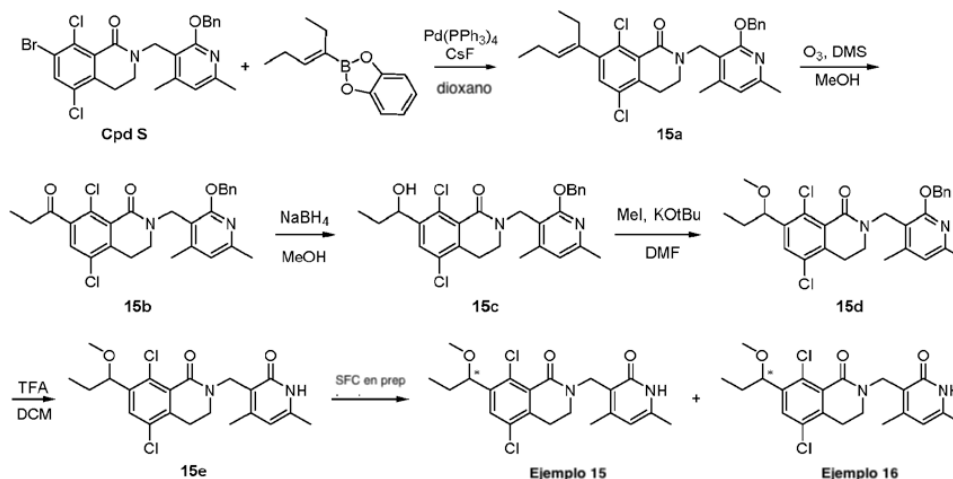
CDCl₃) δ 7,37 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 7,18 (d, *J*=2,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,16 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,85 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,20 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 2,65 (t, *J*=6,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). MS: 481 [M+H]⁺.

Una solución de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(prop-1-en-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**14a**, 75 mg, 0,16 mmol) y óxido de platino (IV) (71 mg, 0,31 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos (columna SFC/ZymorSpher HAP 150 x 21.2 mm con 8 % de MeOH a 100 bar, 58 ml/min) para proporcionar 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 14** (7 mg, 10 %), Como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,63 (t, *J*=6,30 Hz, 2 H), 3,5 - 3,6 (m, 1 H), 2,90 (t, *J*=6,11 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,24 (d, *J*=6,85 Hz, 6 H). MS: 393 [M+H].

Procedimiento G

Ejemplo 15: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - isómero A

Ejemplo 16: 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - isómero B



Una mezcla de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il] metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd S**, 200 mg, 0,384 mmol), éster de catecol del ácido (Z)-3-hexenil-3-borónico (155 mg, 0,769 mmol) y fluoruro de cesio (182 mg, 1,20 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0.4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0) (44,4 mg, 0,0384 mmol), la mezcla se desgasificó con nitrógeno nuevamente y luego se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10: 1, R_f~0.5) para dar (E)-2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(hex-3-en-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**15a**, 150 mg, 74.5 %) como aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, *J*=7,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,28 (t, *J*=6,8 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,28 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (quint, *J*= 7,6 Hz, 2H), 1,04 (t, *J*=7,6 Hz, 3H), 0,89-0,86 (m, 4H).

Se burbujeó un flujo de ozono a través de una solución agitada de (E)-2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(hex-3-en-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**15a**, 864 mg, 1,65 mmol) en metanol (46 ml) a -78 °C hasta obtener un color púrpura claro (~10 minutos). Se burbujeó nitrógeno en la solución hasta que desapareció el color púrpura, luego se añadió sulfuro de dimetilo (0,4 ml) y la solución se agitó a 10 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 6: 1, R_f~0.5) para dar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-propionil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**15b**, 346 mg, 42,1 %) como aceite de color amarillo.

Se añadió borohidruro de sodio (52,6 mg, 1,39 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-propionil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**15b**, 346 mg, 0,669 mmol) en metanol (20 ml) y la agitación continuó durante 1 hora a 10 °C. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (30 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se

secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 2: 1, Rf~0.6), proporcionando 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-hidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**15c**, 300 mg, 86,4 %) como aceite incoloro.

5 Se agregaron terc-butóxido de potasio (111 mg, 0.985 mmol) y yodometano (140 mg, 0.985 mmol) a una solución enfriada (10 °C) de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-hidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**15c**, 246 mg, 0.493 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml), y se agitó a 10 °C durante la noche. La reacción se inactivó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (35 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5: 1), dando 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**15d**, 148 mg, 58.5 %) como aceite de color amarillo

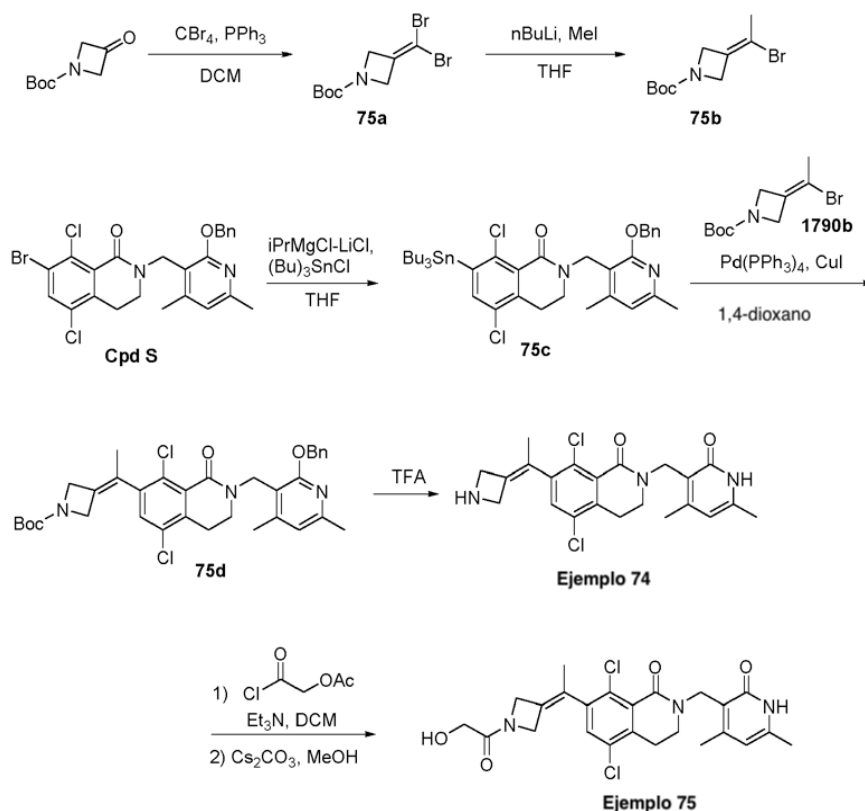
15 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (9 ml) a una solución agitada de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**15d**, 218 mg, 0.423 mmol) en diclorometano (9 ml) a 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 10: 1, Rf~0.55) para dar 5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2)oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil)-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**15e**, 150 mg, 83,8 %) como aceite de color rosa. Esta mezcla racémica se separó mediante SFC preparatoria [columna: (AD (250 mm x 30 mm, 5µm)), fase móvil: MeOH NH₃H₂O al 25 %, caudal: 50 ml/min, longitud de onda: 220 nm, tratamiento: liofilización] para dar Isómero A (**Ejemplo 15**, 45,65 mg, 31.4 %) como un sólido blanco e Isómero B (**Ejemplo 16**, 31.8 mg, 21.2 %) como un sólido blanquecino. No se determinó la estereoquímica absoluta de cada isómero.

25 **Ejemplo 15:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **isómero A**, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H). MS: 423 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm I.D., 5µm; tiempo de retención: 8,04 min; fase móvil: metanol (0,05 % DEA) en CO₂ de 5 % a 40 %; caudal: 2,5 ml/min; longitud de onda: 220nm.

30 **Ejemplo 16:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **isómero B**, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS: 423 [M+H]⁺. Análisis quiral: 99,6 % ee; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm I.D., 5µm; tiempo de retención: 8,34min; fase móvil: metanol (0,05 % DEA) CO₂ from 5 % to 40 %; caudal: 2,5 ml/min; longitud de onda: 220nm.

Procedimiento H

35 **Ejemplo de referencia 75:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-ilidén]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.



Una solución de trifenilfosfina (15,83 g, 60,35 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml) se enfrió hasta 0 °C y se desgasificó rociando con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrabromuro de carbono (9,98 g, 30,1 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 5 minutos antes de una solución de tert-butil éster del ácido 3-oxo-azetidina-1-carboxílico (2,52 g, 14,7 mmol) en anhidro. Se añadió diclorometano (7 ml) gota a gota mediante una jeringa, durante 1 minuto. Después de agitar a 0 °C durante 20 minutos, la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 22,5 horas. Se añadió heptano (100 ml) y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró para dar 7,82 g de un sólido blanquecino. Este sólido se agitó en 100 ml de heptano con sonicación y luego se eliminaron los sólidos residuales mediante filtración por succión. El filtrado se concentró para dar 3-(dibromometileno) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**75a**, 4,59 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,32 (s, 4H), 1,46 (s, 9H), MS: 226, 228, 230 $[\text{M-Boc+H}]^+$.

A una solución de 3-(dibromometileno)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**75a**, 542 mg, 1,66 mmol) en THF (16,6 ml) a -78 °C se le añadió n-butil-litio (solución 1,6M en hexanos, 1,86 ml, 2,98 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se trató con yodometano (325 μl , 5,22 mmol) y se continuó agitando a -78 °C durante una hora. La reacción se inactivó con una solución sat. aq. de NH_4Cl y se extrajo con MTBE. La capa orgánica se concentró y se purificó en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-25 % en heptano) para dar 3-(1-bromoetilideno) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**75b**, 0,230g, rendimiento del 53 %) como aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,38-4,43 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 2H), 2,14 (quint, $J=1,74$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H).

Se añadió un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (solución 1,3M en THF, 2,00 ml, 2,60 mmol, 2,00 ml) a una solución enfriada (-40 °C, baño de acetonitrilo/hielo seco) de 2-[[2-(benziloxy)-4,6-dimetilpiridin-3-il]metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd S**, 657 mg, 1,26 mmol) en THF (12,6 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió cloruro de tri-n-butilestano (600 μl , 72,2 mmol) y el matraz se calentó a 0 °C en un baño de hielo durante 30 minutos. La reacción se inactivó con una solución sat. aq. de NH_4Cl y se extrajo con MTBE. La capa de MTBE se lavó con salmuera, se concentró y el aceite crudo resultante se purificó en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en heptano) para dar 2-((2-(benziloxy)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(tributylestannil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**75c**, 0,699 g, 76 %) como un aceite claro y espeso. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 (d, $J=7,09$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,22 (t, $J=5,99$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J=5,87$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (quint, $J=7,76$ Hz, 6H), 1,08-1,35 (m, 12H), 0,85 (t, $J=7,34$ Hz, 9H). MS: 731 $[\text{M+H}]^+ = 731$.

Una mezcla de 2-((2-(benziloxy)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-7-(tributylestannil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**75c**, 251 mg, 0,344 mmol) y 3-(1-bromoetilideno) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**75b**, 103 mg, 0,393 mmol) en 1,4-dioxano (4,00 ml) se trató con tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (60,8 mg, 0,0526 mmol) y yoduro de cobre (I) (10,0 mg, 0,0525 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos, luego se selló el vial y se irradió en un reactor de microondas a 120 °C durante 2 horas. El dioxano se eliminó al vacío y el aceite

resultante se purificó en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-40 % en heptano) para dar 3-(1-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) etilideno) azetidina-1-carboxilato terc-butilo (**75d**, 49 mg, 23 % rendimiento) como una goma clara. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,49 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,57 (br, s., 2H), 4,24 (br, s., 2H), 3,29 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,73 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). MS: 622, 624 [M+H]⁺.

Una solución de 3-(1-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) etilideno) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**75d**, 49 mg, 0,079 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml, 70 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en metanol y se purificó por columna SCX (Varian Bond eluyó SCX, 2 g, MeOH al 100 % a NH₃ 3.5 M en MeOH) para dar 7-(1-(azetidina-3-ilideno) etil)-5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona cruda (**Ejemplo 74**, 38 mg, 100 % de rendimiento) como una goma transparente, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS: 432, 434 [M+H]⁺.

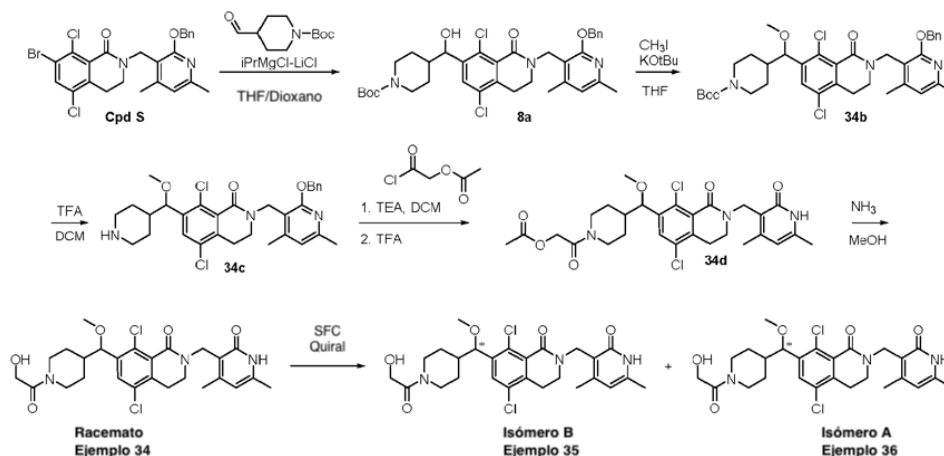
A una solución enfriada (0 °C) de 7-(1-(azetidina-3-ilideno) etil)-5,8-dicloro-2-((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 74**, 24 mg, 0,056 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se añadió trietilamina (10 ul, 0,072 mmol) y luego cloruro de acetil acetoxi (6,5 ul, 0,060 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se inactivó con metanol. La mezcla se concentró, se volvió a disolver en metanol (5 ml), se trató con carbonato de cesio (45 mg, 0,14 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar 5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-7-[[1-(hidroxiacetil) azetidina-3-ilideno) etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 75**, 9,38 mg, 34 % de rendimiento) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br, s., 1H), 7,51 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,81-4,99 (m, 2H), 4,51-4,60 (m, 3H), 4,48 (br, s., 1H), 4,19 (br, s., 1H), 3,83-4,01 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,87 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (br, s., 3H). MS: 490, 492 [M+H]⁺.

Procedimiento I

Ejemplo 34: (±)-5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

Ejemplo 35: 5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B.

Ejemplo 36: 5,8-dicloro-2-[[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A.



A una solución de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Cpd S**, 311,0 mg, 0,598 mmol) en tetrahydrofurano (5,0 ml) y 1,4-dioxano (0,5 ml) a -40 °C (en un baño de acetonitrilo/hielo seco) se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (1,3 M en THF, 0,850 ml, 1,10 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Luego se añadió N-Boc-4-formilpiperidina (0,242 g, 1,14 mmol) y el matraz se calentó a 0 °C en un baño de hielo. Después de 1 hora a 0 °C, la solución se inactivó con una solución sat. aq. de NH₄Cl y se extrajo con MTBE. La capa de MTBE se concentró y el aceite resultante se purificó en gel de sílice (Isco RediSepRf, 12 g, gradiente 10-70 % de acetato de etilo en heptano) para dar 4-((2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) (hidroxi) metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico (**8a**, 0,229 g, 59 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,36-7,44

(m, 2H), 7,18-7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,04 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,83 (d, J=1,96 Hz, 2H), 4,08 (d, J=12,72 Hz, 2H), 3,23 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,73 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,53-2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,32-1,62 (m, 13H); MS 654, 656 [M + H]⁺.

5 Una solución enfriada (0 °C) de 4 -((2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) (hidroxi) metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**8a**, 91,0 mg, 0,139 mmol) en THF (3,0 ml) se trató con yodometano (34 mg, 0,24 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,155 ml de una solución 1,0 M en THF, 0,155 mmol). La agitación se continuó a 0 °C durante 30 minutos, luego la mezcla se sometió a partición entre salmuera y MTBE. La fase orgánica se concentró hasta sequedad, para dar 4 -((2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) (metoxi) metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo crudo (**34b**, 97 mg, 100 %) como una goma. MS: 612, 614 [M+H - tBu]⁺.

10 Se añadió ácido trifluoroacético (0,10 ml, 1,35 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 4 -((2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo racémico (**34b**, 97 mg, 0,139 mmol) en diclorometano (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a 35 °C durante 4 horas, a temperatura ambiente durante la noche, luego a 40 °C durante 6 horas. La solución se diluyó con heptano y se concentró hasta sequedad, dejando 2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi (piperidin-4-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica cruda (**34c**, 124 mg, 100 %) como una goma. MS: 568, 570 [M + H]⁺.

15 A una solución enfriada (0 °C) de 2 -((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi (piperidin-4-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona cruda racémica (**34c**, 124 mg, 0,139 mmol) en diclorometano (3,0 ml) se le añadió trietilamina (75 μ l, 0,54 mmol) y cloruro de 2-acetoxiacetilo (16 μ l, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego a 40 °C durante 7 horas. La solución se concentró hasta sequedad y se secó adicionalmente a alto vacío durante 2 días, dando acetato de 2-(4 -((5,8-dicloro-2 -(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) (metoxi) metil) piperidin-1-il)-2-oxoetilo (**34d**, 204 mg, 100 %) como un aceite de color dorado. MS: 578, 580 [M + H]⁺.

20 El acetato de 2-(4 -((5,8-dicloro-2 -((4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-oxo-1,2, 3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) (metoxi) metil) piperidin-1-il)-2-oxoetilo racémico crudo (**34d**, 204 mg, 0,139 mmol) se disolvió en una solución 7 N de amoníaco en metanol (4 ml, 28 mmol de NH₃), se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agitó a 40 °C durante 4 horas. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (\pm)-5,8-dicloro-2 - [(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- {[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il] (metoxi)metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Ejemplo 34**, 19,87 mg, 27 % de rendimiento de **8a**) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H). MS: 536, 538 [M+H]⁺.

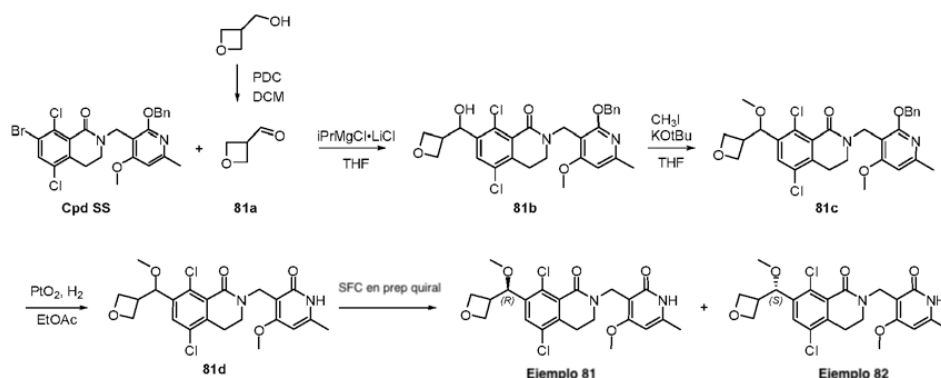
25 El racemato (**Ejemplo 34**) Se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa quiral, proporcionando, después de la liofilización, el **Ejemplo 35** (Isómero B, tiempo de retención 13,019 min, 9,09 mg, 12 % de rendimiento de **8a**) y el **Ejemplo 36** (Isómero A, tiempo de retención 10,712 min, 8,36 mg, 11 % de rendimiento de **8a**) como sólidos blancos. No se determinó la configuración absoluta del carbono bencílico en cada isómero.

30 **Ejemplo 35:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **Isómero B**, MS: 536, 538 [M+H]⁺. Análisis quiral: ~97 % ee, tiempo de retención 13,019 min en una columna Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3 μ , eluyendo con 50 % MeOH, 120 bar, 4 ml/min.

35 **Ejemplo 36:** 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **Isómero A**, MS: 536, 538 [M+H]⁺. Análisis quiral: >99 % ee, tiempo de retención 10,712 min en una columna Lux Cellulose-4 4.6 x 100 mm 3 μ , eluyendo con 50 % MeOH, 120 bar, 4 ml/min.

Ejemplo 81: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

50 **Ejemplo 82: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.**



5 A una solución agitada a temperatura ambiente de oxetan-3-ilmetanol (2,20 g, 24,97 mmol) en diclorometano (110 ml) se le añadió dicromato de piridinio sólido (5,87 g, 15,6 mmol) en cinco porciones. La mezcla negra resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión de color marrón oscuro se filtró luego a través de una almohadilla de gel de sílice y la torta del filtro se enjuagó con diclorometano (8 x 120 ml). Los filtrados de diclorometano combinados se concentraron parcialmente bajo presión reducida a temperatura ambiente (27~30 °C) para proporcionar oxetano-3-carbaldehído (**81a**, 3 g, ~26 % de rendimiento) como una solución incolora, solución al 18,7 % en peso en diclorometano mediante RMN. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se usó inmediatamente en la siguiente etapa. 1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,95 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 4,87 (m, 4H), 3,81 (m, 1H).

15 Una solución de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd SS**, 500 mg, 0.932 mmol) en THF anhidro (7 ml) se enfrió hasta -65 °C, luego se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (solución 1,3 M en THF, 2,15 ml, 2,80 mmol) durante 3 minutos. La solución marrón resultante se agitó a -65 °C durante 10 minutos, luego se calentó a -10 °C durante 30 minutos. A esto se le añadió gota a gota oxetano-3-carbaldehído (**81a**, ~2.2 g, ~4.8 mmol, 18.7 % en peso en diclorometano) durante 2 minutos, haciendo que el color cambie a amarillo claro. La agitación se continuó a -5 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con ácido acético glacial (0,5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (10 ml), luego se lavó con una solución sat. aq. de NaHCO_3 /sat. aq. de NaCl (1/1 v/v, 3 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(hidroxi (oxetan-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**81b**, 300 mg, 59 % de rendimiento, racemate) como un sólido blanco. MS: 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Se añadió gota a gota yodometano (133 mg, 0,938 mmol) a una suspensión enfriada (-5 °C) de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(hidroxi (oxetan-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**81b**, 300 mg, 0,552 mmol) en THF anhidro (5 ml). Se añadió terc-butóxido de potasio (solución 1,0 M en THF, 0,938 ml, 0,938 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a partición entre NaCl sat. aq. (15 ml) y MTBE (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución sat. aq. de NaCl (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi (oxetan-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**81c**, 280 mg, 91 % de rendimiento) como una goma de color amarillo. MS: 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Una mezcla a temperatura ambiente de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(metoxi (oxetan-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**81c**, 100 mg, 0.179 mmol) y PtO_2 (21 mg, 0,092 mmol) en acetato de etilo (4 ml) se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 3 días. La solución se filtró a través de una almohadilla de Celite. El matraz y la almohadilla de filtro se enjuagaron con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, eluyendo con 10/1 de diclorometano/metanol) para dar 5,8 dicloro 2-[[4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7-[metoxi (oxetan-3-il) metil] -3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**81d**, 45 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

40 Lotes múltiples de 5,8-dicloro-2-[[4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7-[metoxi (oxetan-3-il)metil] -3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**81d**, 140 mg en total) se combinaron para la separación quiral mediante SFC preparativa [Columna: (R, R) Whelk O1 250mm * 30mm, 5um; fase móvil: base-ETOH; longitud de onda: 220 nm; tratamiento: liofilización] para dar el **Ejemplo 81** (50,34 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido gris y, después de una purificación adicional por TLC preparativa (gel de sílice, eluyendo con 10/1 de diclorometano/metanol), **Ejemplo 82** (22,83 g, 16 % de rendimiento) como un sólido de color marrón. Una estructura cristalina de rayos X de molécula pequeña del **Ejemplo 82** muestra que tiene una estereoquímica absoluta (S), por lo que la estereoquímica absoluta (R) se atribuyó a su enantiómero, **Ejemplo 81**.

