

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 013 815**

51 Int. Cl.:

C07D 217/06 (2006.01) **A61K 31/4375** (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01) **A61K 31/4725** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) **C07D 217/14** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 217/16** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2020** **PCT/US2020/020150**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2020** **WO20176757**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2020** **E 20712811 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 3931183**

54 Título: **Compuestos con actividad inductora de ferroptosis y métodos de uso**

30 Prioridad:

27.02.2019 US 201916287805
27.02.2019 WO PCT/US2019/019854
28.08.2019 US 201962893092 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.04.2025

73 Titular/es:

FERRO THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
421 Kipling Street
Palo Alto, CA 94301, US

72 Inventor/es:

JIANG, CHUN;
PANDEY, ANJALI;
CHEN, RUIHONG;
KALITA, BISWAJIT y
DUR AISWAMY, ATHISAYAMANI, JEYARAJ

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 013 815 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 con actividad inductora de ferroptosis y métodos de uso

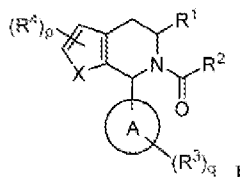
5 Antecedentes

La glutatión peroxidasa 4 (GPX4) puede reducir directamente el hidroperóxido de fosfolípidos. El agotamiento de GPX4 induce la muerte celular dependiente de la peroxidación lipídica. Las células cancerosas inducidas por fármacos, resistentes a la terapia tienen una mayor dependencia de la actividad peroxidasa lipídica de la GPX4 para impedir someterse a la muerte celular ferroptótica. Los estudios han demostrado que los antioxidantes lipofílicos, tal como la Ferrostatina, pueden rescatar a las células de la ferroptosis inducida por la inhibición de GPX4. Por ejemplo, las células inactivadas por GPX4 en estado mesenquimatoso pueden sobrevivir en presencia de Ferrostatina, sin embargo, cuando se interrumpe el suministro de Ferrostatina, estas células sufren ferroptosis (véase, p. ej., Viswanathan *et al.*, Nature 547:453-7, 2017). También se ha determinado experimentalmente que GPX4i puede rescatarse bloqueando otros componentes de las vías de la ferroptosis, tales como los captadores de ROS lipídicos (Ferrostatina, Liproxstatina), inhibidores de la lipoxigenasa, quelantes del hierro e inhibidores de la caspasa, que un inhibidor apoptótico no rescata. Estos hallazgos son indicativos de muerte celular oxidativa no apoptótica, dependiente del hierro (es decir, ferroptosis). En consecuencia, un inhibidor de GPX4 puede ser útil para inducir la muerte ferroptótica de las células cancerosas y tratar de este modo el cáncer.

El documento WO 2017/120445 divulga compuestos y composiciones para aumentar la infiltración de microambientes de células tumorales por células inmunitarias; y el uso de tales compuestos y composiciones para potenciar la respuesta inmunitaria de un sujeto contra el tumor.

25 Sumario

En el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula I:



o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3;

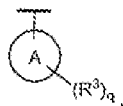
R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;

R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alquenilo C₂-C₃, -haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el alquilhalo C₁-C₂ y el -alquenalhalo C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquinilo C₂ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;

cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁹N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -

- 5 $S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{15})_3$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;
- 10 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, $-CN$, $-OH$, $-OR^8$, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{15})_3$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)N(R^7)_2$, $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;
- 15 cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- 20 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;
- 25 cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo;
- R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- 30 cada R¹⁰ es independientemente halo, $-CN$, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;
- 35 cada R¹¹ es independientemente halo, $-CN$, $-OR^{12}$, $-NO_2$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-S(O)N(R^{12})_2$, $-S(O)_2N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)R^{12}$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)OR^{12}$, $-OC(O)N(R^{12})_2$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
- 40 cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;
- 45 cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y
- 50 cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆ y -alquenilheteroarilo C₂-C₆; siempre que se cumpla al menos una de las siguientes:
- 1) R¹ es distinto de $-C(O)OCH_3$;
 - 2) R² es -alquinilo C₂ opcionalmente sustituido con un $-CH_3$; o
 - 3) cuando R¹ es $-C(O)OCH_3$ y R² es $-CH_2Cl$, entonces el resto

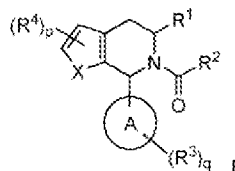


- 55 es distinto de 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-nitrofenilo, 4-bromofenilo, ciclohexilo, furilo o 4-metoxifenilo.

Los compuestos, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, pueden presentar actividad inhibidora de GPX4, y pueden presentar estabilidad alterada o mejorada (p. ej., estabilidad metabólica) y/o actividad mejorada u otras características en comparación con otros inhibidores de GPX4. Los compuestos descritos en el presente documento, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas

que comprenden los mismos, pueden ser selectivos para la GPX4 frente a otras GPX. Los compuestos pueden usarse en un método de inhibición de GPX4 en una célula, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, para inhibir la GPX4 en la célula. La célula puede ser una célula cancerosa.

También se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto que tiene cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, en donde dicho compuesto es un compuesto como se define en el presente documento o un compuesto de Fórmula I:



o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;

R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alquenilo C₂-C₃, -haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el alquilhalo C₁-C₂ y el -alquenilhalo C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquinilo C₂ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;

cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o alquenilheteroarilo -C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R¹⁰ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

cada R¹¹ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alquilarilo C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆ y -alquilheteroarilo C₂-C₆.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el compuesto 40 probado en el análisis de transferencia Western basado en células de GPX4. La Figura 2 muestra los datos de Kinact/Ki para los compuestos como se describe en el presente documento.

Descripción detallada

Como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "una proteína" incluye más de una proteína, y la referencia a "un compuesto" se refiere a más de un compuesto.

También, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. De manera similar, "comprenden", "comprende", "que comprende", "incluyen", "incluye", y "que incluye" son intercambiables y no están previstos como limitativos.

Debe entenderse además que cuando en las descripciones de diversas realizaciones se utiliza la expresión "que comprende", los expertos en la materia entenderían que en algunos casos concretos, una realización puede describirse, como alternativa, usando la expresión "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior, incluyendo los dibujos, y la siguiente descripción detallada son meramente ilustrativos y explicativos y no limitan la presente divulgación. Los títulos de sección usados en el presente documento son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes de la materia objeto descrita.

1. Definiciones

En referencia a la presente divulgación, los términos técnicos y científicos usados en las descripciones del presente documento tendrán los significados comúnmente entendidos por un experto habitual en la materia, a menos que se defina específicamente de otro modo. En consecuencia, los siguientes términos pretenden tener los significados según se describe a continuación.

"Ferroptosis" se refiere a una forma de muerte celular entendida en la técnica como la que implica la generación de especies reactivas de oxígeno mediada por hierro, y caracterizada por, en parte, peroxidación lipídica.

"Inductor de ferroptosis" o "activador de ferroptosis" se refiere a un agente que induce, promueve o activa la ferroptosis.

"Inhibidor de la GPX4" se refiere a cualquier agente que inhiba la actividad de la enzima glutatión peroxidasa 4 (GPX4).

Un inhibidor de la GPX4 puede ser directo o indirecto. La GPX4 es una hidroperoxidasa fosfolipídica que cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y los peróxidos orgánicos, de este modo protege a las células contra la peroxidación lipídica de las membranas, o el estrés oxidativo. La GPX4 tiene una selenocisteína en el sitio activo que se oxida a un ácido selenénico por el peróxido para dar lugar a un lípido-alcohol. El glutatión reduce el ácido selénico (-SeOH) a selenol (-SeH). Si se interrumpe este ciclo catalítico, la muerte celular se produce a través de un proceso intracelular mediado por hierro conocido como ferroptosis.

"Sujeto", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un mamífero, por ejemplo, un perro, un gato, un caballo o un conejo. El sujeto puede ser un primate no humano, por ejemplo, un mono, chimpancé o gorila. El sujeto puede ser un ser humano, a veces en el presente documento se hace referencia a un paciente.

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, trastorno o síndrome, como se usa en el presente documento, incluye (i) prevenir que la enfermedad, trastorno o síndrome ocurra en un sujeto, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o síndrome no se desarrolle en un animal que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o síndrome, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, trastorno o síndrome; (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, detener su desarrollo; y (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o síndrome, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno o síndrome. Como se conoce en la técnica, los ajustes para la administración sistémica frente a la localizada, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, puede ser necesaria la interacción entre el fármaco y la gravedad de la afección, y un experto habitual en la materia podrá determinarla mediante experimentación rutinaria, en particular a la vista de las orientaciones proporcionadas en la presente divulgación.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad que, cuando se administra a un animal (p. ej., humano) para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección. El tratamiento puede proporcionar un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas o la ralentización de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad o afección como se describe en el presente documento.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (C_1-C_{20} o C_{1-20}), 1 a 12 átomos de carbono (C_1-C_{12} o C_{1-12}), o 1 a 8 átomos de carbono (C_1-C_8 o C_{1-8}). Los alquilos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, y s-pentilo, y similares.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (C_2-C_{20} o C_{2-20}), 2 a 12 átomos de carbono (C_2-C_{12} o C_{2-12}), o 2 a 8 átomos de carbono (C_2-C_8 o C_{2-8}), que tiene al menos un doble enlace. Los "alqueniilos" de ejemplo incluyen, pero sin limitación, vinilo, etenilo, alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo, y similares.

"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 12 átomos de carbono (C_2-C_{12} o C_{2-12}), 2 a 8 átomos de carbono (C_2-C_8 o C_{2-8}), que contiene al menos un triple enlace. El "alquino" de ejemplo incluye etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo, y similares.

"Alquileno", "alquenileno" y "alquinileno" se refieren a un radical hidrocarburo divalente de cadena recta o ramificada del correspondiente alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente. "Alquilo", "alquenilo", y "alquinilo" puede representar el correspondiente "alquileno", "alquenileno" y "alquinileno", tal como, a modo de ejemplo y no de limitación, cicloalquilalquil-, heterocicloalquilalquil-, arilalquil-, heteroarilalquil-, cicloalquilalquenil-, heterocicloalquilalquenil-, arilalquenil-, heteroarilalquenil-, cicloalquilalquinil-, heterocicloalquilalquinil-, arilalquinil-, heteroarilalquinil- y similares, en donde el cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, como sustituyente a través del correspondiente alquileno, alquenileno o alquinileno.

"Inferior" en referencia a los sustituyentes se refiere a un grupo que tiene entre uno y seis átomos de carbono.