Ejemplo 81: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R*)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,34 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,78-4,61 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,94 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). MS: 489 [M+Na]⁺. Análisis quiral: 100 % ee; tiempo de retención 9,85 min; columna: (R,R)Whelk O1, 250×4,6mm I.D., 5µm; fase móvil 50 % etanol (0,05 % DEA) en CO₂; longitud de onda 220 nm.

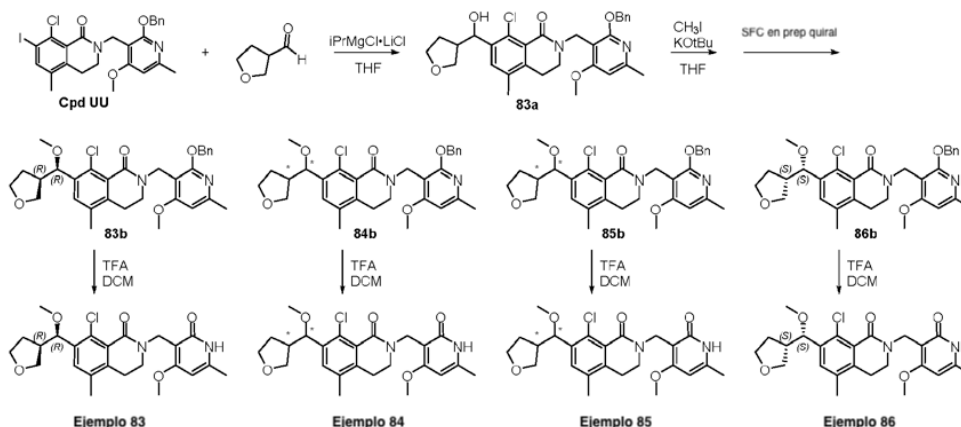
Ejemplo 82: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*S*)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,38 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,78-4,64 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). MS: 467 [M+H]⁺. Análisis quiral: 98 % ee; tiempo de retención 8,65 min; columna: (R,R)Whelk O1, 250×4,6mm I.D., 5µm; fase móvil 50 % etanol (0,05 % DEA) en CO₂; longitud de onda 220 nm.

Ejemplo 83: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R*)-metoxi[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 84: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*R*^{*})-metoxi[(3*S*^{*})-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

Ejemplo 85: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*S*^{*})-metoxi[(3*R*^{*})-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

Ejemplo 86: 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(*S*)-metoxi[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.



La solución acuosa de tetrahidrofuran-3-carboxaldehído (aproximadamente 4,0 ml de 50 % en peso en agua, 4,0 g) se extrajo con diclorometano (2 x 2,5 ml). Las capas orgánicas combinadas se enfriaron (15 °C) y se añadió lentamente pentóxido de fósforo. La solución oscura resultante se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado amarillo (~16 % en peso de tetrahidrofuran-3-carboxaldehído en diclorometano por RMN) se usó rápidamente como se describe a continuación.

Se añadió gota a gota un complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (solución 1,3 M en THF, 3,73 ml, 4,85 mmol) a una solución enfriada (-70 °C) de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-yodo-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd UU**, 910 mg, 1,617 mmol) en THF anhidro (10 ml) durante 5 minutos. La mezcla marrón resultante se agitó a -70 °C durante 30 minutos, luego la solución de tetrahidrofuran-3-carboxaldehído preparada anteriormente (3,98 g de ~16 % en peso en diclorometano, ~636 mg de tetrahidrofuran-3-carboxaldehído, ~16,35 mmol) fue añadido gota a gota durante 5 minutos. La agitación se continuó a -70 °C durante 30 minutos. La reacción se inactivó con ácido acético glacial (0,5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (80 ml), luego se lavó con una solución sat. aq. de NaHCO₃/sat. aq. de NaCl (1/1 v/v, 3 x 35 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo) para dar 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridina-3-il)metil)-8-cloro-7-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**83a**, 450 mg, 52 % de rendimiento, mezcla de 4 diastereoisómeros) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,46 (m, 3H), 7,20-7,31 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,22-5,31 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,88-4,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,82 (m, 3H), 3,16 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,71-2,89 (m, 1H), 2,55 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,66-1,95 (m, 3H).

Se añadió gota a gota yodometano (225 mg, 1,58 mmol) a una suspensión enfriada (-5 °C) de 2-((2-(benziloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-8-cloro-7-(hidroxi(tetrahidrofuran-3-il)metil)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**83a**, 500 mg, 0,931 mmol en THF (15 ml), seguido de terc-butóxido de potasio (solución 1,0 M en THF, 1,58 ml,

1,58 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron ácido acético glacial (0,5 ml) y acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 20 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 1/1 de éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 2 -((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-8-cloro-7-(metoxi (tetrahidrofuran-3-il) metil)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona como una mezcla de 4 diastereoisómeros (400 mg, 70 % de rendimiento).

Los estereoisómeros se separaron mediante SFC quiral preparativa (columna: AD, 250 x 30 mm, 5µm, fase móvil: 30 % de IPA + NH₃H₂O 60 ml/min, longitud de onda: 220 nm, tratamiento: liofilización) para dar 140 mg del pico 12 (mezcla de pico 1 y 2) y 120 mg del pico 34 (mezcla del pico 3 y 4) como sólidos blancos.

La mezcla del pico 12 (140 mg) se volvió a separar mediante SFC preparativa (columna: AD, 250 x 30 mm, 5 µm, fase móvil: MeOH al 25 % + NH₃H₂O 60 ml/min, longitud de onda: 220 nm, tratamiento: liofilización) para dar pico 1 enantio-enriquecido (60 mg, pureza quiral del 81 %, purificado adicionalmente como se describe a continuación) y pico puro 2 (**1610b**, 60 mg, rendimiento del 12 %, pureza quiral del 96 %, usado sin purificación adicional).

La mezcla del pico 34 (120 mg) se volvió a separar mediante SFC preparativa (Columna: AD, 250 x 30 mm, 5 µm, fase móvil: MeOH al 25 % + NH₃H₂O 60 ml/min, longitud de onda: 220 nm, tratamiento: liofilización) para proporcionar pico 3 puro (**1613b**, 50 mg, 9,8 % de rendimiento, 95 % de pureza quiral, usado sin purificación adicional) y pico 4 enantio-enriquecido (50 mg, 88 % de pureza quiral, purificado adicionalmente como se describe a continuación).

El material del pico 1 enantio-enriquecido (60 mg, pureza quiral del 81 %) se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (columna: AD, 250 x 30 mm, 5 µm, fase móvil: 25 % MeOH + NH₃H₂O 70 ml/min, longitud de onda: 220 nm, tratamiento: liofilización) para dar el pico 1 puro (**83b**, 45 mg, 8,7 % de rendimiento, 98 % de pureza quiral).

El material del pico 4 enantio-enriquecido (50 mg, 88 % de pureza quiral) se purificó adicionalmente mediante SFC preparativa (columna: AD, 250 * 30 mm, 5µm, móvil: 25 % MeOH + NH₃H₂O 70 ml/min, longitud de onda: 220 nm, procesamiento: liofilización) para dar el pico 4 puro (**1613b**, 45 mg, 8,7 % de rendimiento, 99 % de pureza quiral). La estereoquímica absoluta o relativa de cada isómero no se determinó en esta etapa.

Una solución agitada de 2 -((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-8-cloro-7-(metoxi (tetrahidrofuran-3-il) metil)-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona pico 1 (**83b**, 45 mg, 0,082 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con TFA (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 30 °C durante 16 horas, luego la solución se diluyó con diclorometano (20 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10/1 de diclorometano/metanol) para dar 8-cloro-2 - [(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil] -7- {(R)-metoxi [(3R)-tetrahidrofuran-3-il] metil} -5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 83**, 18,55 mg, 50 %) rendimiento, 100 % ee) como un sólido blanco. Una estructura cristalina de rayos X de molécula pequeña del **Ejemplo 83** confirma que tiene una configuración absoluta (R, R). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,36 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 6H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee; tiempo de retención 34.91 min; columna: Chiralpak IC 250x4.6mm I.D., 5µm; fase móvil: 50 % etanol (0.05 % DEA) en CO₂; caudal: 2.0 ml/min; longitud de onda: 220 nm.

Por el mismo procedimiento, el estereoisómero pico 2 (**1610b**, 60,0 mg, 0,109 mmol) produjo 8-cloro-2 - [(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(R*)-metoxi[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 84**, 30 mg, 60 % de rendimiento, 97 % de ee) como un sólido blanco. La estereoquímica absoluta de este isómero no se determinó, pero el espectro de ¹HRMN muestra claras diferencias con la del **Ejemplo 83**, lo que sugiere que el **Ejemplo 84** es el isómero R,S o S,R, respectivamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,33 (br, s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 4H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Análisis quiral: 97 % ee, tiempo de retención 39.01 min; columna: Chiralpak IC 250x4.6mm I.D., 5µm; fase móvil: 50 % etanol (0.05 % DEA) en CO₂; caudal: 2.0 ml/min; longitud de onda: 220 nm.

Por el mismo procedimiento, el estereoisómero pico 3 (**85b**, 50,0 mg, 0,091 mmol) produjo 8-cloro-2 - [(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(S*)-metoxi[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 85**, 16,06 mg, 38 % de rendimiento, 100 % ee) como un sólido blanco. La estereoquímica absoluta de este isómero no se determinó, pero el espectro de ¹HRMN muestra claras diferencias con la del **Ejemplo 83**, y es idéntica a la del **Ejemplo 84**, lo que sugiere que el **Ejemplo 85** es el isómero S,R o R,S. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,30 (br s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H), MS: 461 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee, tiempo de retención 29.05 min; columna: Chiralpak IC 250x4.6mm I.D., 5µm; fase móvil: 50 % etanol (0.05 % DEA) en CO₂; caudal: 2.0 ml/min; longitud de onda: 220 nm.

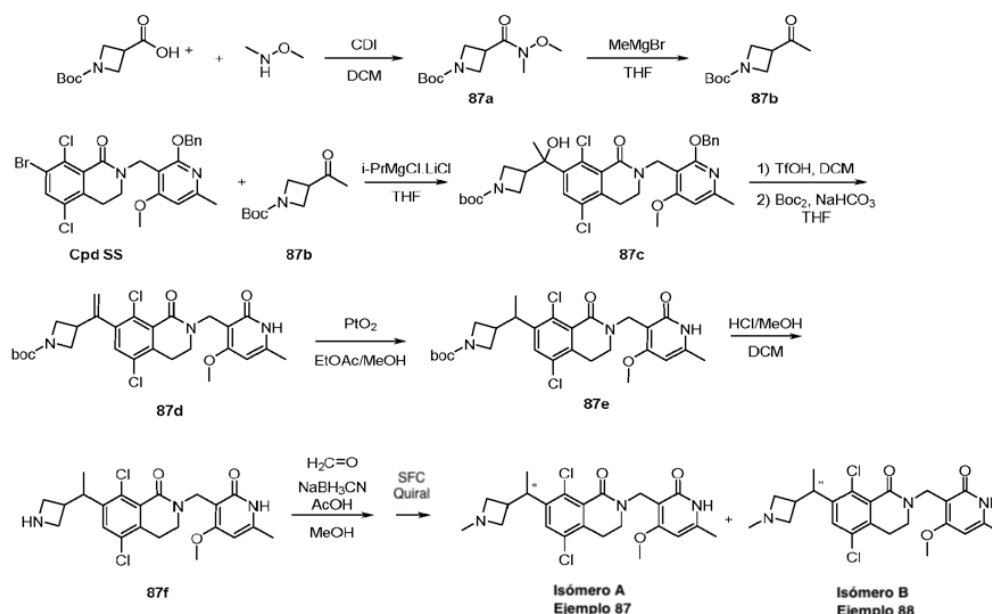
Por el mismo procedimiento, el estereoisómero de pico 4 (**86b**, 45,0 mg, 0,082 mmol) produjo 8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{(S)-metoxi[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-

1(2H)-ona (**Ejemplo 86**, 14,79 mg, 39 % de rendimiento, 100 % ee) como un sólido blanco. Aunque tiene un tiempo de retención diferente en la columna quiral, el espectro de ¹HRMN de este compuesto es idéntico al del **Ejemplo 83**, que demostró tener la configuración R,R por la estructura cristalina de rayos X. Esto sugiere que el **Ejemplo 86** es el estereoisómero S,S. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,29 (br, s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84-4,75 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 6H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee, tiempo de retención 32,28 min; columna: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5µm; fase móvil: 50 % etanol (0,05 % DEA) en CO₂; caudal: 2,0 ml/min; longitud de onda: 220 nm.

Procedimiento J

10 **Ejemplo 87: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidín-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A.**

Ejemplo 88: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidín-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B.



15 Una solución de ácido 1-boc-azetidina-3-carboxílico (5,00 g, 24,8 mmol y CDI (4,23 g, 26,1 mmol) en diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,0 g, 29,8 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La suspensión resultante se lavó con agua (3 x 30 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 30 ml) y salmuera (3 x 30 ml) La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 3-(metoxi (metil) carbamoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**87a**, 5,1 g, rendimiento del 84 %) como aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,14 (br s, 2H), 4,05 (t, J=8,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

20 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (solución 3M en THF, 10,4 ml, 31,3 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 3-(metoxi (metil) carbamoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**87a**, 5,1 g, 20,88 mmol) en THF anhidro (100 ml). La agitación se continuó a 0 °C durante una hora, luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución sat. aq. de NaHCO₃ (35 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo de 10: 1 a 3: 1) para dar 3-acetilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**87b**, 3,20 g, 77 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,05 (d, J=7,6 Hz, 4H), 3,41 (quint, J=7,6 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

25 Una solución de 22-((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd SS**, 1,20 g, 2,238 mmol) en THF anhidro (15 ml) se enfrió a -60 °C, luego se agregó complejo de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (solución 1,3 M en THF, 5,16 ml, 6,71 mmol) gota a gota con una jeringa durante 3 minutos. La agitación se continuó a -60 °C durante 10 minutos, luego a 0 °C durante 20 minutos. A esto se le añadió 3-(metoxi (metil) carbamoil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**87a**, 892 mg, 4,48 mmol) gota a gota, luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con ácido acético glacial (1 ml) y se diluyó con

acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃/salmuera (v/v = 1/1,3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto crudo (2,0 g, aceite de color amarillo), que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para dar 3-(1-(2-((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-hidroxi)etil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**87c**, 450 mg, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS: 656 [M+H]⁺.

Se añadió gota a gota ácido trifluorometanosulfónico (0,54 ml, 6,15 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 3-(1-(2-((2-(benciloxi)-4-metoxi-6-metilpiridin-3-il)metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-1-hidroxi)etil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**87c**, 450 mg, 0,685 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a 5-10 °C durante 1 hora, luego se volvió a enfriar a 0 °C y se añadió más ácido trifluorometanosulfónico (0,54 ml, 6,15 mmol). Después de agitar a 2-5 °C durante 12 horas, se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso para llevar la solución a pH ~8. La mezcla se concentró para eliminar el diclorometano y el residuo acuoso se diluyó con THF (20 ml). Se agregaron bicarbonato de sodio sólido (288 mg, 3,43 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (448 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a 2-5 °C durante 16 horas, luego se dejó reposar a 15 °C durante 18 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto crudo (1 g, sólido de color amarillo), que se purificó primero por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano) y luego se volvió a purificar por SFC preparativa (columna: 250 mm de diámetro x 30 mm). 5µm; fase móvil: 35 % de Base-ETOH; longitud de onda: 220 nm; procesamiento: concentración) para dar 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) vinil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**87d**, 256 mg, 68,1 %) como un sólido de color amarillo. MS: 548 [M+H]⁺.

Una suspensión de 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) vinil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (**87d**, 236 mg, 0,43 mmol) y óxido de platino (80 mg, 0,35 mmol) en acetato de etilo (15 ml) y metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 3 horas. Después de la filtración para eliminar los sólidos, el filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol = 15:1 para dar 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-8) metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) etil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**87e**, 180 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS: 549 [M+H]⁺.

Una solución para dar 3-(1-(5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) etil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo racémico (**87e**, 180 mg, 0,327 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó con HCl (solución 4,0 M en metanol, 5 ml, 20 mmol) a 14 °C durante 30 minutos. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en metanol (5 ml). Se añadió NH₄OH concentrado para llevar el pH a 8, y la mezcla se concentró nuevamente hasta sequedad, dejando 7-(1-(azetidina-3-il) etil)-5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica cruda (**87f**, 180 mg, 100 %) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional.

Se añadió ácido acético glacial (0,1 ml) a una solución a 15 °C de 7-(1-(azetidina-3-il) etil)-5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica cruda (**87f**, 180 mg, 0,327 mmol) y formaldehído (37 % en peso en agua, 79,5 mg, 0,980 mmol) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a 15 °C durante 45 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (41 mg, 0,653 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl (2 ml) y se agitó a 15 °C durante 30 minutos, luego se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se disolvió en diclorometano/metanol (v/v = 10:1, 50 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa [columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 10µ; fase móvil: de 4 % a 34 % de acetonitrilo (con 0,225 % de ácido fórmico) en agua; longitud de onda: 220 nm; procesamiento: liofilización] para dar la sal de formiato de (±)-5,8-dicloro-2-((4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil)-7-(1-(1-metilazetidina-3-il) etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (110 mg, 66 %) como un sólido blanco. Los enantiómeros de esta sal racémica se separaron mediante SFC preparativa [columna: AD (250 mm x 30 mm, 5 µm); fase móvil: 30 % base-ETOH; longitud de onda: 220 nm; tratamiento: liofilización], y cada enantiómero se purificó por separado mediante HPLC preparativa [columna: Phenomenex Gemini C18 250 * 50 10µ; fase móvil: del 28 % de MeCN (0,05 % de amoniaco) en agua al 48 % de MeCN (0,05 % de amoniaco) en agua; longitud de onda: 220 nm; tratamiento: liofilización], que proporciona el isómero A (**Ejemplo 87**, 15,67 mg, rendimiento del 16 %) y el isómero B (**Ejemplo 88**, 13,35 mg, rendimiento del 13 %) como sólidos blancos. La estereoquímica absoluta no se determinó para ninguno de los isómeros.

Ejemplo 87: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidina-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **Isómero A**, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,16 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS: 464 [M+H]⁺. Análisis quiral: 99 % ee; tiempo de retención 5,511 min en columna Chiralpak AD-3 150x4.6mm I.D., 3µm [fase móvil: A: CO₂ B:etanol (0,05 % DEA); gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0 min y mantiene 40 % durante 2,5 min, luego 5 % de B durante 2,5 min; longitud de onda: 220 nm].

Ejemplo 88: 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidina-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - **Isómero B**, ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91

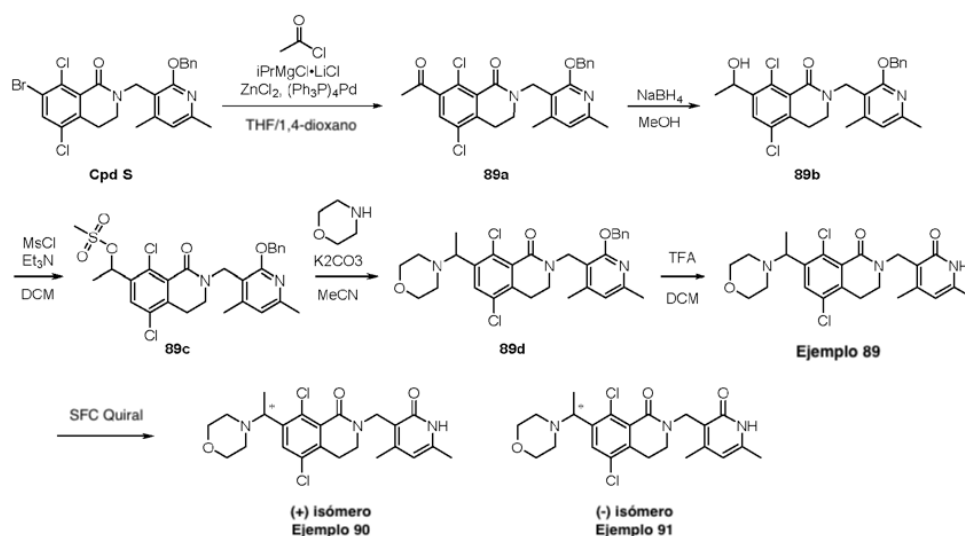
(m, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,12 (brs, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS: 464 [M+H]⁺. Análisis quiral: 100 % ee; tiempo de retención 5,997 min en columna Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm [fase móvil: A: CO2 B:etanol (0,05 % DEA); gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5,0min y mantiene 40 % durante 2,5 min, luego 5 % de B durante 2,5 min; longitud de onda: 220 nm].

5 Procedimiento K

Ejemplo 89: (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morpholin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

Ejemplo 90: (+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morpholin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

10 **Ejemplo 91:** (-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morpholin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.



15 A una solución enfriada (-40 °C) de 2-[[2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il] metil] -7-bromo-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**Cpd S**, 5,00 g, 9,61 mmol) en THF anhidro (50 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (solución 1,3 M en THF, 22,2 ml, 28,8 mmol) mediante jeringa. Después de agitar a -40 °C durante 30 minutos, se añadió cloruro de zinc (solución 1,0 M en éter, 11,5 ml, 11,5 mmol). La agitación se continuó a -40 °C durante 30 minutos, luego se añadieron tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (1,11 g, 0,961 mmol) y cloruro de acetilo (1,51 g, 19,2 mmol). La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con una solución sat. aq. de NH₄Cl (5 ml), se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución sat. aq. de NH₄Cl (40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para dar 7-acetil-2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**89a**, 4,00 g, 78 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,29 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H). MS: 483 [M+H]⁺.

20 Se añadió borohidruro de sodio (47,0 mg, 1,24 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 7-acetil-2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-5,8-dicloro-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**89a**, 200 mg, 0,414 mmol) en metanol (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para dar 2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-5,8-dicloro-7-(1-hidroxi)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**89b**, 190 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

35 Una solución enfriada (0 °C) de 2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-5,8-dicloro-7-(1-hidroxi)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (**89b**, 190 mg, 0,391 mmol) y trietilamina (119 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (67,3 mg, 0,587 mmol), luego se agitó a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (30 ml); se lavó secuencialmente con NH₄Cl sat. aq., NaHCO₃ sat. aq., y NaCl sat. aq.; se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad, dejando 1-(2-[(2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil]-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) etil metanosulfonato racémico crudo (**89c**, 225 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó inmediatamente sin purificación adicional.

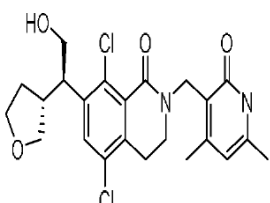
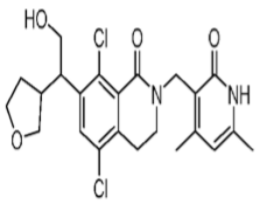
Una suspensión de metanosulfonato 1-(2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7- de etilo (**89c**, 100 mg, 0,177 mmol), morfolina (46,4 mg, 0,532 mmol) y carbonato de potasio (73,6 mg, 0,532 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a reflujo (85 °C) durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para dar 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(1-morfolinoetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**89d**, 90 mg, 91 % de rendimiento, 80 % de pureza por LCMS) como una goma. MS: 576 [M+Na]⁺.

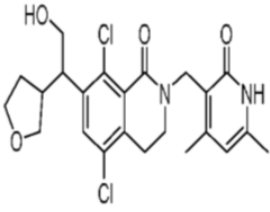
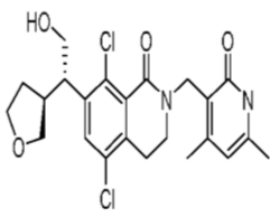
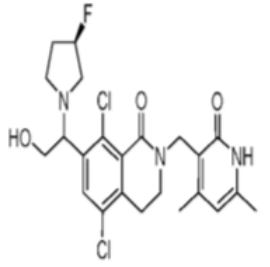
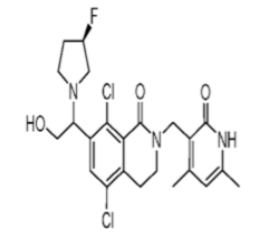
Una solución de 2-((2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il) metil)-5,8-dicloro-7-(1-morfolinoetil)-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona racémica (**89d**, 90 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó una temperatura a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se evaporó hasta sequedad y luego el residuo se disolvió en tolueno (10 ml) y se basificó a pH 8-9 agregando unas gotas de NH₄OH concentrado. La solución se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar (±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il) metil]-7-[1-(morfolin-4-il) etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1 (2H)-ona (**Ejemplo 89**, 29,49 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 2H), 4,00 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 6H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (br, s., 2H), 2,36 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H). MS: 464 [M+H]⁺.

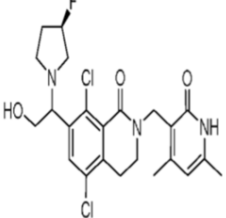
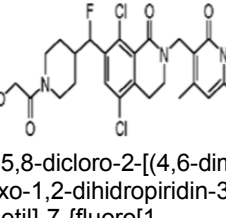
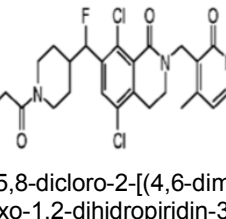
El material racémico (**Ejemplo 89**) se purificó adicionalmente mediante condiciones de separación quiral SFC para proporcionar los compuestos del Ejemplo 90 y el Ejemplo 91.

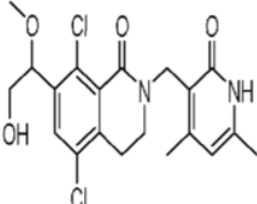
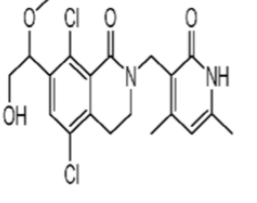
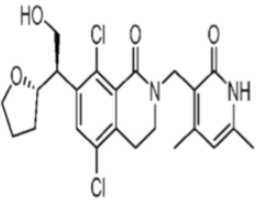
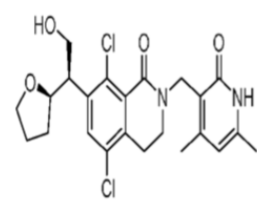
Compuestos adicionales de la invención y compuestos de referencia se prepararon mediante modificaciones de los procedimientos ejemplificados en el presente documento. Los compuestos seleccionados y los compuestos de referencia preparados y los datos de caracterización correspondientes se presentan en la Tabla 1 a continuación.

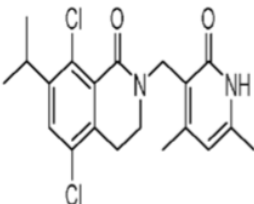
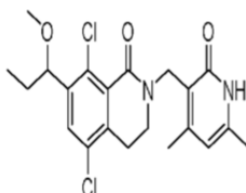
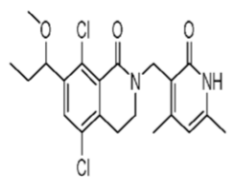
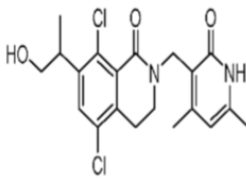
Tabla 1

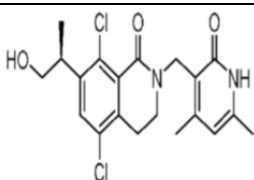
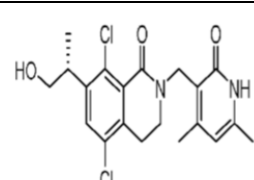
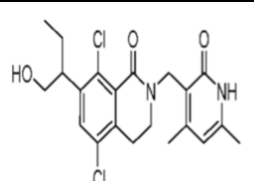
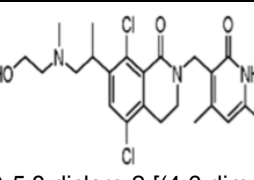
| Ej. No. | Estructura/ Nombre IUPAC | Procedimiento | LCMs [M+H] ⁺ | ¹ H RMN | Nota estereoquímica |
|---------|---|---------------|-------------------------|---|---|
| 1 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 465 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.63 (S, 1H), 6,12 (S, 1H), 4,77 (S, 2H), 3,94 – 3,90 (m, 1H), 3,81 – 3,80 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H) 3,51-3,49 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H) 2,29-2,25 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, H) | Isómero R,R; estereoquímica determinada de la estructura cristalina de rayos X de compuesto enantiomérico (Ej. 4); Pureza quiral: 95,66 %; tiempo de retención: 6,87 min; columna: Chiralpak AD-3-150x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40 % de etanol (0,05 % de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,5 ml/min |
| 2 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxi-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 465 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,51-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H) | Enantiómero único, ya sea R,S o S,R pero se desconoce la estereoquímica absoluta; Enantiómero de Ej. 3; Pureza quiral: 98,70%; tiempo de retención: 7,309 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,5ml/min |

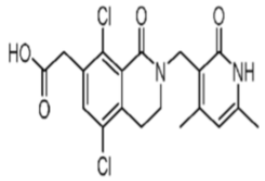
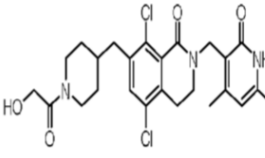
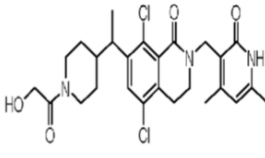
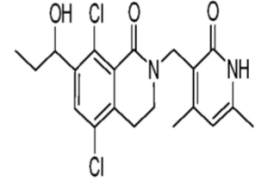
| | | | | | |
|---|---|---|-----|--|--|
| 3 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxi-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 465 | ¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H) | <p>Enantiómero único, ya sea isómero S,R o R,S pero se desconoce la estereoquímica absoluta; Enantiómero de Ej. 2; Pureza quiral: 96,38; tiempo de retención: 8,021 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 μm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 4 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 465 | ¹ H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,64 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H) | <p>Conocido por ser S,S por estructura cristalina de rayos X; Enantiómero de Ej. 1; Pureza quiral: 99,18%; tiempo de retención: 8,429 min; columna: Chiralpak AD-3 150x4,6 mm I.D., 3 μm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 5 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 482 | ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,66 (br, s., 1H), 7,80 (d, J=3,67 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,15 - 5,43 (m, 1H), 4,85 (br, s., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 2H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,71 - 2,90 (m, 2H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 1,87- 2,08 (m, 1H) | <p>Mezcla de diastereómeros que contienen (R)-3-fluoropirrolidina</p> <p>Mezcla separada a Ej. 6 y Ej. 7</p> |
| 6 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 482 | <p>HRMN no fue tomado debido a la cantidad limitada. Véase Ej.5</p> | <p>Un componente de la mezcla de Ej. 5.</p> <p>Diastereómero único, que contiene (R)-3-fluoropirrolidina, otro centro quiral indeterminado; > 99% de (-), [α]_D = -51,3° (c 0,01 MeOH) primer pico; RT 1,18 min</p> |

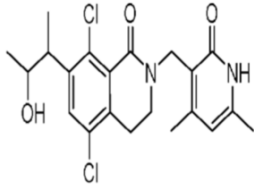
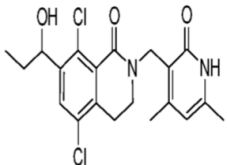
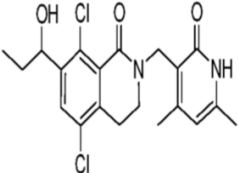
| | | | | | |
|---|--|---|-----|---|--|
| | il]metil]-7-[(1E)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietyl]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A | | | | Columna Chiracel OJ-3 4,6 x 100 mm 3u; 10% de MeOH/DEA @ 120 bar, 4 ml/min |
| 7 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[(1E)-1-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietyl]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | B | 482 | HRMN no fue tomado debido a la cantidad limitada. Véase Ej.5 | Un componente de la mezcla de Ej. 5; diastereómero único, que contiene (R)-3-fluoropirrolidina, otro centro quiral indeterminado; ~ 88% de (+) $[\alpha]_D = +62,1^\circ$ (c 0,01 MeOH) segundo pico; RT 1,42 min Columna Chiracel OJ-3 4,6 x 100 mm 3u; 10% de MeOH/DEA @ 120 bar, 4 ml/min; |
| 8 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | C | 524 | RMN de Enantiómero, Ej. 9: ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H), 7,58 (d, J=4,95 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,72 - 5,84 (m, 1 H), 4,55 (q, J=13,75 Hz, 2 H), 4,46 (br. s., 1 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 3,69 (t, J=13,39 Hz, 1 H), 3,45 (t, J=5,78 Hz, 2 H), 2,80 - 2,98 (m, 3 H), 2,20 (d, J=18,71 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,61 (br. s., 1 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 1,23 (s, 5 H) | > 99% ee (+), $[\alpha]_D = +9,9^\circ$ (c 0,1 DMSO) Primer pico de columna; Columna Lux Cellulose-2 4,6 x 100 mm 3u 60% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min Pico 1 @ 8,13 min (prep: columna OJ-H, 21 x 250 mm, 32 ml MeOH: 8 ml CO ₂ , 100 bar, 40 ml/min) |
| 9 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[fluoro[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | C | 524 | ¹ H RMN (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H), 7,58 (d, J=4,95 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,72 - 5,84 (m, 1 H), 4,55 (q, J=13,75 Hz, 2 H), 4,46 (br. s., 1 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 3,69 (t, J=13,39 Hz, 1 H), 3,45 (t, J=5,78 Hz, | ~ 95% ee (-), $[\alpha]_D = -6,5^\circ$ (c 0,1 DMSO) Segundo pico de columna; Columna Lux Cellulose-2 4,6 x 100 mm 3u 60% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min Pico 2 @ 10,29 min (prep: Columna OJ-H, 21 x 250 mm, 32 ml MeOH: 8 ml CO ₂ , 100 bar, 40 ml/min) |

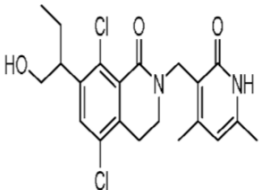
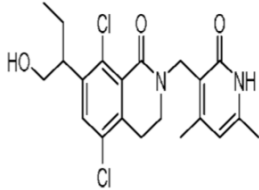
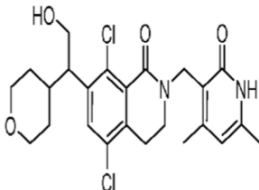
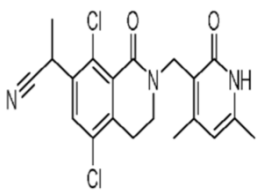
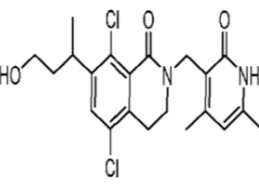
| | | | | | |
|----|---|---|-----|--|---|
| | | | | 2 H), 2,80 - 2,98 (m, 3 H), 2,20 (d, J=18,71 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,61 (br. s., 1 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 1,23 (s, 5 H) | |
| 10 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | D | 425 | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,23 (br. s., 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 11; 100% ee; tiempo de retención 7,717 min; columna: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,35 ml/min |
| 11 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | D | 425 | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,15 (br. s., 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 10; 100% ee; tiempo de retención 11,063 min; columna: Chiralpak IC-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,35 ml/min |
| 12 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | E | 465 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 3H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,72 (m, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 2H), 2,91 - 3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73- 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H) | Enantiómero único, (R) en carbón bencílico y (S) en THF 91% ee Primer pico; RT 2,91 min Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3µ; 5-60% de MeOH en 3 minutos, 120 bar 4 ml/min |
| 13 |  | E | 465 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,66 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,27 (dt, J=7,86, 6,16 Hz, 1H), 3,72 - 3,91 | Único enantiómero (R,R); 93% ee Segundo pico; RT 3,21 min Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3µ; 5-60% de MeOH en 3 minutos, 120 bar, 4 ml/min |

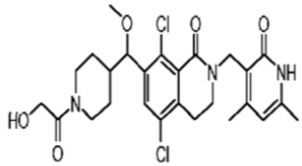
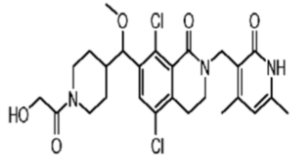
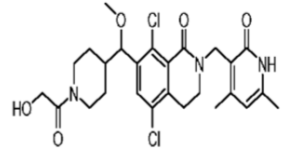
| | | | | | |
|----|---|---|-----|---|--|
| | 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | (m, 3H), 3,67 (t, J=6,79 Hz, 2H), 3,49 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,92 (m, 2H), 1,49 - 1,62 (m, 1H) | |
| 14 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(propan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | F | 393 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,35 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,63 (t, J=6,30 Hz, 2H), 3,5 - 3,6 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,85 Hz, 6H) | N/A |
| 15 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | G | 423 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,88 (br. s., 1H), 7,53 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H). | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 16; 100% ee; Pureza Chiral; primer pico, RT 8,04 min; columna: Chiralpaz AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,5 ml/min |
| 16 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | G | 423 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H). | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 15; 99,6194%; Pureza Chiral; segundo pico, RT 8,34 min; columna: Chiralpaz AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,5 ml/min |
| 17 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-</p> | A | 409 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6 Hz, | Mezcla racémica |

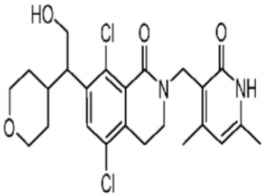
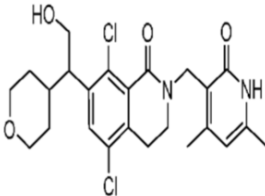
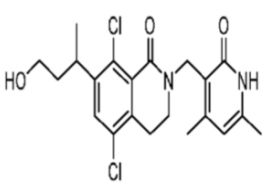
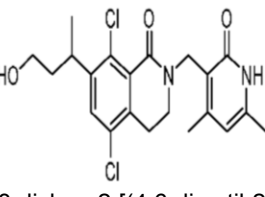
| | | | | | |
|----|--|---|-----|--|---|
| | 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxiopropan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,27 (t, J = 6,4 Hz, 3H) | |
| 18 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-1-hidroxiopropan-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 409 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,27 (t, J = 6,4 Hz, 3H) | Isómero único, conocido; (S) estereoquímica determinada de la estructura cristalina de rayos X; Primer pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columna Chiralpak AS-H 4,6 x 100 mm 5u, 20% de MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min |
| 19 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-1-hidroxiopropan-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 409 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,27 (t, J = 6,4 Hz, 3H) | Isómero único, conocido; (R) estereoquímica determinada de la estructura cristalina de rayos X de compuesto enantiomérico (Ej. 18); Segundo pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columna Chiralpak AS-H 4,6 x 100 mm 5u, 20% de MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min |
| 20 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 423 | 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 3H), 2,95 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,85 (t, J= 7,6 Hz, 3H) | Mezcla racémica |
| 21 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{1-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]propan-2-il}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 466 | 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,97 (sxt, J=6,94 Hz, 1H), 3,79 (t, J=5,38 Hz, 2H), 3,52 (t, J=6,17 Hz, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,00 - 3,19 (m, 3H), 2,92 - 3,00 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,85 Hz, 3H) | Mezcla racémica |

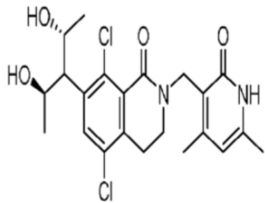
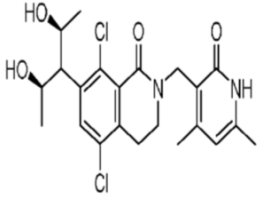
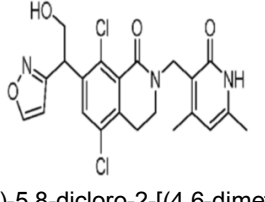
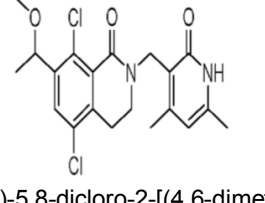
| | | | | | |
|----|--|---|-----|--|-----------------|
| 22 |  <p>Ácido {5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}acético</p> | A | 409 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,50 (br. s., 1H), 11,54 (br. s., 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,45 (t, J=5,50 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,07 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | N/A |
| 23 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | F | 509 | <p>¹H RMN (400 MHz, C₃OD) δ 7,48 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,50 (d, J=13,57 Hz, 1H), 4,14-4,29 (m, 2H), 3,73 (d, J=13,45 Hz, 1H), 3,48-3,56 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 3H), 2,79 (d, J=7,09 Hz, 2H), 2,66 (t, J=12,53 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,93-2,06 (m, 1H), 1,70 (d, J=13,57 Hz, 2H), 1,21-1,34 (m, 2H)</p> | N/A |
| 24 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]metil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | J | 520 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,27-4,49 (m, 1H), 4,00-4,18 (m, 2H), 3,49-3,73 (m, 1H), 3,41 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,41-2,63 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,28-1,36 (m, 1H), 0,97-1,22 (m, 5H)</p> | Mezcla racémica |
| 25 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | G | 409 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13,22 (br. s., 1H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (dd, J=7,76, 3,36 Hz, 1H), 4,85 (d, J=13,94 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13,94 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=12,50, 4,94 Hz, 1H), 3,41 - 3,53</p> | Mezcla racémica |

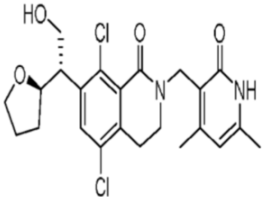
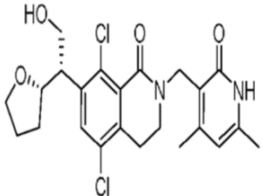
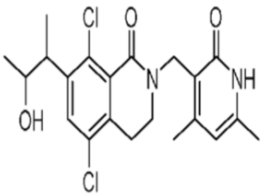
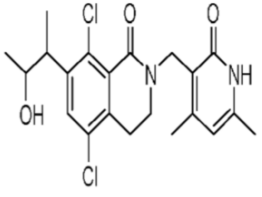
| | | | | | |
|----|--|---|-----|--|--|
| | | | | (m, 1H), 2,79 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,34 Hz, 3H) | |
| 26 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S*,3R*)-3-hidroxiбутан-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 423 | 1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 3H), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H) | Mezcla racémica de isómeros separados (2R,3S) y (2S,2R). Los enantiómeros son Ej. 47 y Ej. 48 |
| 27 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxi-propil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | G | 409 | 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 13,22 (br. s., 1H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (dd, J=7,76, 3,36 Hz, 1H), 4,85 (d, J=13,94 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13,94 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=12,50, 4,94 Hz, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,34 Hz, 3H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 28; [α] _D = +48,8° (c 0, 1 MeOH) >99% ee (+); RT 1,407 min; columna: Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3μm; 20% de MeOH/DEA @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min; |
| 28 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxi-propil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | G | 409 | 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 13,22 (br. s., 1H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (dd, J=7,76, 3,36 Hz, 1H), 4,85 (d, J=13,94 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13,94 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=12,50, 4,94 Hz, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,34 Hz, 3H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 27; [α] _D = -47,5° (c 0, 1 MeOH) ~ 99% ee (-); RT 1,893 min; columna: Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm 3μm; 20% de MeOH/DEA @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min; |

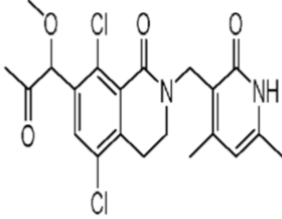
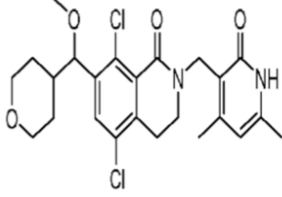
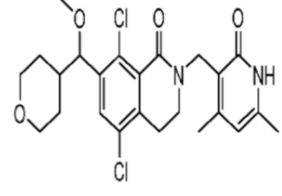
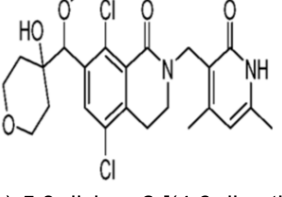
| | | | | | |
|----|---|---|-----|--|--|
| 29 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | A | 423 | <p>1H RMN (400 MHz, C03OD) δ 7,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 3H), 2,95 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,85 (t, J= 7,6 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 30; Primer pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columan Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3μ; 30% de MeOH @ 120 bar CO2 4 ml/min</p> |
| 30 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | A | 423 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 3H), 2,95 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,85 (t, J= 7,6 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 29; Segundo pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columan Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3μ; 30% de MeOH @ 120 bar CO2 4 ml/min</p> |
| 31 |  <p>(\pm)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 479 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 11,65 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04- 3,87 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,92 (t, J= 64 Hz, 2H), 2,37(s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H)</p> | Mezcla racémica |
| 32 |  <p>(\pm)-2-{5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}propanonitrilo</p> | G | 404 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (br. s., 1H), 7,77 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61-4,68 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,56-1,63 (m, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 33 |  <p>(\pm)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(4-hidroxibutan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 423 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz 2H), 3,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13</p> | Mezcla racémica |