"Alquilhalo" o "haloalquilo" se refieren a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (C_1-C_{20} o C_{1-20}), 1 a 12 átomos de carbono (C_1-C_{12} o C_{1-12}), o 1 a 8 átomos de carbono (C_1-C_8 o C_{1-8}) en donde uno o más (p. ej., uno a tres, o uno) átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno (p. ej., Cl, F, etc.). El término "alquilhalo" puede referirse a un grupo alquilo como se define en el presente documento, en donde un átomo de hidrógeno se sustituye por un halógeno (p. ej., Cl, F, etc.). El término "alquilhalo" puede referirse a un cloruro de alquilo.

"Alquenilhalo" o "haloalquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 2 a 20 átomos de carbono (C_2-C_{20} o C_{2-20}), 2 a 12 átomos de carbono (C_2-C_{12} o C_{2-12}), o 2 a 8 átomos de carbono (C_2-C_8 o C_{2-8}), que tiene al menos un doble enlace, en donde uno o más (p. ej., uno a tres, o uno) átomos de hidrógeno se sustituyen por un halógeno (p. ej., Cl, F, etc.). El término "alquenilhalo" se refiere a un grupo alquenilo como se define en el presente documento, en donde un átomo de hidrógeno se sustituye por un halógeno (p. ej., Cl, F, etc.). El término "alquenilhalo" puede referirse a un cloruro de alquenilo.

"Heteroalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena recta o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono (C_1 - C_{20} o C_{1-20}), 1 a 12 átomos de carbono (C_1 - C_{12} o C_{1-12}), o 1 a 8 átomos de carbono (C_1 - C_8 o C_{1-8}), en donde 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo. Los heteroátomos y/o grupos heteroatómicos que pueden sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -NR⁴⁰-, -PH-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR⁴⁰-, -S(O)₂NR⁴⁰- y similares, incluyendo combinaciones de los mismos, en donde cada R⁴⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

"Cicloalquilo" se refiere a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste en átomos de carbono, cualquier anillo de los cuales puede estar saturado. "Cicloalqueno" se refiere a cualquier sistema monocíclico o policíclico estable que consiste en átomos de carbono, con al menos un anillo del mismo parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, cicloalquilo y tricicloalquilo (p. ej., adamantilo).

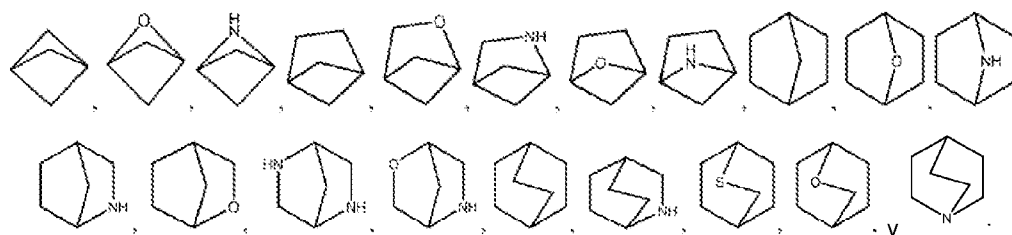
"Heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático de 4 a 14 miembros, monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico), en donde 1 a 3 átomos de carbono están sustituidos por un heteroátomo. Los heteroátomos y/o grupos heteroatómicos que pueden sustituir a los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -S-O-, -NR⁴⁰-, -PH-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR⁴⁰-, -S(O)₂NR⁴⁰- y similares, incluyendo combinaciones de los mismos, donde cada R⁴⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo inferior. Algunos ejemplos incluyen tiazolidinilo, tiadiazolilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropirranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopirranilo y similares. El "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" puede ser un anillo monocíclico de 4 a 7 miembros sustituido o sin sustituir, en donde 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por un heteroátomo como se ha descrito anteriormente.

El "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" puede ser un anillo monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico) de 4 a 10, 4 a 9, 5 a 9, 5 a 7 o 5 a 6 miembros, en donde 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por un heteroátomo como se ha descrito anteriormente. Cuando el "heterocicloalquilo" o el "heterociclilo" es un anillo bicíclico sustituido o sin sustituir, un anillo puede ser aromático, siempre que al menos un anillo no sea aromático, independientemente del punto de unión al resto de la molécula (p. ej., indolinilo, isoindolinilo, y similares).

"Ariilo" se refiere a un anillo monocarbocíclico o bicarbocíclico de 6 a 14 miembros, en donde el anillo monocíclico es aromático y al menos uno de los anillos en el anillo bicíclico es aromático. Salvo que se indique lo contrario, la valencia del grupo puede estar situada en cualquier átomo de cualquier anillo dentro del radical, cuando las reglas de valencia lo permitan. Los ejemplos de grupos "ariilo" incluyen fenilo, naftilo, indenilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo y similares.

"Heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos y policíclicos (es decir, bicíclicos), donde al menos un átomo de carbono de uno o los dos anillos está reemplazado por un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o los dos anillos están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos de 5 a 6 miembros o bicíclicos de 7 a 11 miembros. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, benzimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinolilo y similares.

"Bicíclico con puente" se refiere a cualquier sistema de anillos bicíclicos, es decir, carbocíclicos o heterocíclicos, saturados o parcialmente insaturados, que tiene al menos un puente. Según la definición de la IUPAC, un "puente" es una cadena no ramificada de átomos o un átomo o un enlace de valencia que conecta dos cabezas de puente, donde una "cabeza de puente" es cualquier átomo esquelético del sistema de anillos que esté unido a tres o más átomos esqueléticos (excluyendo el hidrógeno). Un grupo bicíclico con puente puede tener 5-12 miembros en el anillo y 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Tales grupos bicíclicos con puente incluyen los grupos que se exponen a continuación, en donde cada grupo está unido al resto de la molécula en cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible. Los ejemplos de bicíclicos con puente incluyen, pero no se limitan a:



"Anillo fusionado" se refiere a un sistema de anillos con dos o más anillos que tiene al menos un enlace y dos átomos

en común. Un "arilo fusionado" y un "heteroarilo fusionado" se refieren a los sistemas de anillos que tienen al menos un arilo y un heteroarilo, respectivamente, que comparten al menos un enlace y dos átomos en común con otro anillo.

"Halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Acilo" se refiere a $-C(O)R^{43}$, donde R^{43} es hidrógeno, o un alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Alquiloxi" o "alcoxi" se refiere a $-OR^{44}$, en donde R^{44} es un alquilo opcionalmente sustituido.

"Arliloxi" se refiere a $-OR^{45}$, en donde R^{45} es un arilo opcionalmente sustituido.

"Carboxi" se refiere a $-COO^-$ o $COOM$, en donde M es H o un contraión (p. ej., un catión, tal como Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , etc.).

"Carbamilo" se refiere a $-C(O)NR^{46}R^{46}$, en donde cada R^{46} se selecciona independientemente entre H o un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

"Éster" se refiere a un grupo tal como $-C(=O)OR^{47}$, ilustrado alternativamente como $-C(O)OR^{47}$, en donde R^{47} se selecciona de un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

"Éter" se refiere al grupo $-alquil-O-alquilo$, donde el término alquilo es como se define en el presente documento.

"Sulfanilo" se refiere a $-SR^{48}$, en donde R^{48} se selecciona de un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, $-SR^{48}$, en donde R^{48} es un alquilo es un alquilsulfanilo.

"Sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2-$, que puede tener varios sustituyentes para formar diferentes grupos sulfonilo, incluyendo los ácidos sulfónicos, sulfonamidas, ésteres sulfonados y sulfonas. Por ejemplo, $-S(O)_2R^{49}$, en donde R^{49} es un alquilo se refiere a un alquilsulfonilo. En $-S(O)_2R^{49}$, R^{49} puede seleccionarse de un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

"Sulfinilo" se refiere a $-S(O)-$, que puede tener varios sustituyentes para formar diferentes grupos sulfinilo, incluyendo los ácidos sulfinicos, sulfinamidas y ésteres de sulfinilo. Por ejemplo, $-S(O)R^{50}$, en donde R^{50} es un alquilo se refiere a un alquilsulfinilo. En $-S(O)R^{50}$, R^{50} puede seleccionarse de un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

"Sililo" se refiere a Si, que puede tener varios sustituyentes, por ejemplo, $-SiR^{51}R^{51}R^{51}$, donde cada R^{51} se selecciona independientemente entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo. Como se define en el presente documento, cualquier grupo heterocicloalquilo o heteroarilo presente en un grupo sililo tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S.

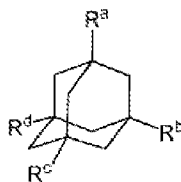
"Amino" o "amina" se refiere al grupo $-NR^{52}R^{52}$ o $-N^+R^{52}R^{52}R^{52}$, en donde cada R^{52} se selecciona independientemente entre hidrógeno y un alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquiloxi, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilo, $-C(O)O-$, alquilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo opcionalmente sustituido, y similares. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, dietilamino, trimetilamonio, trietilamonio, metilsulfonilamino, furanil-oxisulfamino, y similares.

"Amida" se refiere a un grupo tal como $-C(=O)NR^{53}R^{53}$, en donde cada R^{53} se selecciona independientemente entre H y un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

"Carbamato" se refiere a un grupo tal como $-O-C(=O)NR^{53}R^{53}$ o $-NR^{53}-C(=O)OR^{53}$, en donde cada R^{53} se selecciona independientemente entre H y un alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

"Sulfonamida" se refiere a $-S(O)_2NR^{54}R^{54}$, en donde cada R^{54} se selecciona independientemente entre H y un alquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclo, alqueno, alquino, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno- $C(O)-OR^{55}$, o alquino- $O-C(O)-OR^{55}$ opcionalmente sustituido, donde R^{55} se selecciona entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, alqueno, alquino, arilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilalquilo, amino y sulfinilo.

"Adamantilo" se refiere al triciclo[3.3.1.^{1,3,7}]decanilo, donde la unión puede ser a través de un sitio de carbono de 3 coordenadas o un sitio de carbono de 2 coordenadas (es decir, 1-adamantilo o 2-adamantilo). "Adamantilo" puede referirse a un compuesto de fórmula estructural:



donde pueden estar presentes sustituciones opcionales en uno o más de R^a , R^b , R^c y R^d . El adamantilo incluye el adamantilo sustituido, p. ej., 1- o 2-adamantilo, sustituido con uno o más sustituyentes, incluyendo alquilo, halo, -OH, -NH₂ y alcoxi. Los ejemplos de derivados incluyen el metiladamantano, haloadamantano, hidroxiamantano y aminoadamantano (p. ej., amantadina).

"Grupo protector de N" como se utiliza en el presente documento se refiere a aquellos grupos previstos para proteger un átomo de nitrógeno contra reacciones no deseables durante procedimientos sintéticos. Los ejemplos de grupos protectores de N incluyen, pero sin limitación, grupos acilo tales como acetilo y t-butilacetilo, pivalóilo, grupos alcoxicarbonilo tales como metiloxicarbonilo y t-butiloxicarbonilo (Boc), grupos ariloxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y grupos aroilo tales como benzoílo. Los grupos protectores de N se describen en Greene titulada *Protective Groups in Organic Synthesis*, 5.^a edición, P. G. M. Wuts, ed., Wiley (2014).

"Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que un acontecimiento o circunstancia descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y casos en los que el acontecimiento o circunstancia no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo que puede o no estar sustituido y que la descripción abarca tanto el grupo alquilo sustituido como el grupo alquilo sin sustituir.

"Sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo se sustituyen por un átomo o grupo sustituyente de uso común en la química farmacéutica. Cada sustituyente puede ser igual o diferente. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, -OR⁵⁶ (p. ej., hidroxilo, alquiloxi (p. ej., metoxi, etoxi y propoxi), éter, éster, carbamato, etc.), hidroxialquilo, -C(O)O-alquilo, -O-alquil-O-alquilo, haloalquilo, alquil-O-alquilo, SR⁵⁶ (p. ej., -SH, -S-alquilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, arilalquil-S-, etc.), S⁺R^{56,2}, S(O)R⁵⁶, SO₂R⁵⁶, NR⁵⁶R⁵⁷ (p. ej., amina primaria (es decir, NH₂), amina secundaria, amina terciaria, amida, carbamato, urea, etc.), hidrazida, halo, nitrilo, nitro, sulfuro, sulfóxido, sulfona, sulfonamida, -SH, carboxi, aldehído, ceto, ácido carboxílico, éster, amida, imina e imida (p. ej., -C(O)NR⁵⁶C(O)R⁵⁷), incluyendo los derivados seleno y tio de los mismos, en donde cada R⁵⁶ y R⁵⁷ son independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en donde cada uno de los sustituyentes puede estar opcionalmente sustituido. Cuando se sustituye un grupo funcional con un anillo de carbono aromático, dichas sustituciones serán normalmente inferiores a aproximadamente 10 sustituciones, o de aproximadamente 1 a 5, con aproximadamente 1 o 2 sustituciones.

Se entiende una "sal farmacéuticamente aceptable" incluye las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentren en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos como se ha descrito en el presente documento contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos como se ha descrito en el presente documento contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, fosfórico, fosfórico parcialmente neutralizados, ácidos sulfúrico, sulfúrico parcialmente neutralizado, yodhídrico o fosforoso, y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunónico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente divulgación pueden contener funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición tanto de base como de ácido. Pueden encontrarse listas de las sales adecuadas en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", 17^a Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 y en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:2 (1977).

"Portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente, portador o adyuvante que pueda administrarse a un sujeto, junto con al menos un compuesto, y que no destruye la actividad farmacológica de la misma y es generalmente seguro, no tóxico y no deseable desde el punto de vista biológico o de otro tipo cuando se administra en dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del agente.

Cualquier compuesto o estructura dada en el presente documento, también pretende representar las formas no marcadas, así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Estas formas de compuestos también pueden denominarse "análogos enriquecidos isotópicamente". Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas en el presente documento, salvo que uno o más átomos se sustituyan por un átomo que tenga una masa atómica o un número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tal como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de un solo fotón (SPECT), que incluyen ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato o en el tratamiento radioactivo de pacientes.

La expresión "análogos isotópicamente enriquecidos" incluye los "análogos deuterados" de los compuestos descritos en el presente documento en los que uno o más hidrógenos se sustituyen por deuterio, tal como un hidrógeno en un átomo de carbono. Dichos compuestos muestran resistencia mejorada al metabolismo y son por tanto útiles para elevar la semivida de cualquier compuesto cuando se administra a un mamífero, p. ej., un ser humano. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la materia, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la divulgación pueden tener unas propiedades de DMPK (farmacocinéticas y de metabolismo de fármaco) mejoradas, con respecto a la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Se puede usar un compuesto marcado con ^{18}F , ^3H , ^{11}C para PET o SPECT u otros estudios de imágenes. Los compuestos marcados isotópicamente de esta divulgación y los profármacos de los mismos generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos divulgados en los esquemas o en los ejemplos y en las preparaciones descritas a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente. Se entiende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente en un compuesto descrito en el presente documento.

La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, se entiende que cualquier átomo no indicado específicamente como un isótopo en particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de otro modo, cuando una posición se designa específicamente "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. En consecuencia, en los compuestos de esta divulgación cualquier átomo designado específicamente como un deuterio (D) pretende representar deuterio.

Algunos de los compuestos existen en forma de tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestra e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto habitual en la materia entiende que los compuestos comprenden los tautómeros tanto de amida como de ácido imídico. Por tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. De manera análoga, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

Los compuestos como se ha divulgado en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen un centro asimétrico y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, tales como (*R*) o (*S*)-, o, como (*D*)- o (*L*)- para aminoácidos. La presente descripción pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos *E* y *Z*.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces, pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente descripción

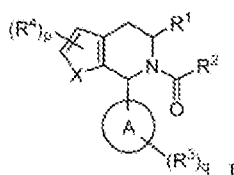
contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Los "diastereómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

Los centros relativos de los compuestos como se representan en el presente documento se indican gráficamente utilizando el estilo de "enlace grueso" (líneas en negrita o paralelas) y la estereoquímica absoluta se representa utilizando enlaces en cuña (líneas en negrita o paralelas).

2. Compuestos

Se proporciona en el presente documento un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto que tiene cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto; en donde dicho compuesto es un compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;

R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alquenilo C₂-C₃, -haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el haloalquilo C₁-C₂ y el alquenilhalo -C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquinilo C₂ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;

cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o alquenilheteroarilo -C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-

C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquilheteroarilo C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, o heteroarilo R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R¹⁰ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

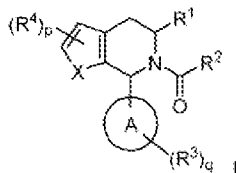
cada R¹¹ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆ y -alquenilheteroarilo C₂-C₆.

Se proporciona también un compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;

R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alquenilo C₂-C₃, -haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el alquilhalo C₁-C₂ y el -alquenilhalo C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquinilo C₂ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;

cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆;

C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R¹⁰ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

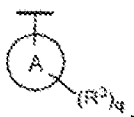
cada R¹¹ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆ y -alquenilheteroarilo C₂-C₆; siempre que se cumpla al menos una de las siguientes:

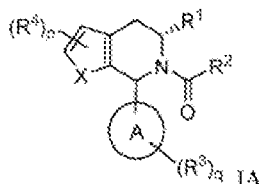
- 1) R¹ es distinto de -C(O)OCH₃;
- 2) R² es -alquinilo C₂ opcionalmente sustituido con un -CH₃; o
- 3) cuando R¹ es -C(O)OCH₃ y R² es -CH₂Cl, entonces el resto



es distinto de 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-nitrofenilo, 4-bromofenilo, ciclohexilo, furilo o 4-metoxifenilo.

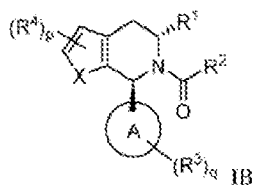
Algunas veces, R^1 puede ser distinto de $-C(O)OR^6$ o R^2 es -alquinilo C_2 opcionalmente sustituido con un $-CH_3$. Algunas veces, R^1 es distinto de $-C(O)OCH_3$ o R^2 es -alquinilo C_2 opcionalmente sustituido con un $-CH_3$. Algunas veces, R^1 es distinto de $-C(O)OR^6$ y R^2 es -alquinilo C_2 opcionalmente sustituido con un $-CH_3$. Algunas veces, R^1 es distinto de $-C(O)OCH_3$ y R^2 es -alquinilo C_2 opcionalmente sustituido con un $-CH_3$. Algunas veces, R^1 es distinto de $-C(O)OR^6$.
 5 Algunas veces, R^1 es distinto de $-C(O)OCH_3$. Algunas veces, R^2 es -alquinilo C_2 opcionalmente sustituido con un $-CH_3$. Algunas veces, R^2 es -alquinilo C_2 .

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



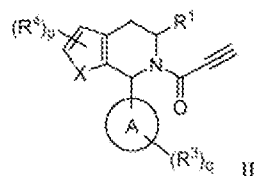
en donde cada uno de anillo A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



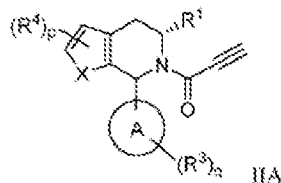
en donde cada uno de anillo A, X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula II, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



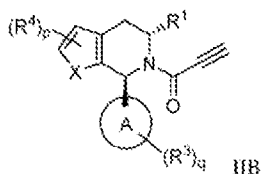
en donde cada uno de anillo A, X, R^1 , R^3 , R^4 , p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IIA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



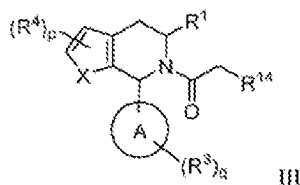
en donde cada uno de anillo A, X, R^1 , R^3 , R^4 , p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IIB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



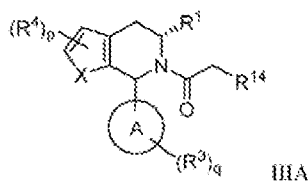
5 en donde cada uno de anillo A, X, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula III, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



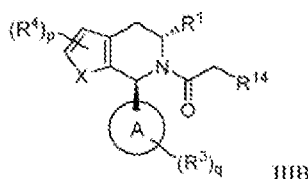
10 en donde cada uno de anillo A, X, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

15 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IIIA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 en donde cada uno de anillo A, X, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IIIB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 en donde cada uno de anillo A, X, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

30 X puede ser -O-, -S- o -NR⁹-. X puede ser -O-, -S- o -NH-. X puede ser -O-. X puede ser -S-. X puede ser -NR⁹-. X puede ser -NH-.

35 X puede ser -CR⁵=CR⁵- o -CR⁵=N-. X puede ser -CH=CH- o -CH=N-. X puede ser -CR⁵=CR⁵-. X puede ser -CR⁵=N-.

R⁵ puede ser -R⁴.

40 Algunas veces, cuando X es -CH=CH-, p es 1 o 2, cada R⁴ es metoxi, el anillo A es fenilo y q es 1, entonces R³ es distinto de adamantilamina, flúor o -C(O)NH-ciclopropilo. Algunas veces, cuando X es -CH=CH-, p es 1 o 2, cada R⁴ es metoxi, R¹ es metilo, n-butilo o -C(O)OCH₃, el anillo A es fenilo y q es 1, entonces R³ es distinto de adamantilamina, flúor y -C(O)NH-ciclopropilo. Algunas veces, cuando X es -CH=CH-, p es 1 o 2, cada R⁴ es metoxi, R¹ es metilo, n-

butilo o $-C(O)OCH_3$, R^2 es $-CH_2Cl$ o alquilino C_2 , el anillo A es fenilo y q es 1, entonces R^3 es distinto de adamantilamina, flúor o $-C(O)NH$ -ciclopropilo.