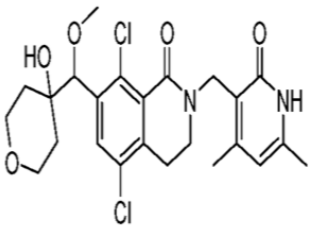
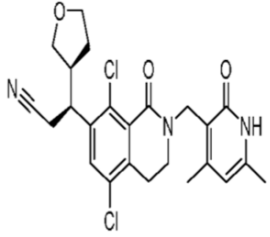
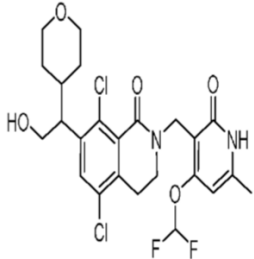
| | | | | | |
|----|---|---|-----|--|---|
| | 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H) | |
| 34 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 536 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ</p> <p>7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02- 4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60- 1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 35 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 536 | <p>RMN de Racemato, Ej. 34:</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ</p> <p>7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60- 1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H)</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 36; ~97% ee; tiempo de retención 13,019 min; Columna Lux Cellulose-4 4,6 x 100 mm 3u; 50% de MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min |
| 36 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 536 | <p>RMN de Racemato, Ej. 34:</p> <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ</p> <p>7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60- 1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H)</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 3a; >99% ee; tiempo de retención 10,712 min; Columna Lux Cellulose-4 4,6 x 100 mm 3u; 50% de MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min |

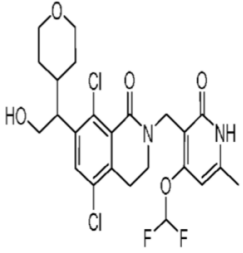
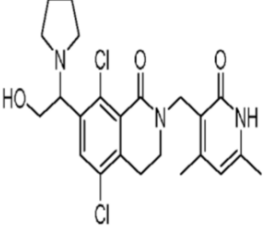
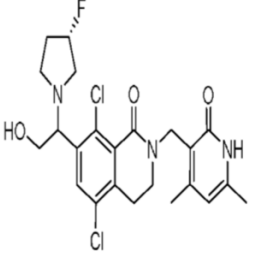
| | | | | | |
|----|---|---|-----|---|--|
| | | | | (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H) | |
| 37 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | A | 479 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 11,65 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04- 3,87 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Preimer pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3u; 30% de MeOH @ 120 bar CO₂, 4 ml/min</p> |
| 38 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | A | 479 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 11,65 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04- 3,87 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Segundo pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3u; 30% de MeOH @ 120 bar CO₂, 4 ml/min</p> |
| 39 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[4-hidroxi-1-(2-metil-2-butanol)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | A | 423 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Primer pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columna Lux Cellulose-4 4,6 x 100 mm 3u; 50% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min</p> |
| 40 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[4-hidroxi-1-(2-metil-2-butanol)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | A | 423 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Segundo pico bajo las siguientes condiciones de SFC: Columna Lux Cellulose-4 4,6 x 100 mm 3u; 50% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min</p> |

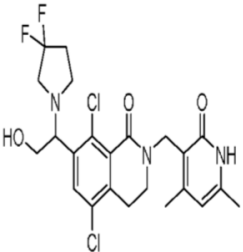
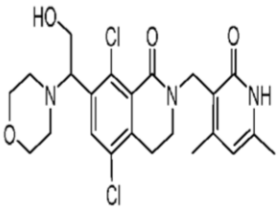
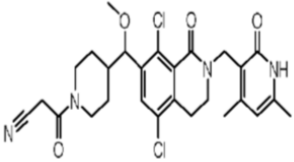
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|---|
| 41 |  <p>(±)-5,8-dicloro-7-[(2R*,3E,4R*)-2,4-dihidroxi-pentan-3-il]-2-[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | G | 453 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,02 (br. s., 1H), 7,78 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,58 (dq, J=3,06,6,48 Hz, 1H), 4,24 (qd, J=6,21, 7,79 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,54 (dd, J=2,93, 8,07 Hz, 1H), 2,97 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,36 Hz, 3H), 1,05 (d, J=6,36 Hz, 3H)</p> | Mezcla racémica de 2-4-anti dioles, estereoquímica en posición 3 desconocida. |
| 42 |  <p>5,8-dicloro-7-[(2R*,3E,4S*)-2,4-dihidroxi-pentan-3-il]-2-[4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | G | 453 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,74 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,54 (br. s., 2H), 4,07 (quin, J=5,81 Hz, 2H), 3,44 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,24 (t, J=5,87 Hz, 1H), 2,86 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,02 (d, J=6,11 Hz, 6H)</p> | Único aquiral/meso 2,4-sin diol, estereoquímica en posición 3 desconocida |
| 43 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(1,2-oxazol-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 462 | <p>1H RMN (700 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (d, J=1,51 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,65 (d, J=1,51 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,14 (br. s, 1H), 4,88 (t, J=6,99 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 44 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-(1-metoxietil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | G | 409 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,52 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,78 (q, J=6,24 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,45 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,36 Hz, 3H)</p> | Mezcla racémica |

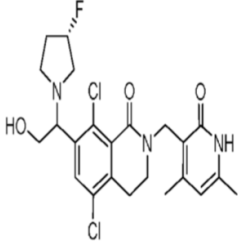
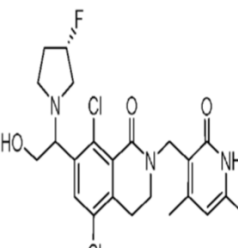
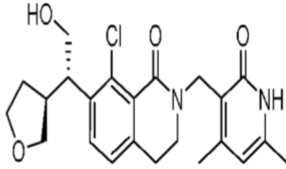
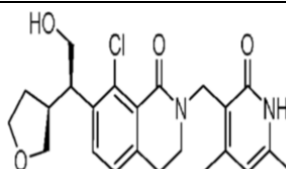
| | | | | | |
|----|--|---|-----|--|---|
| 45 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | E | 465 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,09 - 4,22 (m, 1H), 3,86 - 4,00 (m, 3H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,62 - 3,72 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,72 - 1,98 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H)</p> | <p>Enantiómero único, S en bencil, R en THF 91% ee Primer pico; RT 2,91 min Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3u, 5-60% de MeOH en 3 minutos, 120 bar, 3 ml/min</p> |
| 46 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | E | 465 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,23 - 4,32 (m, 1H), 3,73 - 3,91 (m, 3H), 3,67 (t, J=6,79 Hz, 2H), 3,50 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,80-1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 1,49 - 1,62 (m, 1H)</p> | <p>Enantiómero único, S,S 92% ee Segundo pico; RT 3,21 min Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3u, 5-60% de MeOH en 3 minutos, 120 bar, 3 ml/min</p> |
| 47 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S*,3R*)-3-hidroxibutan-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | A | 423 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 3H), 2,97 (t, J= 6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H)</p> | <p>Enantiómero único; estereoquímica relativa conocida; estereoquímica absoluta conocida; 99,08% ee; Primer pico; RT 9,67 min Columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 5-40% isopropanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 48 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R*,3S*)-3-hidroxibutan-2-il]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | A | 423 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 3H), 2,97 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J= 6,0</p> | <p>Enantiómero único; estereoquímica relativa conocida; estereoquímica absoluta conocida; 96,73% ee; Segundo pico; RT 10,21min Columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 5-40% isopropanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,5 ml/min</p> |

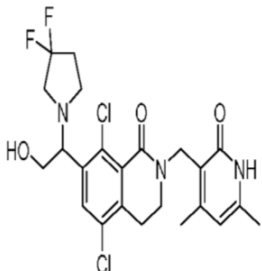
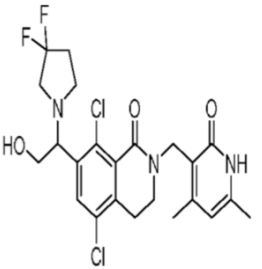
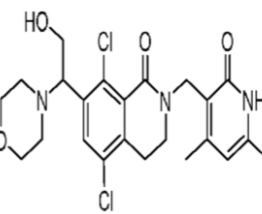
| | | | | | |
|----|---|---|-----|---|---|
| 49 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxi-2-oxopropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | D | 437 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (s, 1H)</p> | Mezcla racémica |
| 50 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 479 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,45 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (s, 3H), 3,74-3,89 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,32-1,56 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 1H)</p> | [α] _D = -56,4° (c 0,1 MeOH) ~96% ee (-); tiempo de retención 3,17 min; Columna Lux Cellulose-4 4,46 x 100 mm 3u; fase móvil: 50% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min |
| 51 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 479 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,45 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (s, 3H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,14-3,23 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,76-1,89 (m, 1H), 1,32-1,57 (m, 3H), 1,16-1,26 (m, 1H)</p> | [α] _D = +80,9° (c 0,1 MeOH) ~99% ee (+); tiempo de retención 4,15 min; Columna Lux Cellulose-4 4,46 x 100 mm 3u; fase móvil 50% de MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min |
| 52 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 495 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,62 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57-1,75 (m, 3H), 0,92 (d, J=12,72</p> | [α] _D = -51,3° (c 0,1, MeOH) >99% ee (-); tiempo de retención 2,51 min; Columna Lux Cellulose-4 4,46 x 100 mm 3u; fase móvil: 50% de MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4 ml/min |

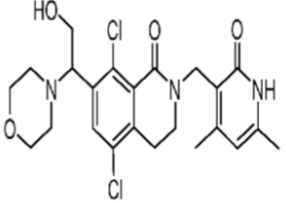
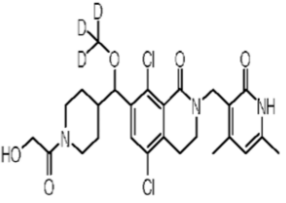
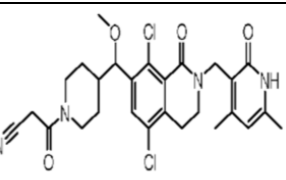
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|--|
| 53 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 495 | <p>Hz, 1H)</p> <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,62 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57-1,74 (m, 3H), 0,92 (d, J=13,45 Hz, 1H)</p> | <p>$[\alpha]_D = +73,8^\circ$ (c 0, 1 MeOH) ~99% ee (+); tiempo de retención 3,85 min; Columna Lux Cellulose-4 4,46 x 100 mm 3μ; fase móvil: 50% de MeOH @ 120 bar CO₂, 4 ml/min</p> |
| 54 |  <p>(3S)-3-{5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}-3-[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]propanonitrilo</p> | A | 474 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,80-13,19 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (t, J=7,76 Hz, 1H), 3,82 - 3,90 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 2,87 - 3,03 (m, 2H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 1,34 - 1,47 (m, 1H)</p> | <p>Enantiómero único de reactivos quirales; estereoquímica absoluta S,S</p> |
| 55 |  <p>5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | A | 531 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,21-6,85 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,52-3,49 (m, 5H), 2,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 56: 98,46% ee; tiempo de retención: 3,767 min; columna: Chiralpak AS-H 150 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 3 ml/min</p> |

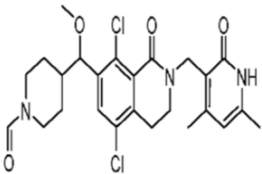
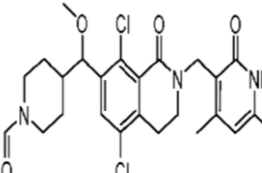
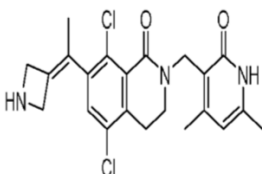
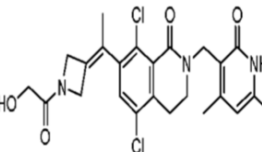
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|---|
| 56 |  <p>5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | A | 531 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,21-6,85 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,96- 3,94 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,52-3,43 (m, 5H), 2,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 55: 99,02% ee; tiempo de retención: 3,585 min; columna: Chiralpak AS-H 150 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 3 ml/min</p> |
| 57 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(pirrolidin-1-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 464 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (br. s., 1H), 7,68 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,65 (br. s., 1H), 4,58 (s, 2H), 3,90 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,56 - 3,76 (m, 2H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,33 - 2,44 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,67 (br. s., 4H), dos Hs ocultos por pico de DMSO</p> | Mezcla racémica |
| 58 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxi-etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 482 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,68 (d, J=3,55 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,03-5,31 (m, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,58 (s, 2H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 3,54 - 3,73 (m, 2H), 3,38 - 3,52 (m, 2H), 2,91 - 2,99 (m, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 2,59 - 2,78 (m, 2H), 2,29 - 2,43 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99-2,12 (m, 1H), 1,76-1,97 (m, 1H)</p> | <p>Mezcla de diastereómeros que contienen (S)-3-fluoropirrolidina Mezcla separada para dar Ex.62 y Ej. 63</p> |

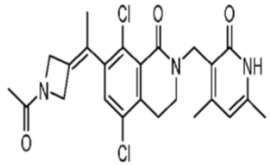
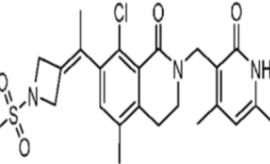
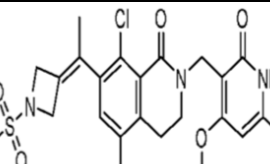
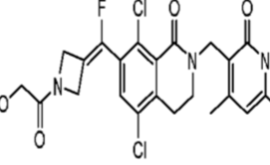
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|---|
| 59 |  <p>(±)-5,8-dicloro-7-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-hidroxi-etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il-metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 500 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,04 (dt, J=14,37, 11,10 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 60 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil]-7-[2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)-etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 480 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (t, J=4,65 Hz, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 5H), 3,45 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,54 (br. s., 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 61 |  <p>3-{4}[[5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il](metoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo - Isómero B</p> | I | 545 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 11,40 (br. s., 1H) 7,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,68 (t, J=5,4 Hz, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,95 (t, J=6 Hz, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H)</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 71; 96,42% ee; tiempo de retención 9,135 min; columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,35 ml/min |

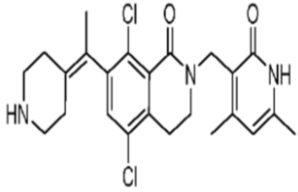
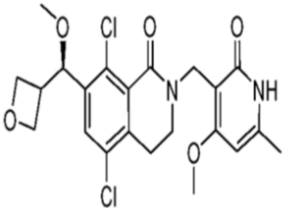
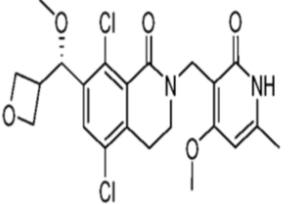
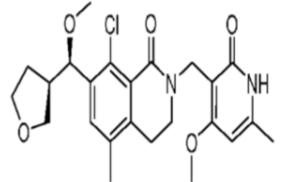
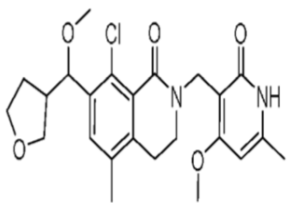
| | | | | | |
|----|--|---|-----|--|--|
| 62 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1E)-1-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | B | 482 | HRMN no fue tomado debido a cantidad limitada. Véase Ej. 58 | Un componente de la mezcla de Ej. 58. Diastereómero único que contienen (S)-3-fluoropirrolidina, otro centro quiral indeterminado; $[\alpha]_D = -58,9^\circ$ (c 0,01 MeOH) ~98% de (-); primer pico; RT 1,233 min; Columna Chiralcel OJ-3 4,6 x 100 mm 3 μ ; 10% de MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mil/min |
| 63 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1E)-1-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]-2-hidroxietil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | B | 482 | HRMN no fue tomado debido a cantidad limitada. Véase Ej. 58 | Un componente de la mezcla de Ej. 58. Diastereómero único que contienen (S)-3-fluoropirrolidina, otro centro quiral indeterminado; ~90% de (+); segundo pico; RT 1,489 min; Columna Chiralcel OJ-3 4,6 x 100 mm 3 μ ; 10% de MeOH/DEA @ 120 bar, 4 mil/min |
| 64 |  <p>(±)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxy-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 431 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,50 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,95 (dt, J=3,67, 8,31 Hz, 1H), 3,76-3,87 (m, 3H), 3,58 (t, J=7,95 Hz, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H), 3,18 (t, J=8,44 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=5,14, 7,09 Hz, 2H), 2,75 (dd, J=7,83, 15,89 Hz, 1H), 2,33- 2,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,83 (qd, J=8,60, 12,10 Hz, 1H) | Mezcla racémica de isómeros R,R y S,S (Asignado por analogía al Ej. 4, que tenía una estructura cristalina mostrando estereoquímica S,S) |
| 65 |  <p>(±)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxy-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 431 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,95 Hz, 1H), | Mezcla racémica de isómeros R,S y S,R |

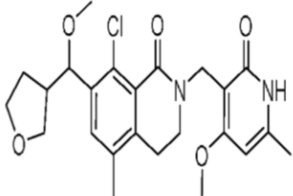
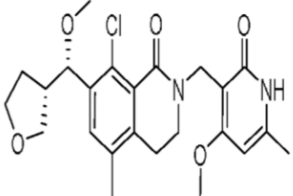
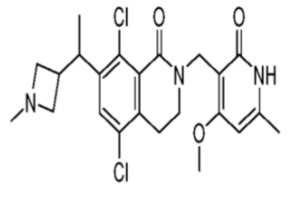
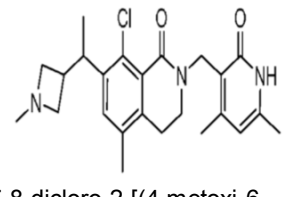
| | | | | | |
|----|---|---|-----|--|--|
| | il)metil]-7-((1R*)-2-hidroxy-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | 3,78 (dt, J=4,16, 8,31 Hz, 1H), 3,55-3,73 (m, 5H), 3,47 (t, J=5,26 Hz, 2H), 2,86 (dd, J=4,40, 6,85 Hz, 2H), 2,60-2,74 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,40 (qd, J=8,56, 12,23 Hz, 1H) | |
| 66 |  <p>(-)-5,8-dicloro-7-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-hidroxi-etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 500 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,04 (dt, J=14,37, 11,10 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 67; $[\alpha]_D = -65,35^\circ$ (c 0,01 MeOH) >99% ee (-); primer pico; RT 2,120 min; Columna Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3μ; 40% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min</p> |
| 67 |  <p>(+)-5,8-dicloro-7-[1-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-2-hidroxi-etil]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 500 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,04 (dt, J=14,37, 11,10 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 66; $[\alpha]_D = +92,77^\circ$ (c 0,01 MeOH) ~99% ee (+); segundo pico; RT 2,886 min; Columna Chiralpak IC-3 4,6 x 100 mm 3μ; 40% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min</p> |
| 68 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-</p> | B | 480 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (t, J=4,65 Hz, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 5H), 3,45 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz,</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 69; $[\alpha]_D = -52,63^\circ$ (c 0,01 MeOH) >99% ee (-); primer pico; RT 3,039 min; Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3μ; 20% de MeOH/DEA @ 120 bar, 4 ml/min</p> |

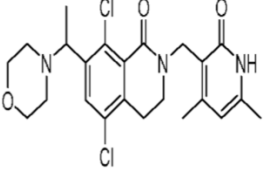
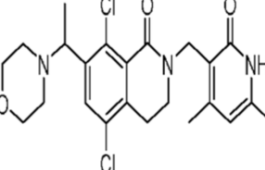
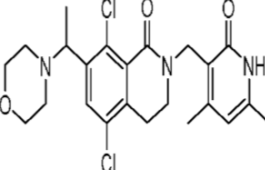
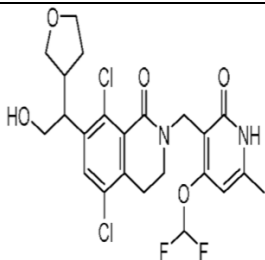
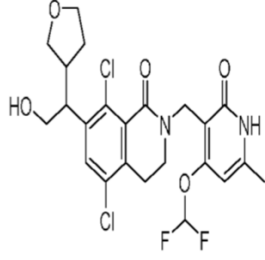
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|--|
| | dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | 2H), 2,54 (br. s., 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) | |
| 69 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | B | 480 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,72 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,71 (br. s., 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (t, J=4,65 Hz, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 5H), 3,45 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,54 (br. s., 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 68; $[\alpha]_D = +75,09^\circ$ (c 0,01 MeOH) ~ 97,6% ee (+); segundo pico; RT 4,327 min; Columna Chiralpak AD-3 4,6 x 100 mm 3μ; 20% de MeOH/DEA @ 120 bar, 4 ml/min</p> |
| 70 |  <p>(\pm)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](2H_3)metiloxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 539 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 4,11- 4,28 (m, 2H), 3,66-3,80 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,84- 2,96 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,74 (dd, J=2,20, 13,20 Hz, 1H), 1,28- 1,58 (m, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 71 |  <p>3-{4}[(5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)(metoxi)metil]piperidin-1-il}-3-oxopropanonitrilo - Isómero A</p> | I | 545 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 11,61 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,68 (t, J=5,4 Hz, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,95 (t, J=6 Hz, 2H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 61; 97,43% ee; tiempo de retención: 8,742 min; columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil; 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,35 ml/min</p> |

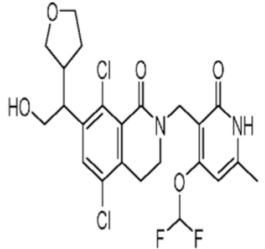
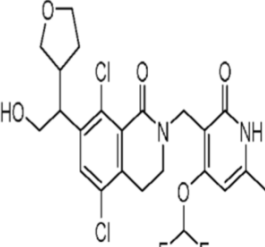
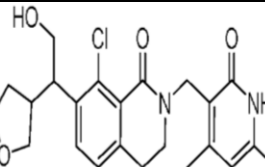
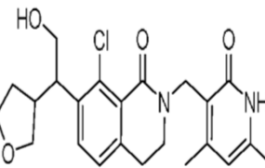
| | | | | | |
|----|---|---|-----|---|---|
| 72 |  <p>4-[[5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il](metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehído – Isómero A</p> | I | 506 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,52 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6 Hz, 2H), 3,61 (t, J=13,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,97-2,94 (m, 3H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 4H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 73; 94,43% ee; tiempo de retención: 8,623 min; columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,35 ml/min</p> |
| 73 |  <p>4-[[5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il](metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehído – Isómero B</p> | I | 506 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,29 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6 Hz, 2H), 3,61 (t, J=12,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,97-2,94 (m, 3H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 4H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 72; 92,36% ee; tiempo de retención: 9,05 min; columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,35 ml/min</p> |
| 74 |  <p>7-[1-(azetidín-3-ilidén)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | 432 | N/A | N/A |
| 75 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)-azetidín-3-ilidén]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | 490 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,51 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,81-4,99 (m, 2H), 4,51-4,60 (m, 3H), 4,48 (br. s., 1H), 4,19 (br. s., 1H), 3,83-4,01 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,87 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (br. s., 3H)</p> | N/A |

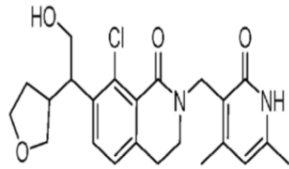
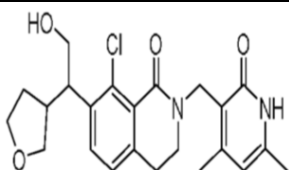
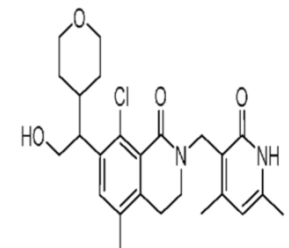
| | | | | | |
|----|--|---|-------------------------|---|-----|
| 76 |  <p>7-[1-(1-acetilazetidín-3-ilidén)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | 474 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (br. s., 1H), 7,44 (s, 0,56H), 7,43 (s, 0,44H), 5,81 (s, 1H), 4,72 (br. s., 0,88H), 4,49 (s, 2H), 4,40 (br. s., 1,12H), 4,36 (br. s., 1,12H), 4,05 (br. s., 0,88H), 3,39 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,81 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (br. s., 3H), 1,76 (s, 1,32H), 1,68 (s, 1,68H) Rotámeros (~4:5 relación),</p> | N/A |
| 77 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonil)azetidín-3-ilidén]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | 490 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,72 (br. s., 1H), 6,98 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,65 (br. s., 2H), 4,29 (br. s., 2H), 3,62 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,87 (s, 3H)</p> | N/A |
| 78 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonil)azetidín-3-ilidén]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | [M+Na] ⁺ 528 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,17 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (br. s., 2H), 4,24-4,33 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,38 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,80 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (t, J=1,51 Hz, 3H)</p> | N/A |
| 79 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{fluoro[1-(hidroxiacetil)-azetidín-3-ilidén]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | 494 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,15-5,00 (m, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,47 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).</p> | N/A |

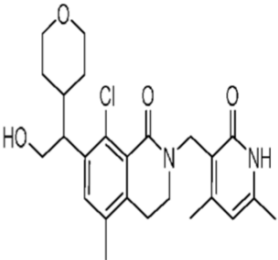
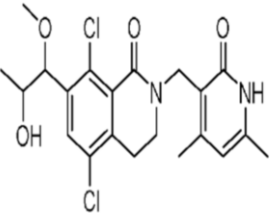
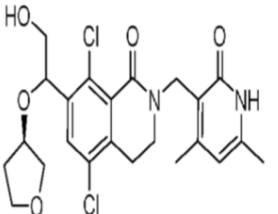
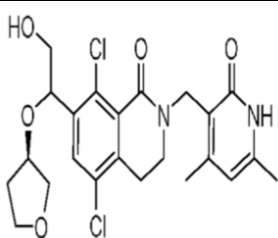
| | | | | | |
|----|--|---|-------------------------|--|--|
| 80 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(piperidin-4-iliden)-etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | H | 460 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,78 - 4,83 (m, 2H), 3,60 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 4H), 2,91 (t, J=5,14 Hz, 2H), 2,58 - 2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,58 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (d, J=7,58 Hz, 2H), 1,97 - 2,01 (m, 3H)</p> | N/A |
| 81 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | [M+Na] ⁺ 489 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,34 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,61-4,78 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,37-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,94 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).</p> | Isómero R; estereoquímica determinada de la estructura cristalina de rayos x de compuesto enantiomérico Ej. 82; 100% ee; tiempo de retención 9,85 min; Columna: (R,R) Whelk O1, 250 x 4,6 mm I.D., 5um; Fase móvil: 50% de etanol (0,05% de DEA) in CO ₂ ; longitud de onda de 220 nm |
| 82 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 467 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,38 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,64-4,78 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,37-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H),</p> | Conocido por ser S por estructura cristalina de rayos X; Enantiómero de Ej. 81; 98% ee; tiempo de retención 8,65 min; columna: (R,R)Whelk O1, 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 50% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; longitud de onda de 220 nm |
| 83 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 461 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,36 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,75-4,85 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 6H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H).</p> | Conocido por ser R,R por estructura cristalina de rayos X; Enantiómero de Ej. 86; Diastereómero de Ej. 84 y Ej. 85; 100% ee; tiempo de retención 34,91 min; columna: Chiralpak IC 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 50% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,0 nm |
| 84 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi[(3R)-tetrahidrofuran-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 461 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,33 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77-4,84 (m, 3H), 3,86-3,89 (m, 4H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 1H),</p> | Enantiómero único, ya sea R,S o S,R pero se desconoce la estereoquímica absoluta; Enantiómero de Ej. 85; Diastereómero de Ej. 83 y Ej. 86; 97% ee; tiempo de retención 39,01 min; |

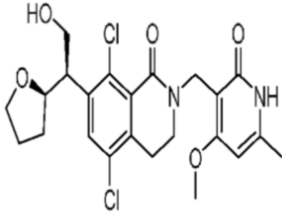
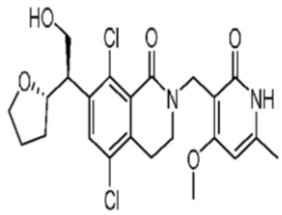
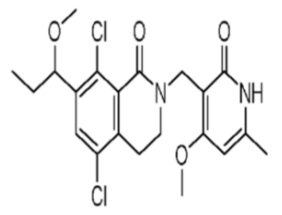
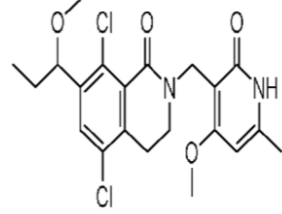
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|--|
| | oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(R*)-metoxi[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,73-2,75 (m, 2H), 2,62-2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H). | columna: Chiralpak IC 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; 50% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,0 ml/min |
| 85 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S*)-metoxi[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 461 | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,30 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77-4,84 (m, 3H), 3,86-3,89 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,73-2,75 (m, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H). | Enantiómero único, ya sea R,S o S,R pero se desconoce la estereoquímica absoluta; Enantiómero de Ej. 84; Diastereómero de Ej. 83 y Ej. 86; 100% ee; tiempo de retención 29,05 min; columna: Chiralpak IC 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; 50% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,0 ml/min |
| 86 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 461 | ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,29 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,75-4,84 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 6H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H), | Isómero S,S; estereoquímica determinada por estructura cristalina de rayos X de compuesto enantiomérico Ej. 83; Diastereómero de Ej. 84 y Ej. 85; 100% ee; tiempo de retención 32,28 min; columna: Chiralpak IC 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; 50% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,0 ml/min |
| 87 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidín-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | J | 464 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 3H), 3,16 (t, J=7,40 Hz, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,78 Hz, 3H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 88; 99% ee; tiempo de retención 5,511 min; Columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 88 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidín-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | J | 464 | ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 3H), 3,12 (br. s., 1H), 2,93 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,83 (br. s., 2H), 2,35-2,40 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,78 Hz, 3H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 87; 100% ee; tiempo de retención 55,997 min; Columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |

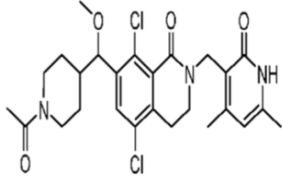
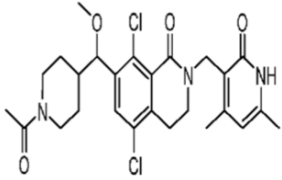
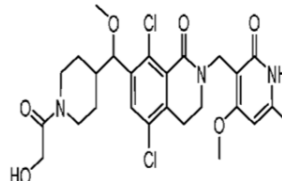
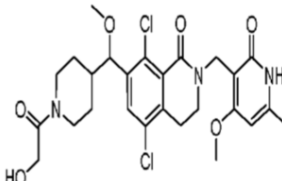
| | | | | | |
|----|--|---|-----|---|---|
| 89 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | K | 464 | <p>1H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 2H), 4,00 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 6H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (br. s., 2H), 2,36 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H)</p> | Mezcla racémica |
| 90 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | K | | | (+) isómero de Ej. 89 |
| 91 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(morfolin-4-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | K | | | (-) isómero de Ej. 89 |
| 92 |  <p>5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | A | 517 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,31 (br. s., 1H), 7,42 (s, 1H), 6,72 (t, J=72 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82-3,96 (m, 4H), 3,61-3,65 (m, 4H), 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 93; Diastereómero de Ej. 94 y Ej. 95; 100% ee; tiempo de retención 5,37 min; columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO₂ de 5% a 40%; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 93 |  <p>5,8-dicloro-2-[[4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | A | 517 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,25 (br. s., 1H), 7,42 (s, 1H), 6,72 (t, J=72 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82-3,89 (m, 4H), 3,61-3,66 (m, 4H), 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H),</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 92; Diastereómero de Ej. 94 y Ej. 95; 100% ee; tiempo de retención 5,54 min; columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: metanol (0,05% de DEA) en CO₂ de 5% a 40%; caudal: 2,5 ml/min</p> |

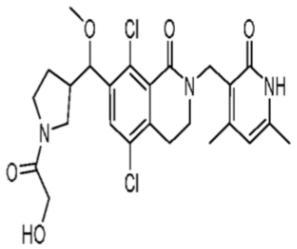
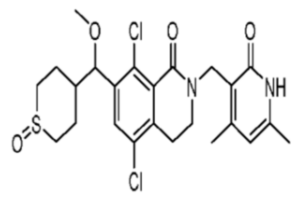
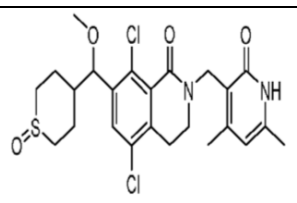
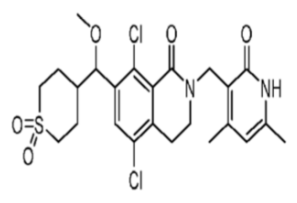
| | | | | | |
|----|---|---|-----|--|---|
| | [2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B | | | 2,21-2,23 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H). | |
| 94 |  <p>5,8-dicloro-2-([4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil)-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero C</p> | A | 517 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>12,12 (br. s., 1H), 7,45 (s, 1H), 6,73 (t, J=72 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,71 (t, J=13,3 Hz, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 4H), 2,99 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,8 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 95; Diastereómero de Ej. 92 y Ej. 93; 100% ee; tiempo de retención 5,80 min; columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; metanol (0,05% de DEA) en CO₂ de 5% a 40%; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 95 |  <p>5,8-dicloro-2-([4-(difluorometoxi)-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil)-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero D</p> | A | 517 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>12,36 (br. s., 1H), 7,45 (s, 1H), 6,72 (t, J=73 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,71 (q, J=13,9 Hz, 2H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 4H), 3,59-3,63 (m, 4H), 2,98 (t, J=5,4 Hz, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,8 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 94; Diastereómero de Ej. 92 y Ej. 93; 100% ee; tiempo de retención 5,98 min; columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil; metanol (0,05% de DEA) en CO₂ de 5% a 40%; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 96 |  <p>(+)-8-cloro-2-([4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil)-7-((1S*)-2-hidroxy-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,48 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89-3,98 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,57 (t, J=7,70 Hz, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,16 (t, J=8,31 Hz, 1H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,74-1,89 (m, 1H)</p> | <p>[α]_D = +51,7° (c 0,2 MeOH); (+) isómero de Ej. 64 racemato; ya sea isómero R,R o S,S; estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 97</p> |
| 97 |  <p>(-)-8-cloro-2-([4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]metil)-7-((1R*)-2-hidroxy-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,48 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,93 (dt, J=3,79, 8,13 Hz, 1H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,57 (t, J=7,83 Hz, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,16 (t, J=8,44 Hz, 1H),</p> | <p>[α]_D = -27,4° (c 0,1 MeOH); (-) isómero de Ej. 64 racemato; ya sea isómero R,R o S,S; estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 96</p> |

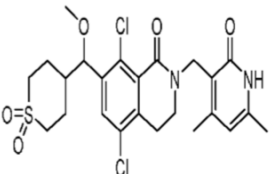
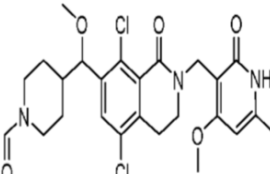
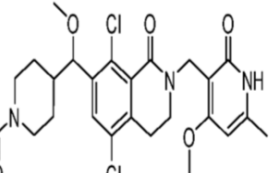
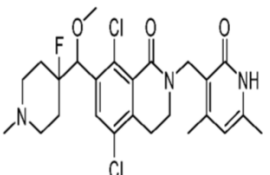
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|---|---|
| | | | | 2,85 (t, J=5,75 Hz, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,89 (m, 1H) | |
| 98 |  <p>(+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1R*)-2-hidroxy-1-[(3S*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 431 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,48 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,82 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,83 Hz, 1H), 3,78 (dt, J=4,16, 8,31 Hz, 1H), 3,55-3,73 (m, 5H), 3,43-3,50 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 2,61-2,74 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H)</p> | [α] _D = +20,5° (c 0,1 MeOH); (+) isómero de Ej. 65 racemato; ya sea isómero R,S o S,R; estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 99 |
| 99 |  <p>(-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1S*)-2-hidroxy-1-[(3R*)-tetrahidrofuran-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 431 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,48 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,07 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,83 Hz, 1H), 3,78 (dt, J=4,16, 8,31 Hz, 1H), 3,56-3,74 (m, 5H), 3,42-3,52 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,68-1,79 (m, 1H), 1,40 (qd, J=8,57, 12,20 Hz, 1H)</p> | [α] _D = -33,1° (c 0,01 MeOH); (-) isómero de Ej. 65 racemato; ya sea isómero R,S o S,R; estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 98 |
| 100 |  <p>(+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 459 | <p>¹H RMN (700 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>7,27 (br. s., 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50 - 4,61 (m, 2H), 3,84 (d, J=8,88 Hz, 1H), 3,21 - 3,74 (m, 7H), 3,15 (td, J=10,76, 3,59 Hz, 1H), 2,67 (t, J=5,81 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82 - 1,91 (m, 1H), 1,78 (d, J=12,64 Hz, 1H), 1,20 - 1,31 (m, 1H), 1,05 - 1,15 (m, 2H)</p> | [α] _D = +10,8° (c 0,1 MeOH); 99% ee, estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 101 |

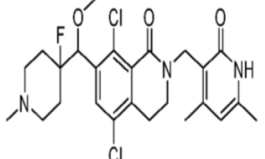
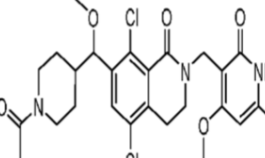
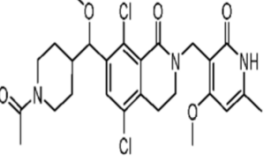
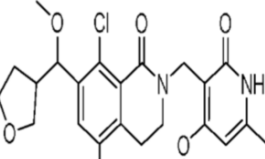
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|--|---|
| 101 |  <p>(-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | A | 459 | <p>¹H RMN (700 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (br. s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50 - 4,63 (m, 2H), 3,84 (d, J=11,10 Hz, 1H), 3,20 - 3,75 (m, 7H), 3,15 (td, J=10,89, 3,67 Hz, 1H), 2,67 (t, J=5,89 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,82 - 1,91 (m, 1H), 1,78 (d, J=12,98 Hz, 1H), 1,20 - 1,30 (m, 1H), 1,06 - 1,15 (m, 2H)</p> | [α] _D = -9,7° (c 0,1 MeOH); >99% ee, estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 100 |
| 102 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(2-hidroxi-1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | D | 439 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,52 (br. s., 1H), 7,54 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,77 (s, 2H), 4,08-4,11 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,05 (d, J=6,4 Hz, 3H).</p> | Mezcla de 4 posibles diastereómeros |
| 103 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | D | 481 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,97 (dd, J=7,15, 2,87 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 3,83 - 3,91 (m, 1H), 3,72 (td, J=8,34, 4,10 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 3H), 2,88 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 1H)</p> | Isómero único, (R) en centro de THF, otro centro quiral indeterminado; Diastereómero de Ej. 104; 99% de; tiempo de retención 1,088 min; columna Chiralcel OJ-3 4,6 x 100 mm 3u; 10% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min |
| 104 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{2-hidroxi-1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-iloxi]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | D | 481 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,91 (dd, J=7,03, 2,87 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,04 - 4,11 (m, 1H), 3,90 (d, J=9,66 Hz, 1H), 3,78 (q, J=8,07 Hz, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 2H), 3,59 (dd, J=11,86, 2,93 Hz, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 3H), 2,88 (t,</p> | Isómero único, (R) en centro de THF, otro centro quiral indeterminado; Diastereómero de Ej. 103; 94% de; tiempo de retención 1,558 min; columna Chiralcel OJ-3 4,6 x 100 mm 3u; 10% de MeOH @ 120 bar, 4 ml/min |

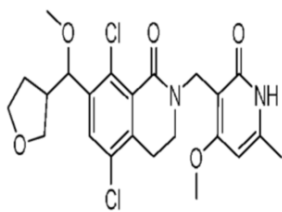
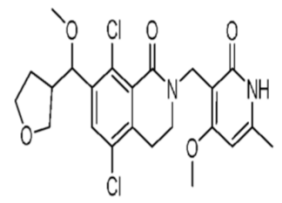
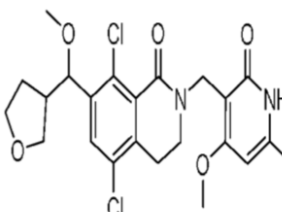
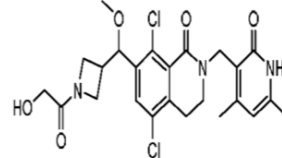
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|--|--|
| | | | | J=6,24 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,74 - 1,96 (m, 2H) | |
| 105 |  <p>5,8-dicloro-7-((1R)-2-hidroxi-1-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]etil)-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | E | 481 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,67 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,28-4,29 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 6H), 3,69 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H).</p> | <p>Isómero 1R,2R; Diastereómero de Ej. 106; tiempo de retención: 3,480 min; columna Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3μm; fase móvil 40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 106 |  <p>5,8-dicloro-7-((1R)-2-hidroxi-1-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]etil)-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | E | 481 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,60 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 6H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,40 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H).</p> | <p>Isómero 1R,2S; Diastereómero de Ej. 105; tiempo de retención: 2,507 min; columna Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3μm; fase móvil 40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 107 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | G | 439 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 108; 100% ee; tiempo de retención 11,41 min; columna: Pheno Lux Cellulose-2, 150 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 50% de MeOH (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,0 ml/min</p> |
| 108 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-(1-metoxipropil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | G | 439 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 107; 99% ee; tiempo de retención 15,01 min; columna: Pheno Lux Cellulose-2, 150 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 50% de MeOH (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,0 ml/min</p> |

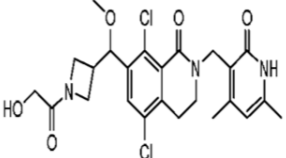
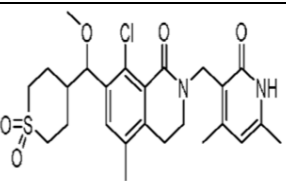
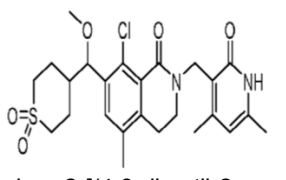
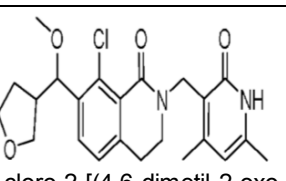
| | | | | | |
|-----|--|---|------------------------|---|--|
| 109 |  <p>7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 520 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,03 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 2H), 4,64-4,65 (m, 2H), 3,77-3,79 (m, 1H), 3,68 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 110; 100% ee; tiempo de retención 10,42 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 110 |  <p>7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 520 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,01 (br. s., 1H), 7,47 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 2H), 4,62-4,65 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,69 (t, J=6 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 109; 93% ee; tiempo de retención 11,08 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂; caudal: 2,5 ml/min</p> |
| 111 |  <p>5,8-dicloro-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | [M+Na] ⁺⁵⁷⁴ | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,06 (s, 1H), 7,44 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,47-3,53 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,72 (m, 1H), 1,58-1,59 (m, 2H), 1,33-1,46 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 112; 100% ee; tiempo de retención 9,21 min; columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 30% de etanol (0,1% de etanolamina) en CO₂</p> |
| 112 |  <p>5,8-dicloro-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il](metoxi)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | [M+Na] ⁺⁵⁷⁴ | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,98 (s, 1H), 7,44 (d, J=3,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 2H), 4,59-4,64 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,47-3,53 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 1H), 1,58-</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 111; 100% ee; tiempo de retención 11,45 min; columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 30% de etanol (0,1% de etanolamina) en CO₂</p> |

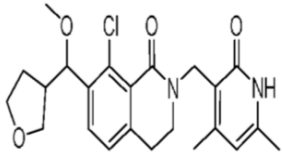
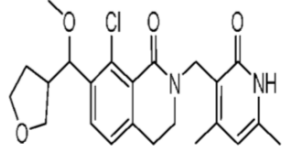
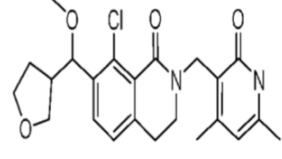
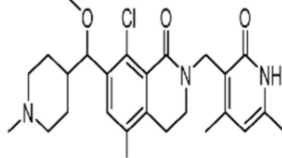
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|--|--|
| | | | | 1,59 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 2H). | |
| 113 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)pirrolidin-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 522 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,67 (brs, 1H), 3,52-3,60 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,22-3,25 (m, 3H), 3,00-3,03 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,73-2,07 (m, 3H)</p> | Mezcla de iastereómeros |
| 114 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 511 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,75- 4,81 (m, 2H), 4,60-4,68 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,98-2,99 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,71-1,92 (m, 4H).</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 115; 100% ee; tiempo de retención 6,190 min; columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm I.D., 5 μ m; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 115 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 511 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,75-4,76 (m, 2H), 4,66-4,68 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,37-3,51 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,71-1,96 (m, 4H).</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 114; 98% ee; tiempo de retención 6,995 min; columna: Chiralcel OJ-H 250 x 4,6 mm I.D., 5 μ m; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 116 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 527 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,70-4,75 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99-3,20 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 3H).</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 117; 100% ee; tiempo de retención 1,170 min; columna: Chiralcel OJ-3 50 x 4,6 mm I.D., 3 μ m; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |

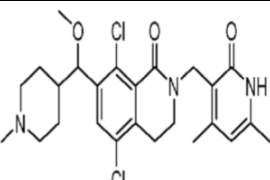
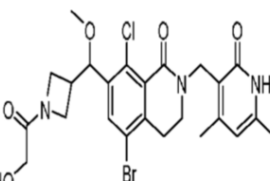
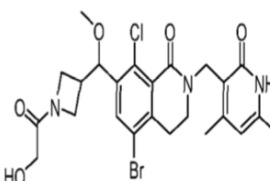
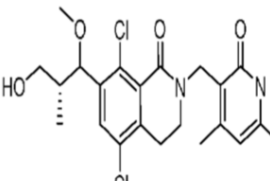
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|--|---|
| 117 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | I | 527 | <p>¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99-3,20 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 116; 92% ee; tiempo de retención 1,364 min; columna: Chiralcel OJ-3 50 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 118 |  <p>4-[[5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-yl](metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehído - Isómero A</p> | I | 522 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78-4,82 (m, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,91-2,96 (m, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,88-1,89 (m, 1H), 1,26-1,57 (m, 4H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 119; 100% ee; tiempo de retención 7,866 min; columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 20% de metanol (0,1% de etanolamina) en CO₂</p> |
| 119 |  <p>4-[[5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-yl](metoxi)metil]piperidin-1-carbaldehído - Isómero B</p> | I | 522 | <p>¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,74-4,78 (m, 2H), 4,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,41-4,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,51-3,52 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93-3,01 (m, 3H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 1H), 1,75-1,77 (m, 1H), 1,26-1,57 (m, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 118; 94% ee; tiempo de retención 9,458 min; columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 20% de metanol (0,1% de etanolamina) en CO₂</p> |
| 120 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | I | 510 | <p>¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,85 (d, J=18,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (t, J=6 Hz, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 3H), 1,68-1,87 (m, 2H), 1,36</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 121; 90% ee; tiempo de retención 7,533 min; columna: AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |

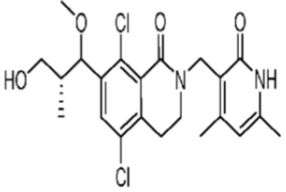
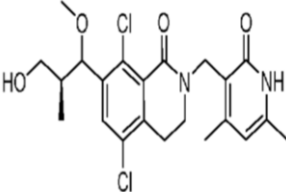
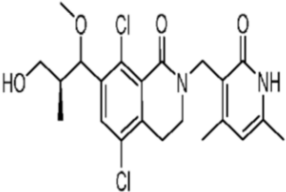
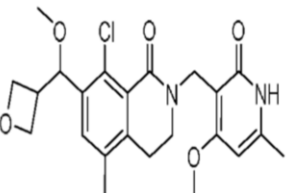
| | | | | | |
|-----|--|---|-------------------------|---|---|
| | | | | (t, J=10,8 Hz, 1H) | |
| 121 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | I | [M+Na] ⁺ 532 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,59 (s, 1H), 10,77 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 (d, J=18,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,50-3,52 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,92-3,05 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,13-2,34 (m, 9H), 1,65 (brs, 1H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 120; 91% ee; tiempo de retención 7,810 min; columna: AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 5-40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO2</p> |
| 122 |  <p>7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | I | 536 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 12,40 (brs, 1H), 7,45 (d, J=2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77-4,79 (m, 2H), 4,63 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,96 (m, 3H), 2,36-2,38 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,71-1,72 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 4H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 123; 100% ee; tiempo de retención 9,93 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO2</p> |
| 123 |  <p>7-[(1-acetilpiperidin-4-il)(metoxi)metil]-5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | I | 536 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 12,26 (brs, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,73-4,82 (m, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,91-2,96 (m, 3H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,38-1,71 (m, 5H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 122; 97% ee; tiempo de retención 10,60 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO2</p> |
| 124 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | I | 481 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 12,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78-4,84 (m, 3H), 3,72-3,88 (m, 6H), 3,51-3,70 (m, 1H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,95-2,96 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,76 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 126; Diastereómero de Ej. 125 y Ej. 127; 92% ee; tiempo de retención 12,59 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; fase móvil: 40/60 de hexano (0,1% de DEA)/isopropanol (0,1% de etanolamina)</p> |

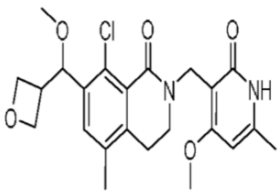
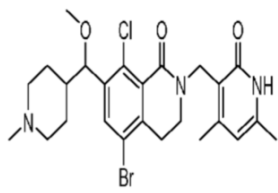
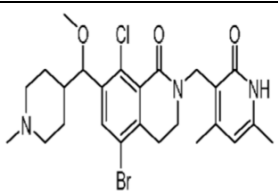
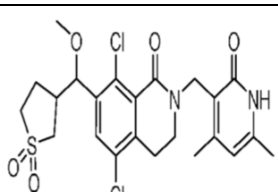
| | | | | | |
|-----|--|---|-------------------------|--|---|
| 125 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 481 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,46 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,69 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,09 (5,3H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 127; Diastereómero de Ej. 124 y Ej. 126; 98% ee; tiempo de retención 13,43 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 70/30 de hexano (0,1% de DEA)/isopropanol (0,1% de etanolamina)</p> |
| 126 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero C</p> | I | 481 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 12,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77-4,83 (m, 3H), 3,87-3,91 (m, 4H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,62-3,63 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,94-2,96 (m, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,96 (m, 1H), 1,80-1,82 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 124; Diastereómero de Ej. 125 y Ej. 127; 100% ee; tiempo de retención 13,65 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 40/60 de hexano (0,1% de DEA)/isopropanol (0,1% de etanolamina)</p> |
| 127 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero D</p> | I | 481 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,44 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70-3,77 (m, 4H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 125; Diastereómero de Ej. 124 y Ej. 126; 99% ee; tiempo de retención 14,76 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 70/30 de hexano (0,1% de DEA)/isopropanol (0,1% de etanolamina)</p> |
| 128 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | [M+Na] ⁺ 530 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 3H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, J=6,40 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,90 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 129; 100% ee; tiempo de retención 8,161 min; columna: Chiracel OD-H 150 x 4,6 mm I.D., 5μm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO2</p> |

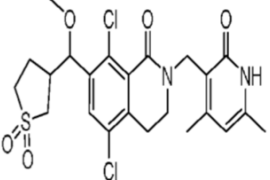
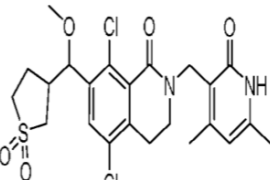
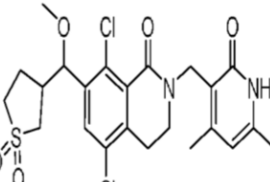
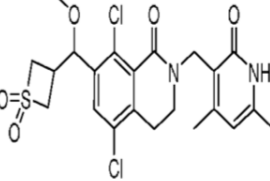
| | | | | | |
|-----|---|---|-------------------------|---|--|
| 129 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- {[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il](metoxi)metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | [M+Na] ⁺ 530 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (brs, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,07-4,74 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,46 (t, J=6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,90 (t, J=6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 128; 96% ee; tiempo de retención 8,511 min; columna: Chiracel OD-H 150 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 130 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- [(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 507 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,75 (brs, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78-4,83 (m, 2H), 4,69 (d, J=5,20 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,00 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,00 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,86-2,02 (m, 2H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 131; 99% ee; tiempo de retención 3,455 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 131 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- [(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)(metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 507 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,75 (brs, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78-4,83 (m, 2H), 4,69 (d, J=5,20 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,00 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,00 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,86-2,02 (m, 2H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 130; 99% ee; tiempo de retención: 6,221 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 132 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7- [metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,11 (brs, 1H), 7,47 (d, J=8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,81-4,83 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 3H), 3,19</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 133; Diastereómero de Ej. 135 y Ej. 134; 99% ee; tiempo de retención 6,84 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de</p> |

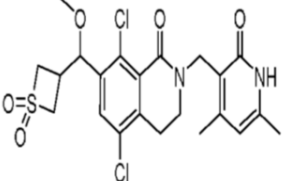
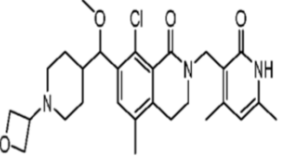
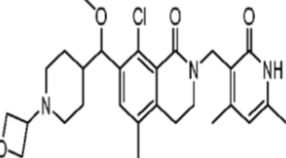
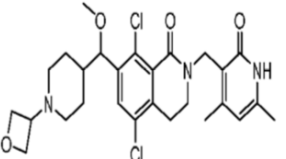
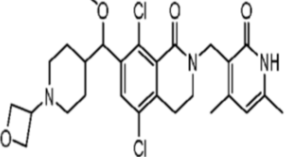
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|--|---|
| | | | | (s, 3H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,64-2,66 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,81-1,84 (m, 1H). | metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 133 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>12,18 (brs, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,81-4,83 (m, 3H), 3,87-3,89 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,64-2,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,80-1,6 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 132; Diastereómero de Ej. 135 y Ej. 134; 100% ee; tiempo de retención 7,13 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 134 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero C</p> | I | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>11,84 (brs, 1H), 7,47 (d, J=8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 3,71-3,88 (m, 3H), 3,63-3,65 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,69-1,74 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 135; Diastereómero de Ej. 132 y Ej. 133; 100% ee; tiempo de retención 7,21 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂; longitud de onda: 220 nm</p> |
| 135 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero D</p> | I | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>11,71 (brs, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 3H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69-1,74 (m, 2H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 134; Diastereómero de Ej. 132 y Ej. 133; 99% ee; tiempo de retención 7,32 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 136 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,58 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (d, J=4,65 Hz, 1H), 3,58 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 - 3,10 (m,</p> | <p>[α]_D²² = +70,1° (c=0,2 MeOH); Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 137; ~99% ee; tiempo de retención 10,03 min; columna: Lux Cellulose-4</p> |

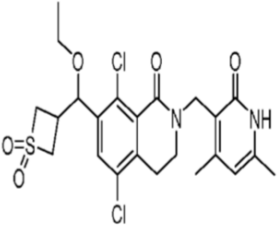
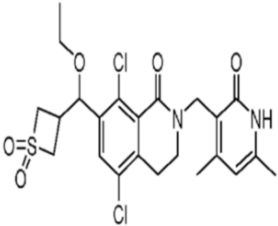
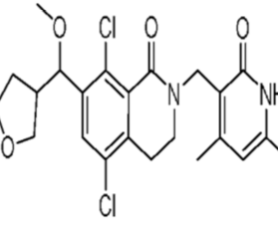
| | | | | | |
|-----|--|---|------------------------------------|--|--|
| | il)metil]-7-[metoxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | 4H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d, J=11,86 Hz, 2H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 1,54 (d, J=7,70 Hz, 2H). | 4,6 x 100 mm 3u; fase móvil: 50% de MeOH/DEA en CO ₂ , 4 ml/min |
| 137 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 492 | 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (d, J=4,65 Hz, 1H), 3,58 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 - 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d, J=11,86 Hz, 2H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 1,54(d, J=7,70 Hz, 2H). | [α] _D ²² = -59,5° (c=0,2 MeOH); Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 136; >99% ee; tiempo de retención 7,25 min; columna: Lux Cellulose-4 4,6 x 100 mm 3u; fase móvil: 50% de MeOH/DEA en CO ₂ , 4 ml/min |
| 138 |  <p>5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | I | 554 | 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (d, J=4,00 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,97-4,98 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 5H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,40 Hz, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 139; 96% ee; tiempo de retención 6,104 min; columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,5 ml/min |
| 139 |  <p>5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | I | 554 | 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (d, J=4,00 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,92-4,98 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 5H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,52 (t J=6,40 Hz, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,98- 3,00 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 138; 98% ee; tiempo de retención 6,403 min; columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ ; caudal: 2,5 ml/min |
| 140 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-3-hidroxi-1-</p> | I | [M+Na] ⁺ ₄₇₅ | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,55 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,66 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (t, J=5,6 Hz, 1H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,85- | Isómero (2R) único, otro estereocentro desconocido; Enantiómero de Ej. 142; Diastereómero de Ej. 143 y Ej. 141; 95% ee; tiempo de retención 6,36 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5um; |

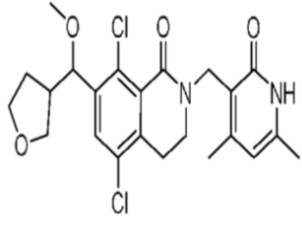
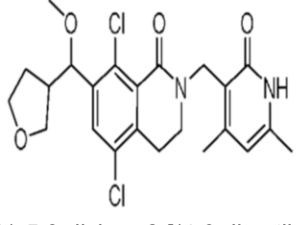
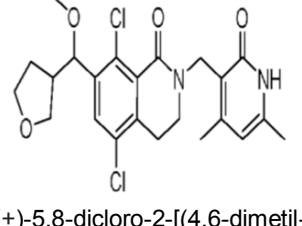
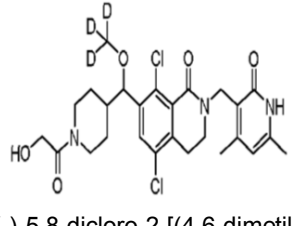
| | | | | | |
|-----|--|---|------------------------|--|--|
| | metoxi-2-metilpropil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A | | | 2,95 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 1H), 0,78 (d, J=6,8 Hz, 3H). | fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 141 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2R)-3-hidroxi-1-metoxi-2-metilpropil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | [M+Na] ⁺⁴⁷⁵ | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,40-3,48 (m, 3H), 3,27-3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 1H), 0,66 (d, J=6,8 Hz, 3H). | Isómero (2R) único, otro estereocentro desconocido; Enantiómero de Ej. 143; Diastereómero de Ej. 140 y Ej. 142; 99% ee; tiempo de retención 7,69 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 142 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-1-metoxi-2-metilpropil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | [M+Na] ⁺⁴⁷⁵ | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,56 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,66 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,89 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 1H), 0,78 (d, J=6,4 Hz, 3H). | Isómero (2S) único, otro estereocentro desconocido; Enantiómero de Ej. 140; Diastereómero de Ej. 143 y Ej. 141; 100% ee; tiempo de retención 6,64 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 143 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(2S)-3-hidroxi-1-metoxi-2-metilpropil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 453 | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,57 (brs, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 0,66 (d, J=6,8 Hz, 3H). | Isómero (2S) único, otro estereocentro desconocido; Enantiómero de Ej. 141; Diastereómero de Ej. 142 y Ej. 140; 98% ee; tiempo de retención 7,43 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 5-40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 144 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(oxetan-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona –</p> | I | 447 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,06 (brs, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,11 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,75-4,79 (m, 3H), 4,62-4,68 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,74 (d, J=3,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 145; 100% ee; tiempo de retención 5,041 min; columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |

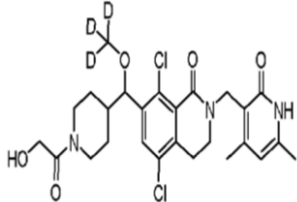
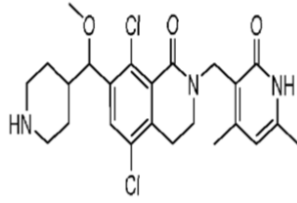
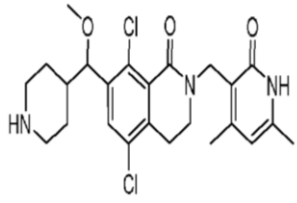
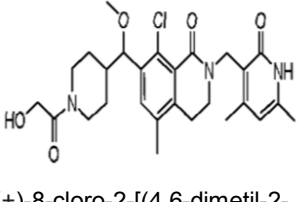
| | | | | | |
|-----|---|---|------------------------|--|---|
| | Isómero A | | | (s, 3H). | |
| 145 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(oxetan-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 447 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,11-5,12 (m, 1H), 4,76-4,78 (m, 3H), 4,62-4,68 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,74-2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 144; 99% ee; tiempo de retención 5,168 min; columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 146 |  <p>5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 538 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,45 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,70-4,73 (m, 2H), 4,58 (d, J=4,40Hz, 1H), 3,57- 3,60 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,86-2,89 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,98-2,02 (m, 1H), 1,83-1,88 (m, 1H), 1,74-1,79 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 147; 100% ee; tiempo de retención 4,177 min; columna: Chiralcel OD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 147 |  <p>5-bromo-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilpiperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 538 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,82 (brs, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,58 (d, J=4,40 Hz, 1H), 3,57-3,60- (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,01-3,07 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,58-1,63 (m, 1H), 1,40-1,46 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 146; 100% ee; tiempo de retención 4,202 min; columna: Chiralcel OD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 148 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-</p> | I | [M+Na] ⁺⁵³⁵ | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,25 (br. s., 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,71-4,85 (m, 3H), 3,60-3,76 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 1H), 2,88-3,16 (m, 5H), 2,79 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 151; Diastereómero de Ej. 149 y Ej. 150; 97% ee; tiempo de retención 1,865 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 15% de</p> |

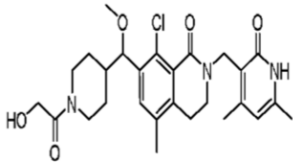
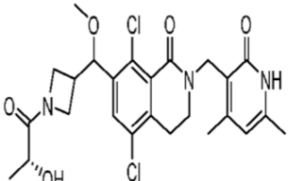
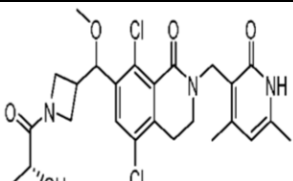
| | | | | | |
|-----|--|---|------------------------|---|--|
| | dioxidotetrahidrotiofen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A | | | (s, 3H), 2,16-2,27 (m, 2H) | metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 149 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | [M+Na] ⁺⁵³⁵ | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,79 (br. s., 1H), 7,48 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,70-4,84 (m, 3H), 3,61-3,74 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 2H), 2,96 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,74-2,93 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,94-2,19 (m, 2H)</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 150; Diastereómero de Ej. 148 y Ej. 151; 100% ee; tiempo de retención 1,949 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 15% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 150 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero C</p> | I | [M+Na] ⁺⁵³⁵ | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,61 (br. s., 1H), 7,49 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,68-4,86 (m, 3H), 3,58-3,77 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,96 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,75-2,94 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,96-2,21 (m, 2H)</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 149; Diastereómero de Ej. 148 y Ej. 151; 97% ee; tiempo de retención 2,253 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 15% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 151 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero D</p> | I | [M+Na] ⁺⁵³⁵ | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,72 (br. s., 1H), 7,43 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,71-4,86 (m, 3H), 3,58-3,78 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 4H), 2,87-3,19 (m, 5H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,27 (m, 2H)</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 148; Diastereómero de Ej. 149 y Ej. 150; 100% ee; tiempo de retención 2,596 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 15% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 152 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotietan-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 499 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,93 (d, J=4,8, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,98 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).</p> | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 153; 100% ee; tiempo de retención 5,106 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |

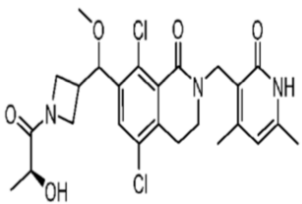
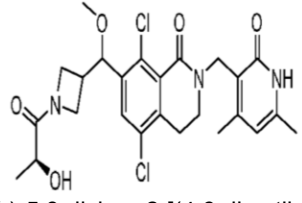
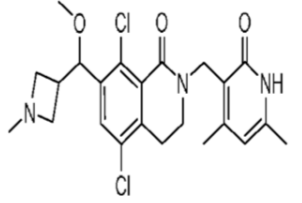
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|--|---|
| 153 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotietan-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 499 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>7,47 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,93 (d, J=4,8, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,98 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 152; 100% ee; tiempo de retención 4,69 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 154 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 514 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,56-4,70 (m, 6H), 3,42-3,53 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72-2,87 (m, 5H), 2,31 (s, 6H), 2,25-2,28 (m, 3H), 1,64-1,83 (m, 5H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 155; 99% ee; tiempo de retención 4,001 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 155 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 514 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,69 (m, 6H), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,73-2,86 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,64-1,86 (m, 5H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 154; 96% ee; tiempo de retención 4,312 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 156 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 534 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>11,57 (brs, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50-4,65 (m, 3H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,30-3,35 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,60- 2,70 (m 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,35-1,45 (m, 1H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 157; 100% ee; tiempo de retención 2,263 min; columna: Chiralpak AY 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 157 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 534 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ</p> <p>11,58 (brs, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50-4,65 (m, 3H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,35-</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 156; 100% ee; tiempo de retención 3,339 min; columna: Chiralpak AY</p> |

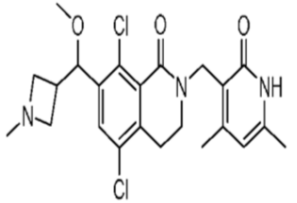
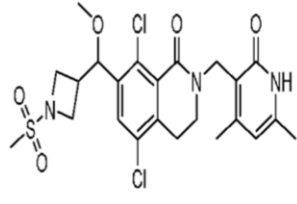
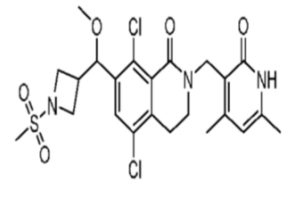
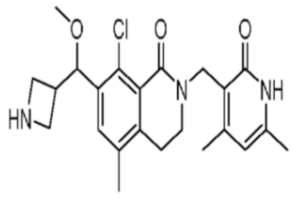
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---|--|
| | 5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B | | | 4,40 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,30-3,35 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,35-1,45 (m, 1H). | 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 158 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotietan-3-il)(etoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 513 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,26 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,03 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,03-4,04 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,94-2,97 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (t, J=7 Hz, 3H). | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 159; 100% ee; tiempo de retención 2,535 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 159 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[(1,1-dioxidotietan-3-il)(etoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 513 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,35 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,02 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,77-4,8 (m, 2H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,03-4,04 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,94-2,97 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (t, J=6,8 Hz, 3H). | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 158; 100% ee; tiempo de retención 22,782 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 160 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | I | 465 | 1H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,58 (t, J=7,83 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-2,05 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H) Un protón oculto por solvente. | [α] _D = -48,0° (c 0,1 MeOH), >99% ee; Estereoquímica absoluta y relativa indeterminada; Enantiómero de Ej. 161; Diastereómero de Ej. 162 y Ej. 163 |