Algunas veces, cuando X es $-CR^5=CR^5-$, p es 1 o 2, el anillo A es fenilo, ciclohexilo, o furilo, y q es 0 o 1, a continuación, al menos un R^4 es distinto de metoxi. Algunas veces, cuando R^1 es $-C(O)OCH_3$ y R^2 es $-CH_2Cl$, el anillo A es fenilo, ciclohexilo o furilo, q es 0 o 1, R^3 es $-NO_2$, Br o $-OCH_3$, y p es 1 o 2, a continuación, al menos un R^4 es distinto de metoxi. Algunas veces, cuando R^2 es $-CH_2Cl$, X es $-CR^5=CR^5-$, p es 1 o 2, el anillo A es fenilo, ciclohexilo, o furilo, y q es 0 o 1, a continuación, al menos un R^4 es distinto de metoxi. Algunas veces, cuando R^1 es $-C(O)OCH_3$, R^2 es $-CH_2Cl$, X es $-CR^5=CR^5-$, p es 1 o 2, el anillo A es fenilo, ciclohexilo, o furilo, y q es 0 o 1, a continuación, al menos un R^4 es distinto de metoxi.

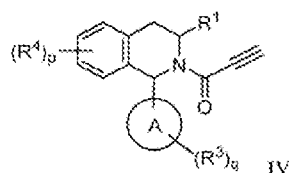
Algunas veces, cuando R^1 es $-C(O)OCH_3$ y R^2 es $-CH_2Cl$, entonces X es distinto de $-CR^5=CR^5-$. Algunas veces, cuando X es $-CH=CH-$, p es 1 o 2, el anillo A es fenilo y q es 1, a continuación, al menos un R^4 es distinto de metoxi.

Algunas veces, el compuesto no es N-ciclopropil-4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida, 4-((1S,3S)-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclopropilbenzamida, 1-((1S,3S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-cloroetan-1-ona, 4-((1S,3S)-3-butil-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclopropilbenzamida, 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclopropilbenzamida, 1-((1S,3S)-1-(4-(adamantan-1-ilamino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-cloroetan-1-ona, 1-((1S,3S)-1-(4-(adamantan-1-ilamino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona, (1S,3R)-1-(4-(adamantan-1-ilamino)fenil)-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo, (1S,3R)-1-(4-(adamantan-1-ilamino)fenil)-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo, 4-((1S,3S)-3-butil-2-(2-cloroacetil)-6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclopropilbenzamida, o 4-((1S,3S)-3-butil-6,7-dimetoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclopropilbenzamida.

Algunas veces, cuando R^2 es -haloalquilo C_1-C_2 , entonces el anillo A no es benzo[d][1,3]dioxol.

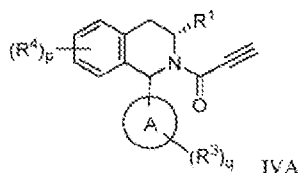
Algunas veces, R^5 es R^4 .

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IV, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



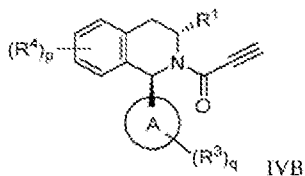
en donde cada uno de anillo A, R^1 , R^3 , R^4 , p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IVA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



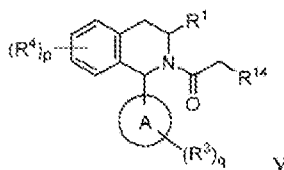
en donde cada uno de anillo A, R^1 , R^3 , R^4 , p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IVB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

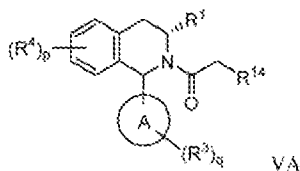
- 5 El compuesto puede ser un compuesto de fórmula V, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 10 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

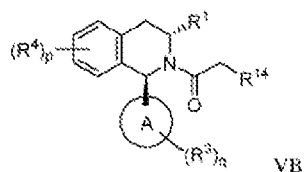
Algunas veces, R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquil C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃. Algunas veces, R¹ es alquilo C₁-C₆.

- 15 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 20 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

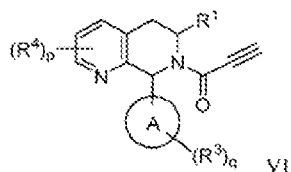
- 25 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 30 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

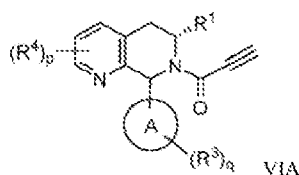
Algunas veces, R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquil C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃. Algunas veces, R¹ es alquilo C₁-C₆.

- 35 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VI, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



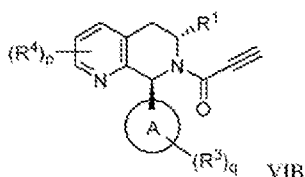
en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

- 5 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



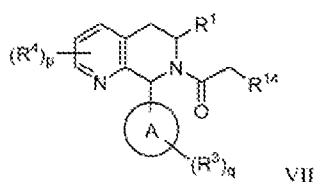
- 10 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



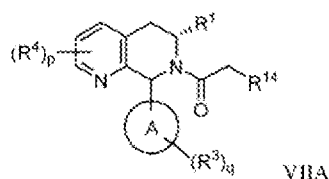
- 15 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

- 20 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VII, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 25 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

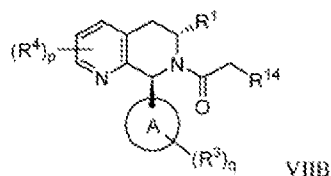
El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIIA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 30 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

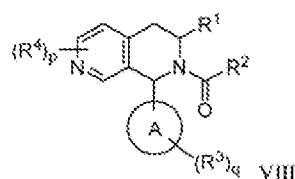
- 35 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIIB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros,

análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



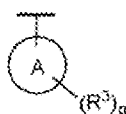
5 en donde cada uno de anillo A, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, y R¹⁴ es halo.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIII, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

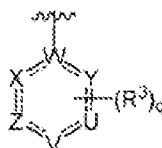


en donde cada uno de anillo A, R¹, R², R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

El anillo A, o el resto

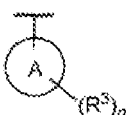


puede ser:

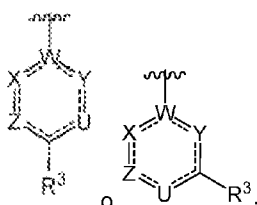


en donde 0 a 3 de U, V, W, X, Y y Z es independientemente N, S, u O, y las variables restantes son CH o CR³ y cada - - - - - representa independientemente un enlace sencillo o doble, que cumplen los requisitos de valencia basados en U, V, W, X, Y y Z.

El anillo A, o el resto



puede ser:



en donde 1 a 3 de U, W, X, Y, y Z es N, S, u O, y las variables restantes son CH o CR³ y



5

representa un enlace simple o doble, que cumplen los requisitos de valencia basados en U, W, X, Y y Z.

El anillo A puede ser arilo o heteroarilo. El anillo A puede ser un arilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico. El anillo A puede ser heterociclilo. El anillo A puede ser un heterociclilo de 4 a 7 miembros. El anillo A puede ser arilo. El anillo A puede ser fenilo. El anillo A puede ser heteroarilo. El anillo A puede ser piridilo. El anillo A puede ser pirazolilo. El anillo A puede ser fenilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

10

El anillo A puede ser arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por de uno a tres R³. El anillo A puede ser arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por de uno a tres R³, donde al menos un R³ es cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R³ está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰.

15

El anillo A puede ser arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por de uno a tres R³, donde al menos un R³ es cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo; y en donde cada cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo y heteroarilo de R³ está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰;

20

cada R¹⁰ es independientemente -OR¹², -N(R¹²)₂, -S(O)₂R¹³, -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆, de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

25

cada R¹¹ es independientemente halo, -OR¹², -N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)OR¹², -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆ o heterociclilo;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

30

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀.

El anillo A puede ser biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, fenilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo o quinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R³. El anillo A puede ser biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, fenilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo o quinolinilo, cada uno de los cuales está sustituido por uno, dos o tres R³. El anillo A puede ser biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, fenilo, piperidinilo, pirazolilo, piridilo o quinolinilo, cada uno de los cuales está sustituido por dos o tres R³.

35

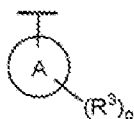
El anillo A puede ser arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por dos o tres R³. El anillo A puede ser arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está sustituido por dos o tres R³; en donde al menos un R³ es halo.

40

El anillo A puede ser ciclohexilo. El anillo A puede ser cicloalquilo C₄-C₁₀. El anillo A puede ser un cicloalquilo C₄-C₇. El anillo A puede ser biciclo[1.1.1]pentanilo. El anillo A puede seleccionarse de ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

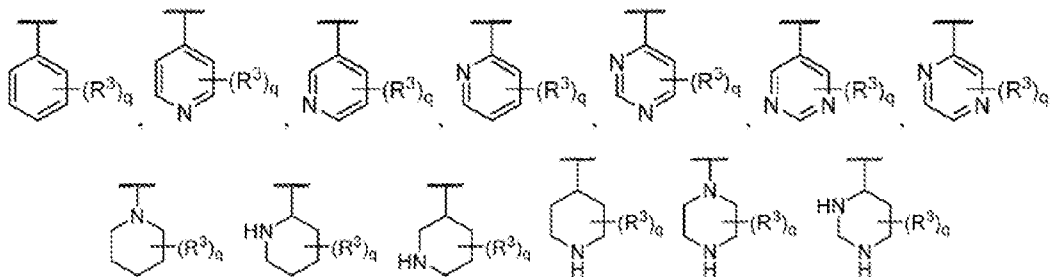
45

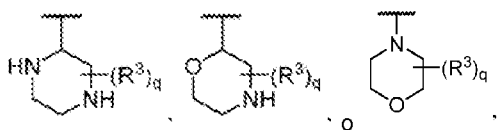
El anillo A, o el resto



puede ser:

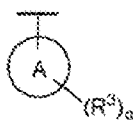
50





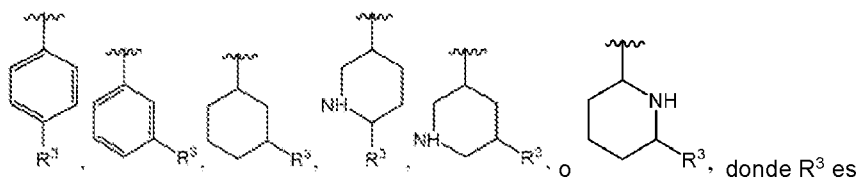
donde q y cada R^3 es independientemente como se define en el presente documento.

- 5 El anillo A, o el resto



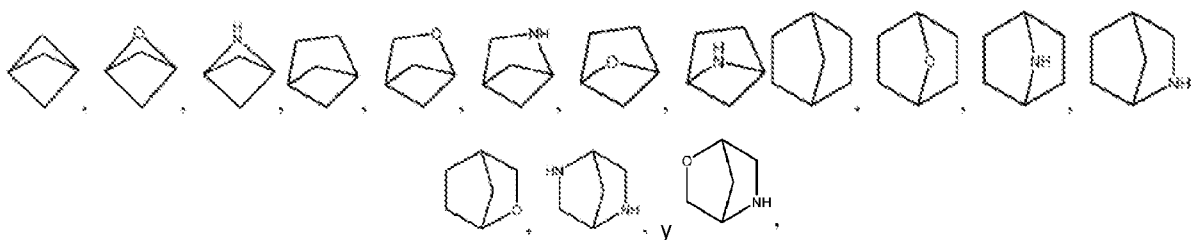
puede ser:

10

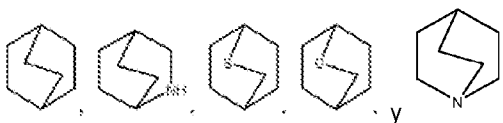


independientemente como se define en el presente documento.

- 15 El anillo A puede ser un anillo bicíclico en puente seleccionado de:

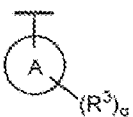


- 20 en donde cada uno está sustituido con de uno o tres R^3 . El anillo A puede ser un anillo bicíclico en puente seleccionado de:



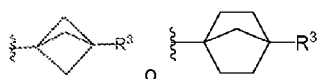
- 25 en donde cada R^3 está unido a un átomo de carbono del anillo bicíclico en puente.

El anillo A, o el resto



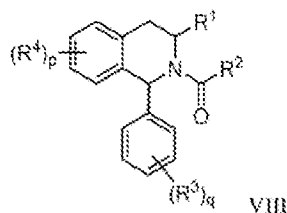
30

puede ser:



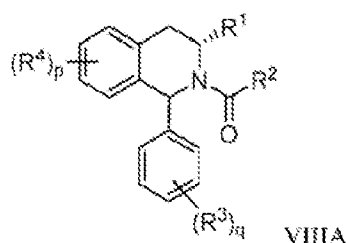
- 35 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIII, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros,

análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

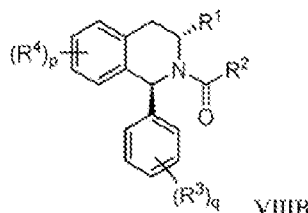
El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIIIA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



10

en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

15 El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula VIIIB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20

en donde cada uno de R¹, R², R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

R¹ puede ser alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -N(R⁷)₂, -OR⁷ o -alquil C₁-C₆-OR⁷.

25

R¹ puede ser -C(O)OR⁸ o -C(O)N(R⁷)₂.

R¹ puede ser alquilo C₁-C₆. R¹ puede ser alquilo C₂-C₆. R¹ puede ser alquilo C₃-C₆. R¹ puede ser alquilo C₅-C₆. R¹ puede ser alquilo C₂-C₃. R¹ puede ser alquilo C₄-C₆. R¹ puede ser metilo. R¹ puede ser n-butilo.

30

R¹ puede ser -CH₂-R¹⁶, en donde R¹⁶ es alquilo C₁-C₅, alqueno C₂-C₅, alquino C₂-C₅, haloalquilo C₁-C₅ o -alquil C₁-C₅-OR⁷.

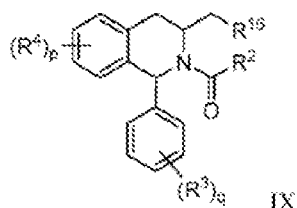
R¹ puede ser alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquil C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃.

35

Algunas veces, R¹ es distinto de metilo. Algunas veces, R¹ es distinto de n-butilo. Algunas veces, R¹ es distinto de -C(O)OR⁸. Algunas veces, R¹ es distinto de -C(O)OCH₃.

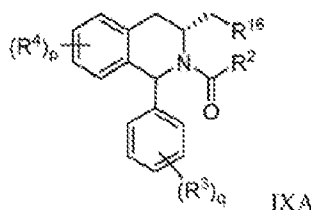
El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IX, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

40



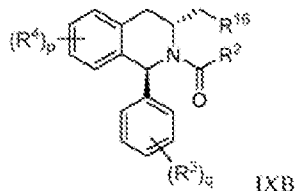
en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^{16} , p , y q son independientemente como se definen en el presente documento. Algunas veces, R^{16} es hidrógeno o alquilo C_2 - C_5 .

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IXA, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^{16} , p , y q son independientemente como se definen en el presente documento. Algunas veces, R^{16} es hidrógeno o alquilo C_2 - C_5 .

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula IXB, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde cada uno de R^2 , R^3 , R^4 , R^{16} , p , y q son independientemente como se definen en el presente documento. Algunas veces, R^{16} es hidrógeno o alquilo C_2 - C_5 .

Algunas veces, R^2 es -haloalquilo C_1 - C_2 , -alquenilo C_2 - C_3 , -haloalquenilo C_2 - C_3 , alquinilo C_2 , en donde el haloalquilo C_1 - C_2 y el alquinhalo C_2 - C_3 están opcionalmente sustituidos con uno o dos $-CH_3$, y el -alquinilo C_2 está opcionalmente sustituido con un $-CH_3$. Algunas veces, R^2 es -haloalquilo C_1 - C_2 . Algunas veces, R^2 es -alquenilo C_2 - C_3 . Algunas veces, R^2 es haloalquenilo C_2 - C_3 . Algunas veces, R^2 es alquinilo C_2 .

Algunas veces, al menos un R^3 es halo, $-NH_2$, $-NHR^8$, $-N(R^8)_2$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-C(O)R^6$ o $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$.

Algunas veces, al menos un R^3 es halo.

Algunas veces, al menos un R^3 es $-NHR^8$. Algunas veces, al menos un R^3 es $-N(R^8)_2$. Algunas veces, q es 2, y un R^3 es halo y el otro R^3 es $-N(R^8)_2$. Algunas veces, q es 3, y dos R^3 son independientemente halo y un R^3 es $-N(R^8)_2$.

Algunas veces, al menos un R^3 es $-C(O)OR^6$ o $-C(O)R^6$.

Algunas veces, al menos un R^3 es $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-S(O)N(R^7)_2$ o $-C(O)N(R^7)_2$.

Algunas veces, al menos un R^3 es $-S(O)_2R^8$, $-S(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$ o $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$.

Algunas veces, cada R^3 es independientemente halo, $-CN$, $-OR^8$, $-NHR^8$, $-S(O)_2R^8$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-NO_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-SF_5$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-NR^{12}C(O)R^8$, $-NR^{12}C(O)OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-OC(O)CHR^8N(R^{12})_2$, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_{10} , heterociclilo, heteroarilo o -alquilheterociclilo C_1 - C_6 ; en donde cada alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_{10} , heterociclilo, heteroarilo o -alquilheterociclilo C_1 - C_6 de R^3 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{10} .

- Algunas veces, cada R^3 es independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^8\text{N}(\text{R}^{12})_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, heterociclilo, heteroarilo o -alquilheterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; en donde cada alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, heterociclilo, heteroarilo o -alquilheterociclilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno a tres halo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o heterociclilo; en donde
- 10 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; y
- cada R^{13} es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.
- En determinadas realizaciones, cada R^3 es independientemente $-\text{NH}_2$, flúor, metilo, piridin-4-carboxamido, piridin-3-amino, pentiloxicarbonilamino, morfolin-4-ilo, metoxicarbonilo, dimetilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilo, ciclobutilcarbamoilo, ciclobutilaminosulfonilo, adamantilamino, (adamantan-1-ilamino)metilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, (biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)metilo o (adamantan-1-il)carbamoilo.
- 20 En determinadas realizaciones, q es 0 o 1 y R^3 es $-\text{NH}_2$, flúor, metilo, piridin-4-carboxamido, piridin-3-amino, pentiloxicarbonilamino, morfolin-4-ilo, metoxicarbonilo, dimetilcarbamoilo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilo, ciclobutilcarbamoilo, ciclobutilaminosulfonilo, adamantilamino, (adamantan-1-ilamino)metilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, (biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)metilo o (adamantan-1-il)carbamoilo.
- 25 Cada R^4 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{15})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; en donde cada alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ de R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{10} .
- 30 Cada R^4 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; en donde cada alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ de R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{10} .
- Cada R^4 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.
- 35 Cada R^4 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$; en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10} .
- Cada R^4 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$; en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de R^4 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno a tres halo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o heterociclilo; en donde
- 40 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; y
- 45 cada R^{13} es independientemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.
- Cada R^5 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^8$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{15})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; en donde cada alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ de R^5 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{10} .
- 50 Cada R^5 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^7$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; en donde cada alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ de R^5 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{10} .
- 55 Cada R^5 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.
- Cada R^5 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$; en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de R^5 está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{10} .
- 60 Cada R^5 puede ser independientemente halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^8$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$; en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de R^5 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno a tres halo, $-\text{OR}^{12}$, $-\text{N}(\text{R}^{12})_2$, $-\text{Si}(\text{R}^{12})_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CHR}^{12}\text{N}(\text{R}^{12})_2$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o heterociclilo; en donde
- 65 cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$; y

cada R^{13} es independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} .

Cada R^8 puede ser independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} .

- 5 Cada R^{10} puede ser independientemente $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-S(O)_2R^{13}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, o alquilo C_1-C_6 , en donde el alquilo C_1-C_6 , de R^{10} está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{11} ;

cada R^{11} es independientemente halo, $-OR^{12}$, $-N(R^{12})_2$, $-Si(R^{12})_3$, $-C(O)OR^{12}$, $-NR^{12}C(O)OR^{12}$, $-OC(O)CHR^{12}N(R^{12})_2$, alquilo C_1-C_6 o heterociclilo;

10

cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} ; y

cada R^{13} es independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} .

- 15 Cada R^{15} puede ser independientemente alquilo C_1-C_6 .

Algunas veces, p es 0. Algunas veces, p es 0 o 1. Algunas veces, p es 1 o 2. Algunas veces, p es 1. Algunas veces, p es 2.

- 20 Algunas veces, q es 0. Algunas veces, q es 0 o 1. Algunas veces, q es 1 o 2. Algunas veces, q es 1. Algunas veces, q es 2. Algunas veces, q es 3.