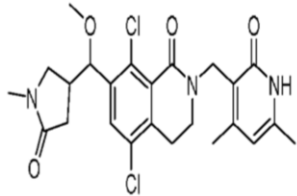
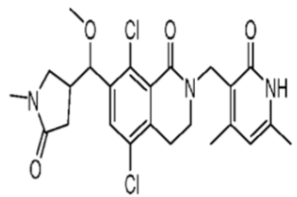
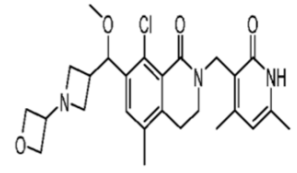
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|---|---|
| 161 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | I | 465 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,58 (t, J=7,82 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 1H) Un protón oculto por solvente.</p> | <p>$[\alpha]_D = +74,7^\circ$ (c 0,1 MeOH), 90% ee; Estereoquímica absoluta y relativa indeterminada; Enantiómero de Ej. 160; Diastereómero de Ej. 162 y Ej. 163</p> |
| 162 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero C</p> | I | 465 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76-3,90 (m, 3H), 3,70 (q, J=7,50 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,97-3,03 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,62-1,81 (m, 2H) Un protón oculto por solvente.</p> | <p>$[\alpha]_D = -68,8^\circ$ (c 0,1 MeOH), >99% ee; Estereoquímica absoluta y relativa indeterminada; Enantiómero de Ej. 163; Diastereómero de Ej. 160 y Ej. 161</p> |
| 163 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(tetrahidrofuran-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero D</p> | I | 465 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76-3,91 (m, 3H), 3,70 (q, J=7,58 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,60 (sxt, J=7,38 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,63-1,81 (m, 2H) Un protón oculto por solvente.</p> | <p>$[\alpha]_D = +59,4^\circ$ (c 0,1 MeOH), >99% ee; Estereoquímica absoluta y relativa indeterminada; Enantiómero de Ej. 162; Diastereómero de Ej. 160 y Ej. 161</p> |
| 164 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il][$^2\text{H}_3$]metiloxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 539 | <p>1H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 1H), 2,30 (s,</p> | <p>$[\alpha]_D = -36,9^\circ$ (c 0,1 MeOH); Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 165; (-) isómero de Ej. 70 racemato</p> |

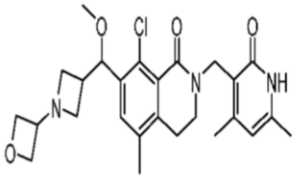
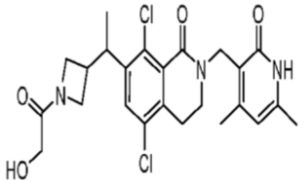
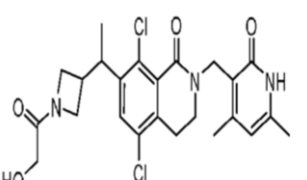
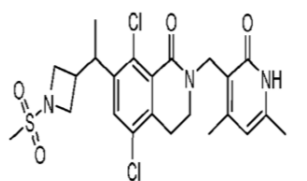
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|---|---|
| | | | | 3H), 2,25 (s, 3H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,31-1,54 (m, 3H) | |
| 165 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il][²H₃]metiloxi]metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 539 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,49-2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,32-1,56 (m, 3H)</p> | [α] _D = +139,1° (c 0,1 MeOH); Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 164; (+) isómero de Ej. 70 racemato |
| 166 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 478 | <p>1H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (d, J=5,50 Hz, 1H), 3,43 - 3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,87 (t, J=5,59 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,45 - 1,74 (m, 2H), 1,20 - 1,40 (m, 3H) Cuatro protones ocultos por solvente</p> | [α] _D = +73,0° (c 0,1 MeOH); 97% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 167; |
| 167 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(piperidin-4-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 478 | <p>1H RMN (700 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,54 - 4,58 (m, 2H), 4,52 (d, J=5,72 Hz, 1H), 3,46 (t, J=5,94 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 - 3,00 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62 - 1,72 (m, 1H), 1,51 - 1,62 (m, 1H), 1,29 - 1,42 (m, 1H), 1,19 - 1,28 (m, 2H). Dos protones ocultos por solvente</p> | [α] _D = -59,7° (c 0,1 MeOH); 99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 166; |
| 168 |  <p>(+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-</p> | I | 516 | <p>1H RMN (700 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (br. s., 1H), 7,26 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,52-4,62 (m, 3H), 4,44 (br. s., 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,96-4,04</p> | [α] _D = +60,2° (c 0,1 MeOH); 99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 169; |

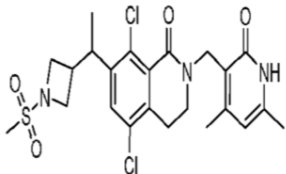
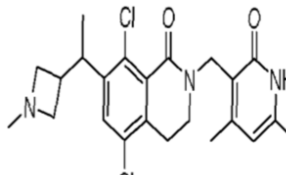
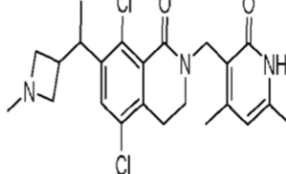
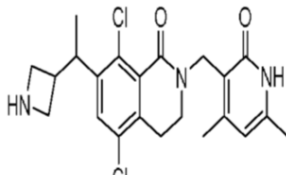
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|---|--|
| | oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il)(metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 1H), 3,40 (br. s., 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, J=11,88 Hz, 1H), 2,72 (t, J=5,94 Hz, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79- 1,88 (m, 1H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,15-1,37 (m, 3H) | |
| 169 |  <p>(-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il)(metoxi)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 516 | 1H RMN (700 MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (br. s., 1H), 7,26 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,51-4,60 (m, 3H), 4,44 (br.s., 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 1H), 3,40 (br. s., 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, J=11,99 Hz, 1H), 2,72 (t, J=5,94 Hz, 2H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79- 1,87 (m, 1H), 1,66-1,72 (m, 1H), 1,16-1,36 (m, 3H) | [α] _D = -31,2° (c 0,1 MeOH); ~ 80% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 168; |
| 170 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2R)-2-hidroxiopropanoil]azetidín-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 522 | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,00 (dd, J=489, 5,87 Hz, 1H), 4,91 (d, J=4,89 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,02-4,24 (m, 3H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,46 (t, J=5,99 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,85 Hz, 3H) | [α] _D = +123,5° (c=0,1 MeOH); >99% de; Diastereómero único que contiene (R)-2-hidroxiopropanamida, otro centro quiral indeterminado; Enantiómero de Ej. 173 Diastereómero de Ej. 171 y Ej. 172 |
| 171 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]azetidín-3-il)(metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 522 | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,97 (dd, J=6,05, 15,34 Hz, 1H), 4,91 (t, J=6,42 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,17-4,29 (m, | [α] _D = -110,6° (c=0,1 MeOH); >99% de; Diastereómero único que contiene (R)-2-hidroxiopropanamida, otro centro quiral indeterminado; Enantiómero de Ej. 172 Diastereómero de Ej. 170 y |

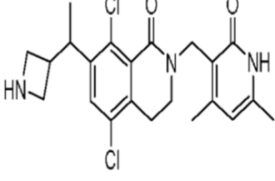
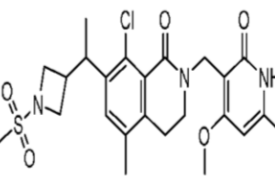
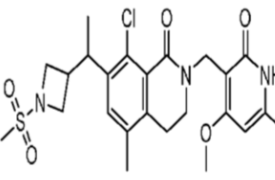
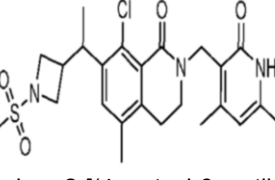
| | | | | | |
|-----|---|---|-----|---|--|
| | il)metil]-7-[[1-[(2R)-2-hidroxiopropanoil]azetidín-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona | | | 1H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,70-3,86 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,62 Hz, 2H), 3,21 (d, J=1,96 Hz, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,90 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,14 (dd, J=4,34, 6,66 Hz, 3H) | Ej. 173 |
| 172 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]azetidín-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 522 | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,96 (dd, J=6,11, 15,41 Hz, 1H), 4,90 (t, J=6,36 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,68-3,87 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,87 Hz, 2H), 3,21 (d, J=1,96 Hz, 3H), 2,93-3,02 (m, 1H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,14 (dd, J=4,16, 6,60 Hz, 3H). | $[\alpha]_D = +69,5^\circ$ (c=0,1 MeOH); >99% de; Diastereómero único, que contiene (S)-2-hidroxiopropanamida, otro centro quiral indeterminado; Enantiómero de Ej. 171 Diastereómero de Ej. 173 y Ej. 170 |
| 173 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[[1-[(2S)-2-hidroxiopropanoil]azetidín-3-il](metoxi)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 522 | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,54 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,00 (t, J=5,26 Hz, 1H), 4,91 (d, J=4,89 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,01-4,26 (m, 3H), 3,77-3,90 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,46 (t, J=5,87 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,36 Hz, 3H) | $[\alpha]_D = -105,1^\circ$ (c=0,1 MeOH); ~88% de; Diastereómero único que contiene (s)-2-hidroxiopropanamida, otro centro quiral indeterminado; Enantiómero de Ej. 170 Diastereómero de Ej. 172 y Ej. 171 |
| 174 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilazetidín-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 464 | 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,48 (br. s., 1H), 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, J=7,09 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H) | $[\alpha]_D = +88,5^\circ$ (c=0,1 MeOH); >99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 175; |

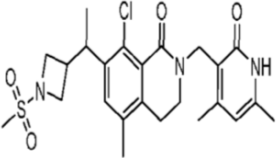
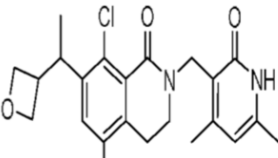
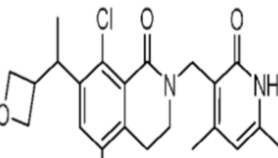
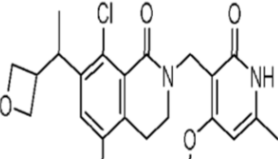
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---|--|
| 175 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metilazetidin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 464 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,48 (br. s., 1H), 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, J=7,09 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,10- 3,19 (m, 4H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | [α] _D = -70,2° (c=0,1 MeOH); >99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 174; |
| 176 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 528 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (t, J=7,46 Hz, 1H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,67 (t, J=8,31 Hz, 1H), 3,45 (t J=6,24 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,89 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | [α] _D = +104,4° (c=0,2 MeOH); >99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 177; |
| 177 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-{metoxi[1-(metilsulfonil)azetidin-3-il]metil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 528 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (t, J=7,34 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,67 (t, J=8,31 Hz, 1H), 3,45 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94-3,02 (m, 1H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | [α] _D = -111,7° (c=0,1 MeOH); ~97% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 176; |
| 178 |  <p>(±)-7-[azetidin-3-il(metoxi)metil]- 8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 430 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,99 (d, J=5,50 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,79-3,95 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,99 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (dd, J=7,76, 14,12 Hz, 1H), 2,81 (t, J=5,93 Hz, 2H),</p> | Mezcla racémica |

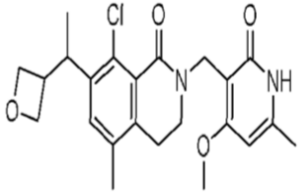
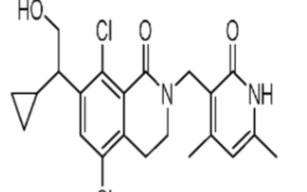
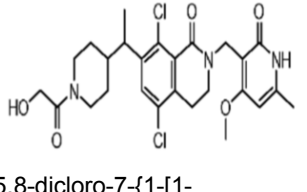
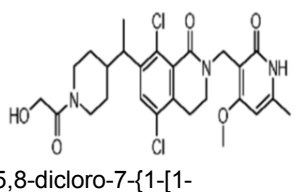
| | | | | | |
|-----|--|---|-----|--|---|
| | 1(2H)-ona | | | 2,29 (s, 6H), 2,25 (s, 3H) | |
| 179 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74 (d, J=5,87 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (dd, J=6,36, 9,54 Hz, 1H), 2,90 (t, J=5,87 Hz, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07-2,16 (m, 4H) Un protón bajo pico de agua.</p> | [α] _D = +51,2° (c=0,1 MeOH); >99% de; Estereoquímica absoluta y relativa indeterminada; Enantiómero de Ej. 180; |
| 180 |  <p>(-)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSOd6) δ 11,54 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74 (d, J=6,11 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (dd, J=6,24, 9,66 Hz, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,16 (m, 4H) Un protón bajo pico de agua.</p> | [α] _D = -69,5° (c=0,1 MeOH); ~99% de; Estereoquímica absoluta y relativa indeterminada; Enantiómero de Ej. 179; |
| 181 |  <p>(+)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 486 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,52 (br. s., 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 (d, J=6,85 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,52 (t, J=6,48 Hz, 2H), 4,28-4,38 (m, 2H), 3,60-3,74 (m, 1H), 3,40 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 4H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | [α] _D = +110,8° (c=0,1 MeOH); ~99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 182; |

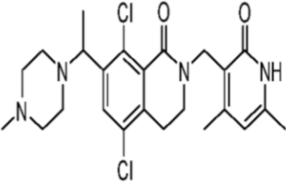
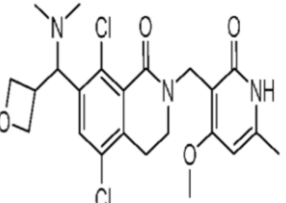
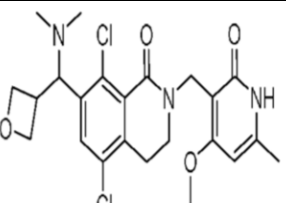
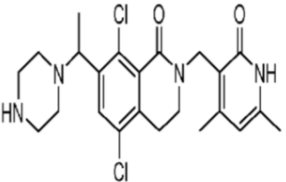
| | | | | | |
|-----|---|---|------------------------|---|--|
| 182 |  <p>(-)-8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[metoxi[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]metil]-5-metil-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | I | 486 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 (d, J=7,09 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,52 (t, J=6,48 Hz, 2H), 4,33 (td, J=5,93, 8,19 Hz, 2H), 3,66 (quin, J=5,93 Hz, 1H), 3,40 (t, J=5,99 Hz, 2H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (t, J=7,46 Hz, 1H), 3,00 (t, J=6,97 Hz, 1H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)</p> | <p>[α]_D = -85,3° (c=0,1 MeOH); ~99% ee; Estereoquímica absoluta indeterminada; Enantiómero de Ej. 181;</p> |
| 183 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,37 (brs, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19- 4,27 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 4H), 3,57-3,74 (m, 4H), 3,16- 3,22 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,01 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 184; 96% ee; tiempo de retención: 2,459 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 184 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(hidroxiacetil)azetidín-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,70 (brs, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22- 4,38 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 4H), 3,55-3,75 (m, 4H), 3,16- 3,23 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,01 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 183; 94% ee; tiempo de retención: 2,661 min; columna: Chiralcel OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 185 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(metilsulfonil)azetidín-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | [M+Na] ⁺⁵³⁴ | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,59 (br. s., 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (br. s., 1H), 4,57 (br. s., 2H), 3,97 (br. s., 2H), 3,77 (d, J=12,30 Hz, 2H), 3,62 (br. s., 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (br. s., 2H), 2,15 (d, J=14,05 Hz, 6H), 1,13 (d, J=6,02 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 186; 100% ee; tiempo de retención: 5,299 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |

| | | | | | |
|-----|---|---|-------------------------|---|---|
| 186 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | [M+Na] ⁺ 534 | <p>1H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (br. s., 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (t, J=8,03 Hz, 2H), 3,74 3,83 (m, 2H), 3,62 (d, J=9,29 Hz, 2H), 3,44 (br. s., 2H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (d, J=6,02 Hz, 2H), 2,15 (d, J=16,56 Hz, 6H), 1,13 (d, J=6,78 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 185; 99% ee; tiempo de retención: 5,807 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 187 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidín-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 448 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (br. s., 1H), 6,14 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,13 (d, J=7,53 Hz, 2H), 3,77-4,02 (m 3H), 3,68 (d, J=10,29 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,88-3,01 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,78 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 188; 100% ee; tiempo de retención: 5,295 min; columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 188 |  <p>5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(1-metilazetidín-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 448 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,48 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (t, J=8,41 Hz, 1H), 3,73-3,89 (m, 3H), 3,53 (t, J=6,27 Hz, 2H), 3,44 (t, J=8,53 Hz, 1H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,97 (q, J=5,77 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,78 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 187; 100% ee; tiempo de retención: 5,420 min; columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 189 |  <p>7-[1-(azetidín-3-il)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | [M+Na] ⁺ 456 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 4,89-4,93 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 3,65-3,70 (m, 3H), 3,19-3,23 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,80 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 190; 100% ee; tiempo de retención 6,673 min; columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |

| | | | | | |
|-----|--|---|-------------------------|---|---|
| 190 |  <p>7-[1-(azetidín-3-il)etil]-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 434 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>7,15 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 4,82-4,92 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 3,65-3,70 (m, 3H), 3,19-3,23 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,80 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 189; 97% ee; tiempo de retención 5,996 min; columna: Chiralcel OD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 191 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 508 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,23 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,69-4,78 (m, 2H), 4,10 (t, J=8,03 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74-3,85 (m, 3H), 3,46 (dd, J=6,78, 8,03 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,02 (dd, J=6,78, 17,32 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,77 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,78 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 192; 96% ee; tiempo de retención 4,765 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 192 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | [M+Na] ⁺ 530 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ</p> <p>7,23 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (d, J=1,25 Hz, 2H), 4,10 (t, J=8,16 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,46 (dd, J=6,65, 7,91 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,78 HZ, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 191; 100% ee; tiempo de retención 5,207 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 193 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-{1-[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]etil}-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ</p> <p>11,33 (br. s., 1H), 6,96 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,72-4,87 (m, 2H), 4,10 (t, J=8,03 Hz, 1H), 3,69-3,84 (m, 3H), 3,60 (t, J=6,02 Hz, 2H), 3,50 (t, J=7,28 Hz, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,78 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 194; 100% ee; tiempo de retención 5,024 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|--|---|
| 194 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-[1-(metilsulfonyl)azetidín-3-il]etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 492 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,82 (br. s., 1H), 6,96 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,72-4,87 (m, 2H), 4,09 (t, J=8,03 Hz, 1H), 3,67-3,84 (m, 3H), 3,60 (t, J=6,02 Hz, 2H), 3,50 (t, J=7,28 Hz, 1H), 2,89 (d, J=9,29 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,78 Hz, 3H)</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 193; 95% ee; tiempo de retención 5,219 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de etanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 195 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 415 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,67 (brs, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,86 (t, J=68 Hz, 1H), 4,80 (2H, s), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,30 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,60 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 2,70 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 196; 99% ee; tiempo de retención 2,854 min; columna: OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 196 |  <p>8-cloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 415 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11,72 (brs, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,86 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,31 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,60 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 2,70 (t, J=6,0 Hz, 2H),</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 195; 99% ee; tiempo de retención 3,078 min; columna: OJ-3 100 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 5-40% de metanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 197 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,75 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,28 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,86-3,93 (m, 4H), 3,31-3,42 (m, 3H), 2,70 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 198; 97% ee; tiempo de retención 1,521 min; columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|--|---|
| 198 |  <p>8-cloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-5-metil-7-[1-(oxetan-3-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 431 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,39 (brs, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81-4,89 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,30 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,87-3,94 (m, 4H), 3,31-3,43 (m, 3H), 2,71 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 197; 94% ee; tiempo de retención 2,081 min; columna: Chiralpak AD-3 150 x 4,6 mm I.D., 3µm; fase móvil: 40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO₂</p> |
| 199 |  <p>(±)-5,8-dicloro-7-(1-ciclopropil-2-hidroxi)etil-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | J | 435 | <p>1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 2,96 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,11-1,22 (m, 1H), 0,64-0,74 (m, 1H), 0,35-0,50 (m, 2H), 0,02-0,11 (m, 1H)</p> | <p>Mezcla racémica</p> |
| 200 |  <p>5,8-dicloro-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]etil}-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero A</p> | J | 536 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,19 (s, 1H), 7,23 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 5H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 201; 90% ee; tiempo de retención 26,03 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µ; fase móvil: 50/50 de hexano (0,1% de DEA)/etanol (0,1% de etanolamina)</p> |
| 201 |  <p>5,8-dicloro-7-{1-[1-(hidroxiacetil)piperidin-4-il]etil}-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona – Isómero B</p> | J | 536 | <p>1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12,03 (s, 1H), 7,23 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 5H).</p> | <p>Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 200; 97% ee; tiempo de retención 51,00 min; columna: Chiralpak AD-H 250 x 4,6 mm I.D., 5µm; fase móvil: 50/50 de hexano (0,1% de DEA)/etanol (0,1% de etanolamina);</p> |

| | | | | | |
|-----|--|---|-----|---|---|
| | | | | 5H), | |
| 202 |  <p>(±)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(4-metilpiperazin-1-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | K | 477 | 1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 2H), 4,01 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,90 (d, J=3,5 Hz, 2H), 2,42 (br. s., 6H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,79 (br. s., 2H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H) | Mezcla racémica |
| 203 |  <p>5,8-dicloro-7-[(dimetilamino)(oxetan-3-il)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero A</p> | K | 480 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,34 (br. s., 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,61-4,88 (m, 4H), 4,48 (d, J=10,04 Hz, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,90 Hz, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,49 (d, J=1,76 Hz, 3H), 2,89 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (S, 6H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 204; 88% ee; tiempo de retención 3,994 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 204 |  <p>5,8-dicloro-7-[(dimetilamino)(oxetan-3-il)metil]-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona - Isómero B</p> | K | 480 | 1H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,32 (brs, 1H), 7,46 (brs, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,57-4,88 (m, 4H), 4,50 (brs, 1H), 4,28 (t, J=6,90 Hz, 1H), 4,19 (d, J=6,27 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (br. s., 3H), 2,88 (brs, 2H), 2,37 (brs, 4H), 2,15 (brs, 5H) | Isómero único, estereoquímica absoluta desconocida; Enantiómero de Ej. 203; 97% ee; tiempo de retención 4,325 min; columna: Chiralpak AD-3 100 x 4,6 mm I.D., 3um; fase móvil: 5-40% de isopropanol (0,05% de DEA) en CO ₂ |
| 205 |  <p>(+)-5,8-dicloro-2-[(4,6-dimetil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)metil]-7-[1-(piperazin-1-il)etil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona</p> | K | 463 | 1H RMN (400MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85 - 4,69 (m, 2H), 4,02 (q, J=6,4 Hz, 2H), 3,62 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,90 (br. s., 6H), 2,55 (br. s., 2H), 2,42 - 2,31 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H) | Mezcla racémica |

Ensayos y datos biológicos

Purificación de WT y mutante EZH2 Y641N

WT y mutante EZH2 se purificaron utilizando el mismo procedimiento. Los genes para las proteínas EZH2, EED, SUZ12 y RBBP4 se clonaron en vectores pBacPAK9 (Clontech). RBBP4 fue etiquetado FLAG en el extremo N-terminal. Las expresiones de baculovirus de estas proteínas se utilizaron para coinfectar células de insecto SF9. Los sedimentos celulares de insecto se sometieron a lisis en un tampón que contenía Tris 25 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, TCEP 0,5 mM, inhibidor completo de proteasa sin EDTA (Roche), NP-40 al 0,1 %. El sobrenadante del lisado se incubó con resina de anticuerpo FLAG® M2 (Sigma). La resina se lavó en la columna de cromatografía y se eluyó con 0,2 mg/ml de péptido FLAG. El eluido se incubó con nucleasas omnicleave (Epicenter Technologies) a 4 °C durante la noche, luego se concentró y se cargó en una columna Superdex 200 (GE Healthcare). La columna Superdex 200 se eluyó con Tris 25 mM, pH 8,0, NaCl 150 mM, TCEP 0,5 mM. Las fracciones que contenían el complejo PRC2 se agruparon.