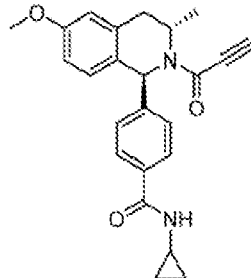
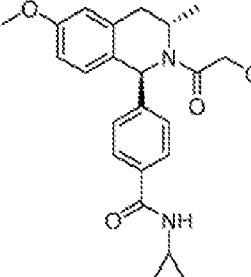
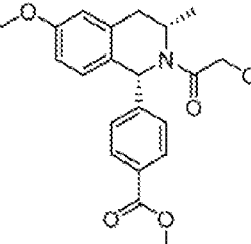
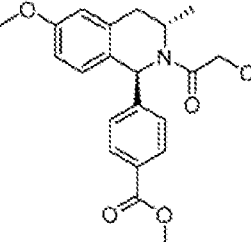
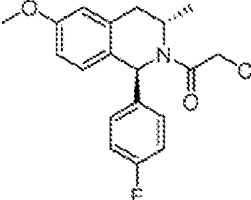
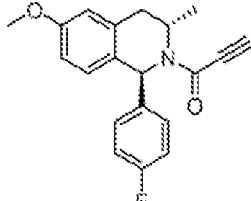
Un compuesto puede ser un compuesto, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la Tabla 1:

25

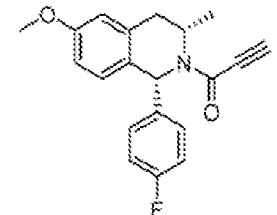
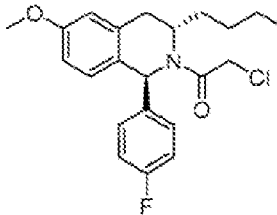
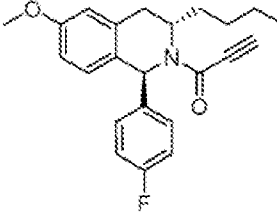
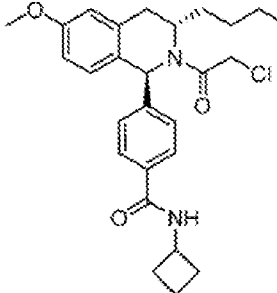
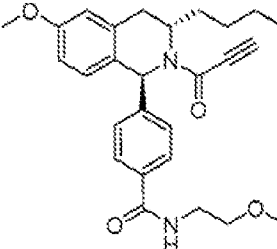
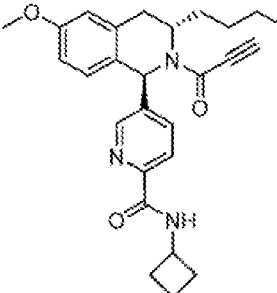
Tabla 1

N.º	Estructura
1	
2	
3	

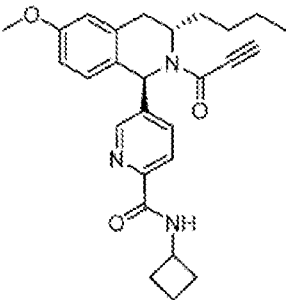
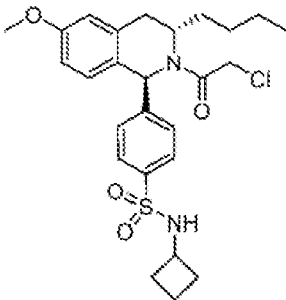
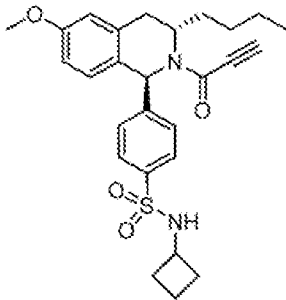
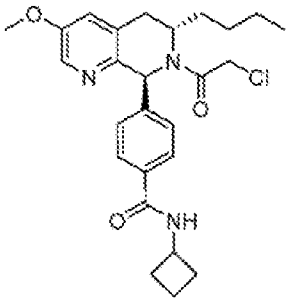
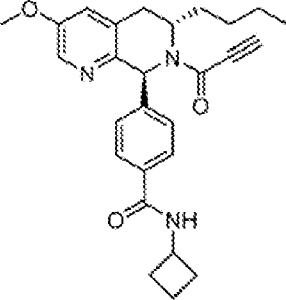
(continuación)

N.º	Estructura
4	
5	
6	
7	
8	
9	

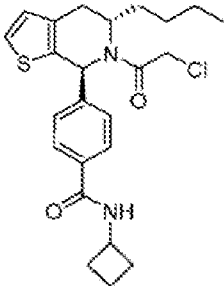
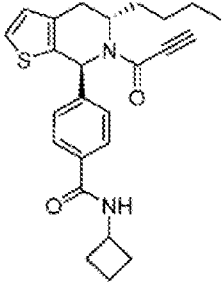
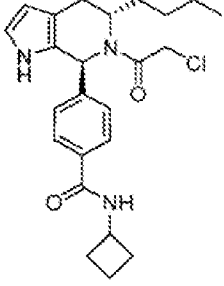
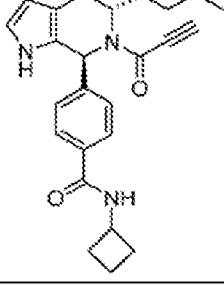
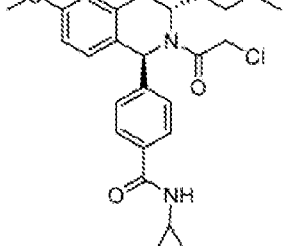
(continuación)

N.º	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
15	

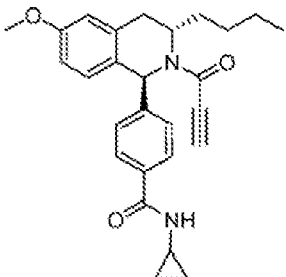
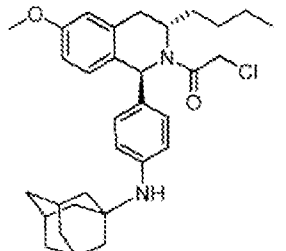
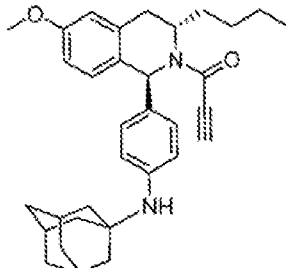
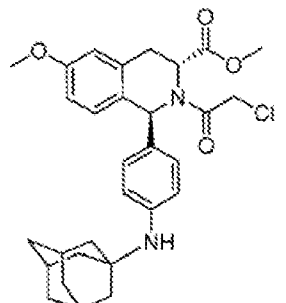
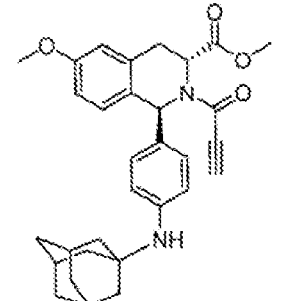
(continuación)

N.º	Estructura
16	
17	
18	
19	
20	

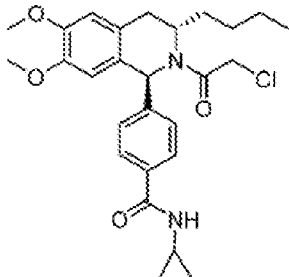
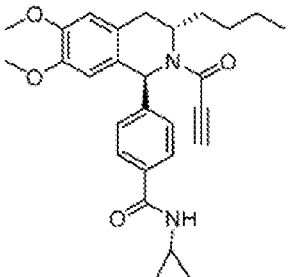
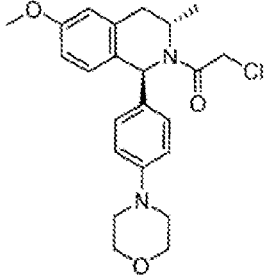
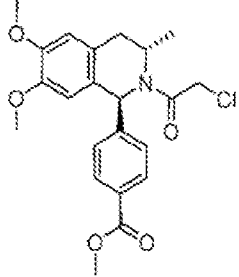
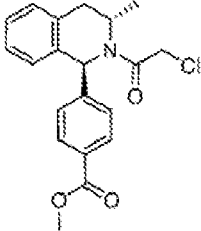
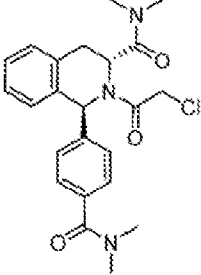
(continuación)

N.º	Estructura
21	
22	
23	
24	
25	

(continuación)

N.º	Estructura
26	
27	
28	
29	
30	

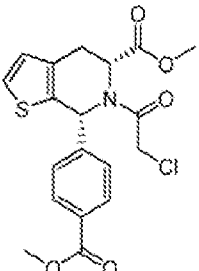
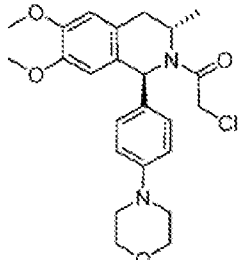
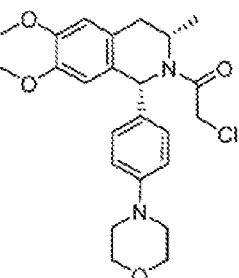
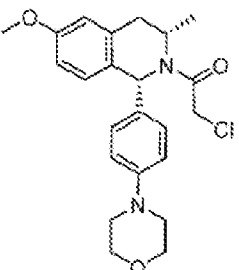
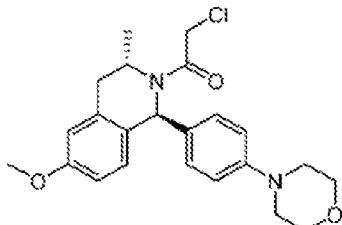
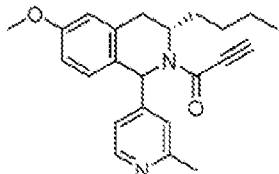
(continuación)

N.º	Estructura
31	
32	
33	
34	
35	
36	

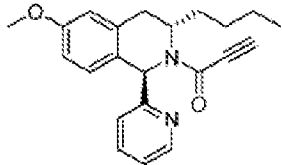
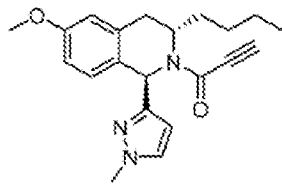
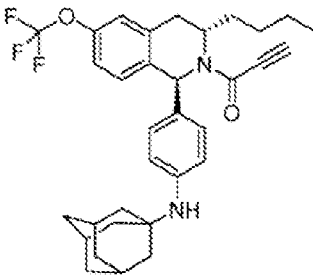
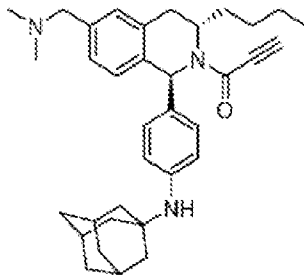
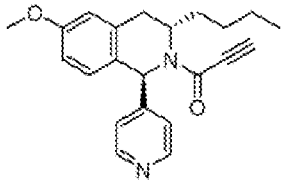
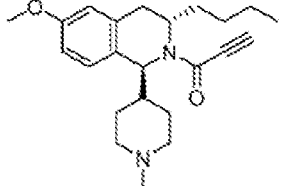
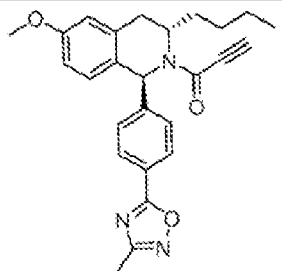
(continuación)

N.º	Estructura
37	
38	
39	
40	
41	
42	

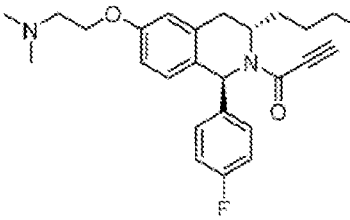
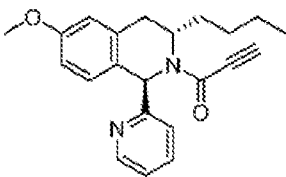
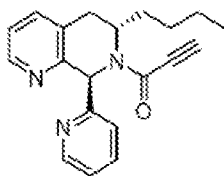
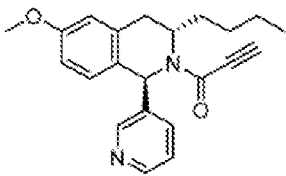
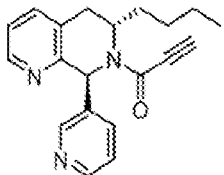
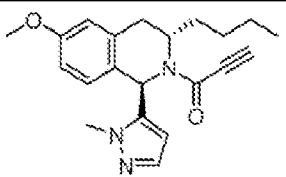
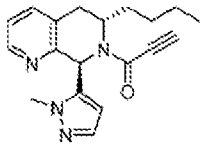
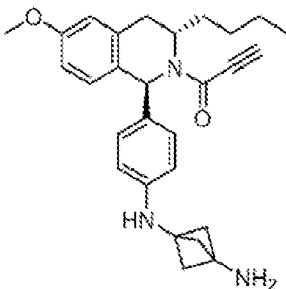
(continuación)

N.º	Estructura
43	
44	
45	
46	
47	
48	

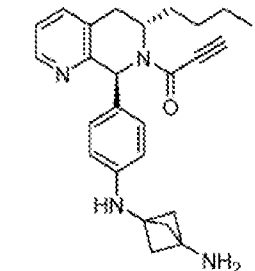
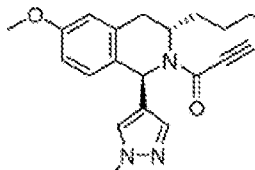
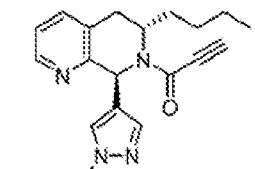
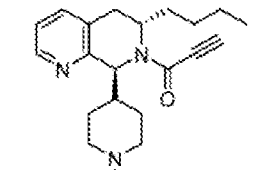
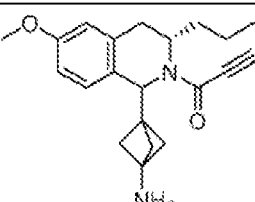
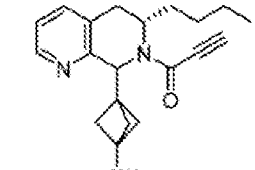
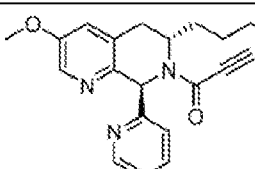
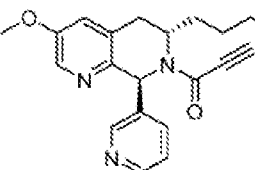
(continuación)

N.º	Estructura
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

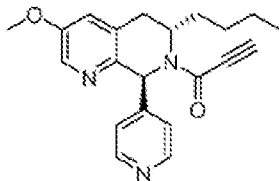
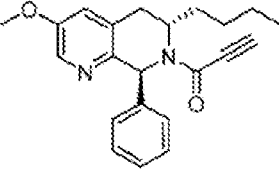
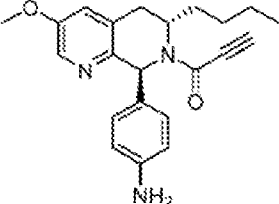
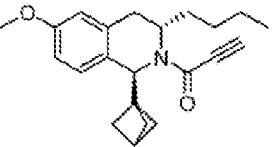
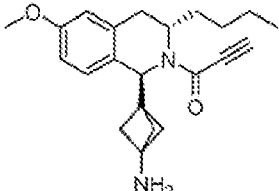
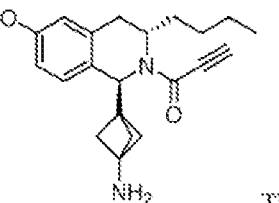
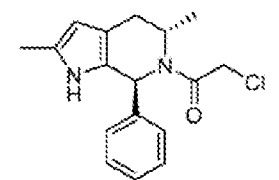
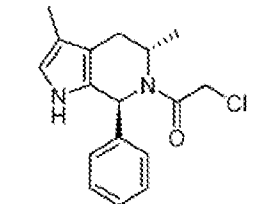
(continuación)

N.º	Estructura
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

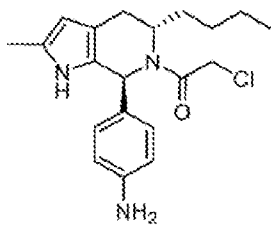
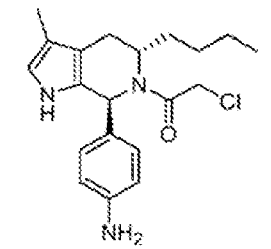
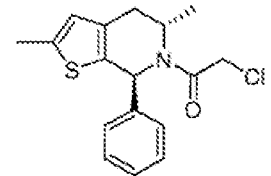
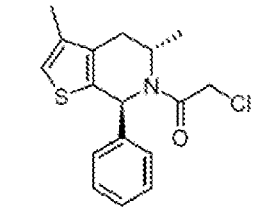
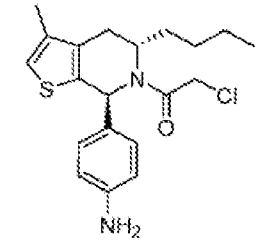
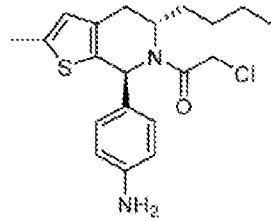
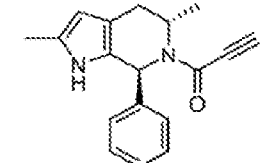
(continuación)

N.º	Estructura
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	

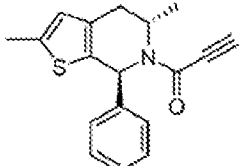
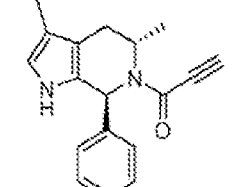
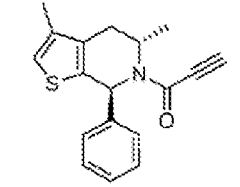
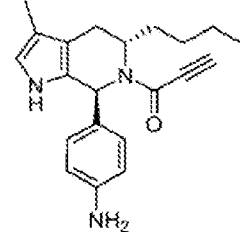
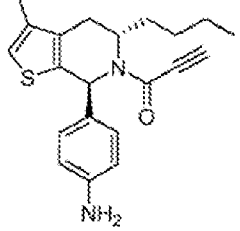
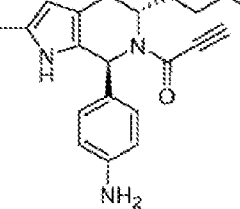
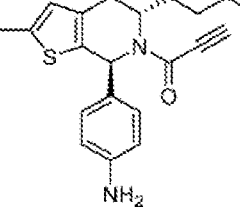
(continuación)

N.º	Estructura
72	
73	
74	
75	
76A	
76	
77	
78	

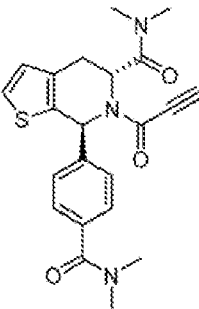
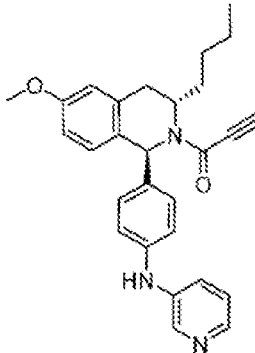
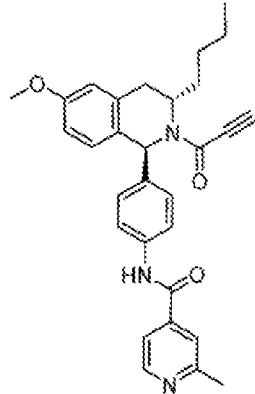
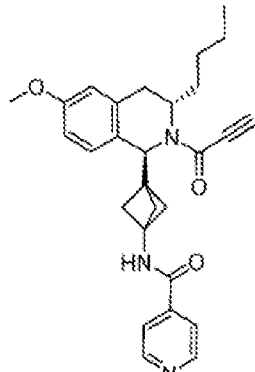
(continuación)

N.º	Estructura
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

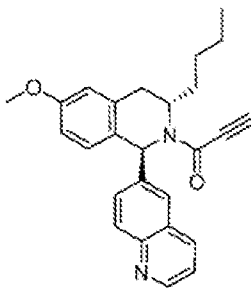
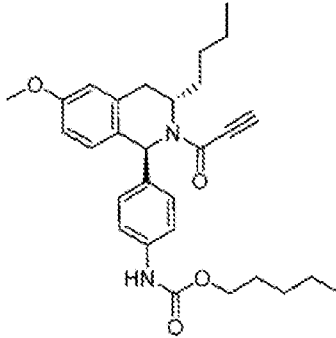
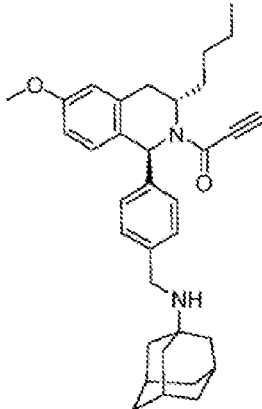
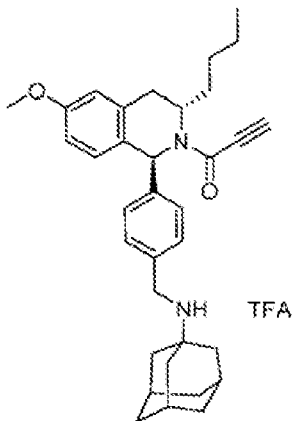
(continuación)