Protocolo de ensayo de nucleosomas: (Se utilizó el mismo protocolo para los ensayos WT y EZH2 Y6412N mutantes)

Preparación de compuestos

- 15 1. Preparar soluciones madre 10 mM en DMSO al 100 % a partir de material sólido
2. Compuestos 10 mM diluidos en serie 2 o 3 veces en DMSO al 100 % para generar compuestos para una respuesta de dosis de 11 puntos

B. Preparación de reactivos.

1. Preparar 1x tampón de ensayo que contenga Tris 100 mM, pH 8,5, DTT 4 mM y Tween-20 al 0,01 %.
- 20 2. Diluir los oligonucleosomas HeLa purificados y la histona recombinante H1 (New England Biolabs) en un tampón de ensayo a 1,67x.
3. Diluir el complejo de proteínas PRC2 4 (EZH2, EED, SUZ12, RbAp48) a 3.5x en tampón de ensayo
4. Preparar una solución 10x ³H de SAM en el tampón de ensayo con 0,94 µCi/pocillo de SAM radiactivo (Perkin Elmer) y suficiente SAM no etiquetado (Sigma) para una concentración final de 1,5 µM.
- 25 5. Diluir el TCA al 20 % en agua desionizada.

C. reacción de la enzima

1. Las condiciones de reacción finales son complejo de PRC2 4-proteína a 4 nM cuando se usa WT EZH2 o 6 nM cuando se usa Y641N mutante EZH2, SAM 1,5 µM, oligonucleosomas 25 µg/ml, rH1 50 nM en un volumen de reacción de 50 µl.
- 30 2. Agregar 1 µl de compuesto diluido a la placa de ensayo (placas de polipropileno con fondo en V de 96 pocillos) o 1 µl de DMSO para los pocillos de control.
3. Agregar 30 µl de nucleosomas a la placa de ensayo
4. Agregar 14 µl de complejo de proteína PRC2 4 mutante WT o Y641N a la placa de ensayo
5. Agregar 5 µl de 3H SAM para comenzar la reacción.
- 35 6. Detener la reacción después de 60 minutos con la adición de 100 µl de TCA al 20 %.
7. Transferir 150 µl de reacción inactivada a una placa de filtro preparada (Millipore # MSIPN4B10)
8. Aplicar vacío a la placa de filtro para filtrar la mezcla de reacción a través de la membrana.
9. Lavar la placa de filtración con 5x200 µl de PBS, secar y secar en un horno durante 30 minutos
- 40 10. Agregar 50 µl de fluido de centelleo microscint-20 (Perkin Elmer) a cada pocillo, epearar 30 minutos y contar con un contador de centelleo líquido.
11. Algunos compuestos fueron probados bajo condiciones SAM altas. En este caso, el ensayo es como se describió anteriormente, excepto que la reacción contiene 15 uM de SAM. Se agrega SAM al ensayo como una solución madre de 3,3x con un total de 14,5 uCi/pocillo.

D. análisis de datos

1. Los valores de IC_{50} se determinaron ajustando los datos a una ecuación de IC_{50} de 4 parámetros utilizando un software patentado de ajuste de curvas.

2. Para los compuestos probados en condiciones SAM altas, los valores de K_i^{app} se obtuvieron ajustando la curva de respuesta a la dosis a un modelo de inhibición competitiva utilizando un software patentado de ajuste de curvas.

5

Preparación de oligonucleosomas HeLa:

Reactivos

Pella celular: 15L HeLa S3 (Accelgen) + 6L HeLa S3 (en casa)

10 Mnasa (Worthington Bioquímicos)

Equipo

Rotor SW-28

Dounce Homogenizer/B Maja

15 **Tampones**

Lisis: Hepes 20 mM pH 7,5, sacarosa 0,25 M, $MgCl_2$ 3 mM, Nonidet P-40 al 0,5 %, TCEP 0,5 mM, 1 comprimido de Roche proteasa

B: Hepes 20 mM pH 7,5, $MgCl_2$ 3 mM, EDTA 0,5 mM, TCEP 0,5 mM, 1 comprimido de Roche proteasa

20 MSB: Hepes 20 mM pH 7,5, NaCl 0,4 M, EDTA 1 mM, glicerol al 5 % v/v, TCEP 0,5 mM, PMSF 2 mM

LSB: Hepes 20 mM, pH 7,5, NaCl 0,1 M, EDTA 1 mM, TCEP 0,5 mM, PMSF 0,2 mM

NG: Hepes 20 mM, pH 7,5, EDTA 1 mM, NaCl 0,4 m, PMSF 0,2 mM, TCEP 0,5 mM

Almacenamiento: 20 mM Hepes pH 7,5, EDTA 1 mM, glicerol al 10 %, PMSF 0,2 mM, TCEP 0,5 mM

Protocolo

25

A. Núcleos

1. Resuspender ~ 10L de pellas en 2x40 ml de lisis usando un homogeneizador Dounce

2. Rotación 3000xg 15'

3. Repetir 2 veces más

30 4. Resuspender pellas en 2x40 ml B

5. Rotación 3000xg 15'

B. Resuspensión de los núcleos.

1. Resuspender las pellas en 2x40 ml MSB. Rotación 5000xg 20'

2. Resuspender las pellas en 2x15 ml HSB

35 3. Agrupar y homogeneizar 40 trazos para cortar el ADN.

4. Pella 10000xg 20'

5. Dializar O/N a 4 °C en LSB, excepto el lote A que dializó LSB a 50 mM NaCl durante 3 horas

C. Digestión Mnasa

Prueba de digestión Mnasa (200ul)

1. Calentar hasta 37 °C durante 5'
 2. Agregar CaCl₂ a 3 mM y agregar 10U de Mnasa
 3. 37 °C 30' tomando una muestra de 25 µl cada 5'
 - 5 4. Procesar la reacción con 1 µl de 0,5 M EDTA, 40 µl de H₂O, 15 µl de SDS al 10 %, 10 µl de 5 M de NaCl y 100 µl de vórtice de fenol-cloroformo después de cada adición
 5. Rotación 5' 13k
 6. Ejecutar 5 µl de fase acuosa en gel de agarosa al 1 %.
 7. Tomar el tiempo que produce ~ fragmentos de k2kb
 - 10 8. Seleccionar 15' para A y B y 20' para C y D para aumentar la escala
- Añadir NaCl a 0,6M

D. Gradiente de sacarosa 1

1. Se vertió un gradiente de 6 x 34 ml de 5 a 35 % de sacarosa en NG utilizando un purificador AKTA en tubos de polialalómero de 38,5 ml
- 15 2. llevar ~4,0ml a la parte superior del compendio MN1
3. Rotación 26k 16hr 4 °C
4. Tomar fracciones de 2 ml de la parte superior.
5. Ejecutar en gel de página
6. Fracciones de diálisis 7-14 0/N 4 °C en 4l LSB excepto el Lote D que tenía 2x 2hr
- 20 7. Repetir 3X

E. Final

1. Reunir todo y concentrar en Amicon (algo turbio)
2. Agregar 10 % de glicerol
3. Hilado 5K 15'
- 25 4. 1,8 mg/ml a 80 ml para un total de 144 mg

Actividad biológica

La actividad biológica de los ejemplos seleccionados en el ensayo de nucleosomas EZH2 se proporciona en las Tablas 3. Los datos se presentan como valor IC₅₀ de WT y Mutante Y641N EZH2 (µM) o K_i^{app} (µM) como se indica.

Tabla 2.

| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC ₅₀ (µM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (µM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC ₅₀ (µM) |
|---------|---|---|--|
| 1 | 0,001 | | 0,003 |
| 2 | 0,002 | | 0,004 |
| 3 | 0,066 | | 0,302 |
| 4 | 0,316 | | 1,954 |
| 5 | | 0,033 | 0,189 |
| 6 | | 0,019 | 0,136 |
| 7 | | 0,171 | 1,617 |

ES 2 721 031 T3

| | | | |
|-----------|-------|-------|-------|
| 8 | | 0,652 | 5,016 |
| 9 | | 0,005 | 0,035 |
| 10 | 0,326 | | 1,980 |

ES 2 721 031 T3

(continuación)

| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC₅₀ (µM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (µM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC₅₀ (µM) |
|----------------|---|--|--|
| 11 | 0,038 | | 0,174 |
| 12 | | 0,004 | 0,016 |
| 13 | | 0,003 | 0,018 |
| 14 | 0,008 | | 0,040 |
| 15 | | 0,003 | 0,019 |
| 16 | | 0,004 | 0,040 |
| 17 | 0,035 | | 0,125 |
| 18 | 0,126 | 0,115 | 0,995 |
| 19 | 0,013 | 0,010 | 0,132 |
| 20 | 0,011 | | 0,053 |
| 21 | 0,015 | | 0,109 |
| 22 | 7,817 | | 95,165 |
| 23 | 0,009 | | 0,067 |
| 24 | 0,004 | | 0,008 |
| 25 | 0,084 | | 0,693 |
| 26 | 0,027 | | 0,057 |
| 27 | 0,037 | | 0,300 |
| 28 | 0,126 | | 1,894 |
| 29 | 0,017 | | 0,107 |
| 30 | 0,004 | | 0,020 |
| 31 | 0,004 | | 0,006 |
| 32 | 0,093 | | 1,133 |
| 33 | 0,012 | | 0,070 |
| 35 | 0,002 | 0,000 | 0,002 |
| 36 | 0,105 | 0,136 | 0,443 |
| 37 | 0,001 | | 0,002 |
| 38 | 0,378 | | 0,740 |
| 39 | 0,040 | | 0,242 |
| 40 | 0,006 | | 0,024 |
| 41 | 0,012 | | 0,082 |
| 42 | 0,012 | | 0,102 |
| 43 | | 0,039 | 0,348 |
| 44 | | 0,022 | 0,144 |
| 45 | | 0,103 | 0,345 |
| 46 | | 0,121 | 0,423 |
| 47 | | 0,138 | 0,847 |
| 48 | | 0,008 | 0,050 |

ES 2 721 031 T3

(continuación)

| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC₅₀ (µM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (µM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC₅₀ (µM) |
|----------------|---|--|--|
| 49 | | 0,215 | 0,996 |
| 50 | | 0,077 | 0,129 |
| 51 | | 0,000 | 0,002 |
| 52 | | 0,298 | 1,038 |
| 53 | | 0,001 | 0,017 |
| 54 | | 0,004 | 0,012 |
| 55 | | 0,162 | 0,843 |
| 56 | | 0,000 | 0,004 |
| 57 | | 0,406 | 1,352 |
| 58 | | 0,057 | 0,513 |
| 59 | | 0,025 | 0,155 |
| 60 | | 0,031 | 0,180 |
| 61 | | 0,031 | 0,127 |
| 62 | | 0,035 | 0,262 |
| 63 | | 0,528 | 4,104 |
| 64 | | 0,007 | 0,043 |
| 65 | | 0,006 | 0,047 |
| 66 | | 0,009 | 0,081 |
| 67 | | 1,599 | 19,543 |
| 68 | | 0,007 | 0,074 |
| 69 | | 0,417 | 4,308 |
| 70 | | 0,000 | 0,006 |
| 71 | | 0,000 | 0,003 |
| 72 | | 0,041 | 0,128 |
| 73 | | 0,000 | 0,002 |
| 74 | | 0,005 | 0,051 |
| 75 | | 0,002 | 0,020 |
| 76 | | 0,005 | 0,043 |
| 77 | | 0,022 | 0,132 |
| 78 | | 0,004 | 0,040 |
| 79 | | 0,017 | 0,133 |
| 80 | | 0,001 | 0,007 |
| 81 | | 0,0002 | 0,003 |
| 82 | | 0,006 | 0,131 |
| 83 | | 0,0004 | 0,004 |
| 84 | | 0,0002 | 0,002 |
| 85 | | 0,052 | 0,238 |

ES 2 721 031 T3

(continuación)

| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC₅₀ (μM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (μM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC₅₀ (μM) |
|----------------|---|--|--|
| 86 | | 0,061 | 0,637 |
| 87 | | 0,00001 | 0,002 |
| 88 | | 0,028 | 0,122 |
| 89 | | 0,008 | 0,088 |
| 90 | | 0,459 | 5,634 |
| 91 | | 0,001 | 0,023 |
| 92 | | 0,001 | 0,009 |
| 93 | | 0,159 | 1,332 |
| 94 | | 0,323 | 4,870 |
| 95 | | 0,001 | 0,012 |
| 96 | | 0,204 | 2,99 |
| 97 | | 0,003 | 0,027 |
| 98 | | 1,22 | 8,72 |
| 99 | | 0,003 | 0,017 |
| 100 | | 0,309 | 3,73 |
| 101 | | 0,0003 | 0,007 |
| 102 | | 0,018 | 0,178 |
| 103 | | 0,052 | 0,320 |
| 104 | | 0,673 | 7,77 |
| 105 | | 0,0008 | 0,013 |
| 106 | | 0,0006 | 0,008 |
| 107 | | 0,0019 | 0,018 |
| 108 | | 0,0017 | 0,016 |
| 109 | | 0,086 | 0,911 |
| 110 | | 0,00004 | 0,002 |
| 111 | | 0,00002 | 0,001 |
| 112 | | 0,021 | 0,125 |
| 113 | | 0,0008 | 0,005 |
| 114 | | 0,016 | 0,152 |
| 115 | | 0,0003 | 0,005 |
| 116 | | 0,071 | 0,340 |
| 117 | | 0,0004 | 0,005 |
| 118 | | 0,0001 | 0,003 |
| 119 | | 0,015 | 0,100 |
| 120 | | 0,002 | 0,014 |
| 121 | | 0,029 | 0,255 |
| 122 | | 0,073 | 0,236 |

ES 2 721 031 T3

(continuación)

| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC ₅₀ (μM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (μM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC ₅₀ (μM) |
|---------|---|---|--|
| 123 | | 0,0002 | 0,005 |
| 124 | | 0,058 | 0,892 |
| 125 | | 0,0009 | 0,008 |
| 126 | | 0,056 | 0,165 |
| 127 | | 0,0002 | 0,0022 |
| 128 | | 0,184 | 1,167 |
| 129 | | 0,0008 | 0,008 |
| 130 | | 0,220 | 1,99 |
| 131 | | 0,0007 | 0,005 |
| 132 | | 0,001 | 0,013 |
| 133 | | 0,837 | 8,635 |
| 134 | | 0,131 | 1,926 |
| 135 | | 0,002 | 0,014 |
| 136 | | 0,0001 | 0,003 |
| 137 | | 0,133 | 1,166 |
| 138 | | 0,046 | 0,249 |
| 139 | | 0,0005 | 0,0085 |
| 140 | | 0,103 | 1,17 |
| 141 | | 0,002 | 0,016 |
| 142 | | 0,008 | 0,109 |
| 143 | | 0,276 | 1,77 |
| 144 | | 0,0002 | 0,005 |
| 145 | | 0,070 | 0,272 |
| 146 | | 0,0001 | 0,0035 |
| 147 | | 0,128 | 0,543 |
| 148 | | 0,056 | 0,439 |
| 149 | | 0,539 | 2,267 |
| 150 | | 0,0001 | 0,003 |
| 151 | | 0,0008 | 0,009 |
| 152 | | 0,0003 | 0,004 |
| 153 | | 0,416 | 3,10 |
| 154 | | 0,0446 | 0,553 |
| 155 | | 0,0013 | 0,027 |
| 156 | | 0,375 | 1,711 |
| 157 | | 0,0006 | 0,009 |
| 158 | | 0,578 | 5,13 |
| 159 | | 0,0016 | 0,017 |

ES 2 721 031 T3

(continuación)

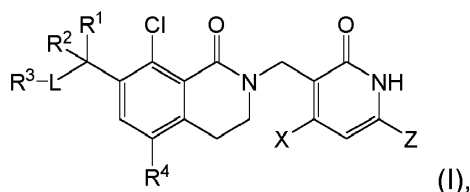
| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC₅₀ (μM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (μM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC₅₀ (μM) |
|----------------|---|--|--|
| 160 | | 0,021 | 0,086 |
| 161 | | 0,0004 | 0,004 |
| 162 | | 0,148 | 2,971 |
| 163 | | 0,0004 | 0,004 |
| 164 | | 0,200 | 1,971 |
| 165 | | 0,0003 | 0,005 |
| 166 | | 0,0002 | 0,002 |
| 167 | | 0,062 | 0,850 |
| 168 | | 0,0007 | 0,008 |
| 169 | | 0,0151 | 0,070 |
| 170 | | 0,0008 | 0,014 |
| 171 | | 0,328 | 2,63 |
| 172 | | 0,0008 | 0,012 |
| 173 | | 0,016 | 0,206 |
| 174 | | 0,0006 | 0,013 |
| 175 | | 0,085 | 1,00 |
| 176 | | 0,0003 | 0,005 |
| 177 | | 0,049 | 0,282 |
| 178 | | 0,003 | 0,020 |
| 179 | | 0,001 | 0,009 |
| 180 | | 0,390 | 2,16 |
| 181 | | 0,001 | 0,041 |
| 182 | | 2,23 | 9,15 |
| 183 | | 0,056 | 0,517 |
| 184 | | 0,0006 | 0,005 |
| 185 | | 0,001 | 0,012 |
| 186 | | 0,014 | 0,240 |
| 187 | | 0,001 | 0,010 |
| 188 | | 0,014 | 0,151 |
| 189 | | 0,0007 | 0,006 |
| 190 | | 0,016 | 0,100 |
| 191 | | 0,0003 | 0,005 |
| 192 | | 0,117 | 0,605 |
| 193 | | 0,001 | 0,010 |
| 194 | | 0,044 | 0,309 |
| 195 | | 0,046 | 0,216 |
| 196 | | 0,0002 | 0,003 |

(continuación)

| Ej. No. | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 IC₅₀ (μM) | Ensayo de nucleosomas WT EZH2 (10X SAM) Ki (μM) | Ensayo de nucleosomas EZH2 Mutante Y641N IC₅₀ (μM) |
|----------------|---|--|--|
| 197 | | 0,033 | 0,062 |
| 198 | | 0,00001 | 0,001 |
| 199 | | 0,003 | 0,037 |
| 200 | | 0,0001 | 0,002 |
| 201 | | 0,007 | 0,037 |
| 202 | | 0,016 | 0,207 |
| 203 | | 0,055 | 0,204 |
| 204 | | 0,002 | 0,062 |
| 205 | | 0,0007 | 0,008 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en F, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, C(O)R⁵, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

10 R² es H, F o alquilo C₁-C₄;

L es un enlace o un alquileo C₁-C₄;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno de dichos alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶, y cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R⁴ es H, halo o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

R⁵ es alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

cada R⁶ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄;

20 cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, o C(O)R¹³;

R⁸ es alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

R⁹ es H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

R¹⁰ y R¹¹ son independientemente H o alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁴;

25 R¹² se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros y heteroarilo de 5-12 miembros, en la que cada uno de dichos cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-12 miembros o heteroarilo de 5-12 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

30 cada R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en la que R² es H.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 1 o 2, en la que R⁴ es Cl, F, Br o CH₃.

4. El compuesto o sal de la reivindicación 1, 2 o 3, en la que X es CH₃, OCH₃ o OCHF₂ y Z es CH₃.

35 5. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 4, en la que R¹ es alcoxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

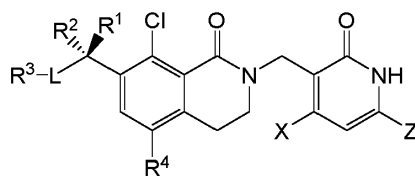
6. El compuesto o sal de la reivindicación 5 en la que dicho alcoxi C₁-C₄ es OCH₃.

7. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 4, en la que R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

8. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 7, en la que L es un enlace y R³ es heterociclilo de 3-12 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

9. El compuesto o sal de la reivindicación 8, en la que dicho heterociclilo de 3 a 12 miembros se selecciona del grupo que consiste en oxetaniolo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

10. Un compuesto de Fórmula (I-A):



(I-A)

de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es alcoxi C₁-C₄;

R² es H;

L es un enlace;

R³ es heterociclilo de 3 a 12 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más R⁷;

R⁴ es H o Cl;

cada R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₄, OH, F, CN, alcoxi C₁-C₄, =O, o C(O)R¹³;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₄, en la que cada alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con uno o más R¹⁵;

cada R¹⁵ es independientemente OH, F, CN o alcoxi C₁-C₄; y

X y Z son independientemente alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o fluoroalcoxi C₁-C₄.

11. El compuesto o sal de la reivindicación 10, en la que R³ es heterociclilo de 3 a 12 miembros seleccionado del grupo que consiste en oxetaniolo, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiraniolo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R⁷.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 5,8-dicloro-2-[(4-metoxi-6-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)metil]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-il)metil]-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anormal en un sujeto.

18. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el crecimiento celular anormal es cáncer.

19. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en linfoma folicular, linfoma difuso de células B grandes, tumor cerebral, tumor de mama, tumor cervical, tumor colorrectal, tumor endometrial, tumor esofágico,

tumor gástrico/estomacal, tumor de cabeza y cuello, tumor hepatocelular, tumor laríngeo, tumor de pulmón, tumor oral, tumor de ovario, tumor de próstata, tumor testicular y carcinomas y sarcomas de tiroides.

20. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que el sujeto es un ser humano.

5 21. Una combinación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más agentes anticancerígenos adicionales.

22. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por EZH2 en un sujeto.

23. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