N.º	Estructura
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	

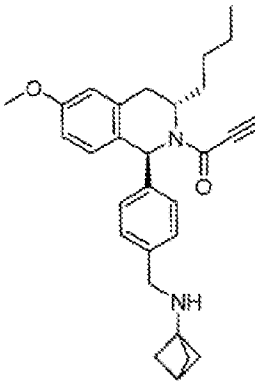
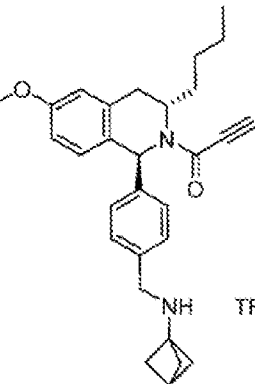
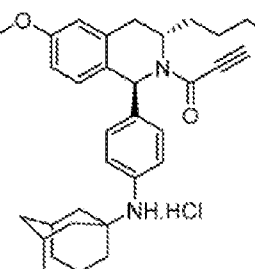
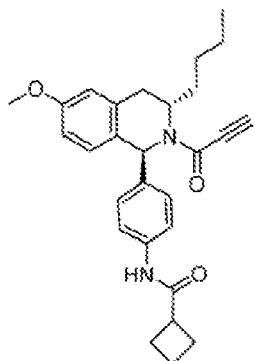
(continuación)

N.º	Estructura
93	
94	
95	
96	

(continuación)

N.º	Estructura
97	
98	
99A	
99	

(continuación)

N.º	Estructura
100A	
100	
101	
102	

3. Usos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos pueden usarse para inhibir la GPX4 en una célula, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o composición descritos en el presente documento para inhibir la GPX4 en la célula. La célula puede ser una célula cancerosa. Puede administrarse una cantidad eficaz de un compuesto o

composición descritos en el presente documento a un paciente que lo necesite.

Los compuestos pueden usarse para inducir ferroptosis en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto o composición proporcionado en el presente documento. Puede administrarse una cantidad eficaz de un compuesto o composición descritos en el presente documento a un paciente que lo necesite.

En el presente documento se proporciona un compuesto o composición proporcionados en el presente documento, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesite, en donde dicho uso comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz del compuesto o composición proporcionados en el presente documento.

Los compuestos pueden usarse en el tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, dicho uso comprende administrar a un sujeto que tiene cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inductor de ferroptosis divulgado en el presente documento. Los distintos tipos de cáncer que pueden tratarse con los compuestos incluyen, pero sin limitación, cáncer corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, gliomas, astrocitoma, neuroblastoma, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de vagina, sarcoma y carcinomas de tejidos blandos. El compuesto se puede usar para tratar el cáncer de páncreas.

El cáncer puede ser un carcinoma de células renales (CCR), cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de mama o cáncer de próstata. Un compuesto o composición proporcionados en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) en un paciente que lo necesite, dicho uso comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto o composición. Un compuesto o composición proporcionados en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento del cáncer de páncreas en un paciente que lo necesite, dicho uso comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto o composición. Un compuesto o composición proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para tratar el cáncer de pulmón en un paciente que lo necesite, dicho uso comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto o composición. Un compuesto o composición proporcionado en el presente documento puede utilizarse en el tratamiento del cáncer de mama en un paciente que lo necesite, dicho uso comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto o composición. Un compuesto o composición proporcionados en el presente documento pueden utilizarse para tratar el cáncer de próstata en un paciente que lo necesite, dicho uso comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto o composición.

Un compuesto o composición proporcionado en el presente documento puede utilizarse en el tratamiento de un tumor sólido maligno en un paciente que lo necesite, dicho uso comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz del compuesto o composición. El tumor sólido maligno puede ser un carcinoma. El tumor sólido maligno puede ser un linfoma. El tumor sólido maligno puede ser un sarcoma.

El cáncer para el tratamiento con el compuesto puede seleccionarse entre, entre otros, cáncer corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo (p. ej., osteosarcoma), cáncer de cerebro (p. ej., gliomas, astrocitoma, neuroblastoma, etc.), cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico (p. ej., leucemia y linfoma), cáncer intestinal (intestino delgado), cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer bronquial, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, etc.), cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel (p. ej., carcinoma basocelular, melanoma), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de vagina, sarcoma y carcinomas de tejidos blandos. El cáncer puede ser un carcinoma de células renales (CCR). El cáncer puede ser cáncer de páncreas. El cáncer puede ser cáncer de pulmón. El cáncer puede ser cáncer de mama. El cáncer puede ser cáncer de próstata.

El cáncer para el tratamiento con el compuesto puede ser cáncer de páncreas. El cáncer de páncreas para el tratamiento con los compuestos puede ser un adenocarcinoma de páncreas o un cáncer de páncreas metastásico. El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede ser adenocarcinoma de páncreas en estadio I, estadio II, estadio III o estadio IV.

El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede ser cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón para el tratamiento con los compuestos puede ser cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón de células no pequeñas. El cáncer de pulmón de células no pequeñas para el tratamiento con los compuestos puede ser un adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas o carcinoma de células grandes. El cáncer de pulmón para el tratamiento con los compuestos puede ser cáncer de pulmón metastásico.

El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede ser un cáncer hematológico. El cáncer hematológico puede seleccionarse de entre la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma (p. ej., linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica

(LMC), La leucemia mielógena crónica (LMC) de células pilosas y mieloma múltiple.

El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede ser una leucemia seleccionada de entre la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), La leucemia mielógena crónica (LMC) de células pilosas y mieloma múltiple.

El cáncer para el tratamiento con el compuesto puede ser un linfoma seleccionado de entre los linfomas de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y linfoma de Burkitt.

El cáncer para el tratamiento con el compuesto puede ser un cáncer caracterizado por rasgos mesenquimales o fenotipo mesenquimal. En algunos cánceres, la ganancia de características mesenquimales se asocia con la migración (p. ej., intravasación) y la invasividad de los cánceres. Las características mesenquimales pueden incluir, entre otros, mayor capacidad migratoria, invasividad, resistencia a la apoptosis elevada y una mayor producción de componentes de la matriz extracelular (MEC). Además de estas características fisiológicas, las características mesenquimales pueden incluir la expresión de determinados biomarcadores, incluyendo, entre otros, E-cadherina, N-cadherina, integrinas, FSP-1, α -SMA, vimentina, β -catenina, colágeno I, colágeno II, colágeno III, colágeno IV, fibronectina, laminina 5, SNAIL-1, SNAIL-2, Twist-1, Twist-2, y Lef-1. El cáncer seleccionado para el tratamiento con los compuestos del presente documento puede incluir, entre otros, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata y cáncer de colon. Los rasgos mesenquimales pueden ser inherentes al tipo de cáncer o inducidos o seleccionados por el tratamiento de los cánceres con quimioterapia y/o radioterapia.

El cáncer para el tratamiento con el compuesto puede identificarse por tener o determinarse que tiene una actividad activadora u oncogénica de RAS. La RAS puede ser K-RAS, H-RAS o N-RAS. La RAS activadora u oncogénica puede ser una mutación activadora u oncogénica de RAS.

Puede determinarse que el cáncer seleccionado para el tratamiento con los compuestos tiene o se ha identificado que tiene una actividad activadora u oncogénica de RAS. La actividad activadora u oncogénica de RAS puede ser una mutación activadora u oncogénica de RAS. La actividad activadora u oncogénica de RAS puede ser una actividad activadora o activadora de K-RAS, en particular una mutación activadora u oncogénica de K-RAS. La actividad activadora u oncogénica de RAS puede ser una actividad activadora o activadora de N-RAS, en particular una mutación activadora u oncogénica de N-RAS. La actividad activadora u oncogénica de RAS puede ser una actividad activadora o activadora de H-RAS, en particular una mutación activadora u oncogénica de H-RAS.

Los compuestos pueden usarse para tratar un cáncer que es refractario a uno o más agentes quimioterapéuticos, en particular agentes citotóxicos quimioterapéuticos; o tratar un cáncer resistente a la radioterapia. Los compuestos pueden usarse para tratar cánceres que han desarrollado tolerancia a agentes quimioterapéuticos que activan otras vías de muerte celular, tales como apoptosis, catástrofe mitótica, necrosis, senescencia y/o autofagia.

El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede identificarse como refractario o resistente a la quimioterapia. El cáncer puede ser refractario o resistente a uno o más de los agentes alquilantes, agentes antibióticos anticancerígenos, agentes antimetabólicos (p. ej., antagonistas del folato, análogos de purina, análogos de pirimidina, etc.), agentes inhibidores de la topoisomerasa, agentes antimicrotúbulos (p. ej., taxanos, alcaloides de la vinca), agentes hormonales (p. ej., inhibidores de la aromatas), agentes derivados de plantas y sus derivados sintéticos, agentes antiangiogénicos, agentes inductores de la diferenciación, agentes inductores de la detención del crecimiento celular, agentes inductores de la apoptosis, agentes citotóxicos, agentes que afectan a la bioenergética celular, es decir, que afectan a los niveles de ATP celular y a las moléculas/actividades que regulan estos niveles, agentes biológicos, p. ej., anticuerpos monoclonales, inhibidores de cinasas e inhibidores de factores de crecimiento y sus receptores.

El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede ser un cáncer identificado como refractario o resistente a uno o más de afatinib, afuresertib, alectinib, alisertib, alvocidib, amsacrina, amonafida, amuvatinib, axitinib, azacitidina, azatioprina, bafetinib, barasertib, bendamustina, bleomicina, bosutinib, bortezomib, busulfán, cabozantinib, camptotecina, canertinib, capecitabina, cabazitaxel, carboplatino, carmustina, cenisertib, ceritinib, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, crenolanib, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dabrafenib, dacarbazina, dacomitinib, dactinomina, danusertib, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, dinaciclib, docetaxel, dovitinib, doxorubicina, epirubicina, epitinib, mesilato de eribulina, erlotinib, etirinotecán, etopósido, everolimus, exemestano, flouxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gefitinib, gemcitabina, hidroxiurea, ibrutinib, icotinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imetelstat, ipatasertib, irinotecán, ixabepilona, lapatinib, lenalidomida, lestaurtinib, lomustina, lucitanib, masitinib, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, midostaurina, mitomicina, mitoxantrona, mubritinib, nelarabina, neratinib, nilotinib, nintedanib, mepesuccinato de omacetaxina, orantinib, oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib, palifosfamida tris, pazopanib, pelitinib, pemetrexed, pentostatina, plicamicina, ponatinib, poziotinib, pralatrexato, procarbazona, quizartinib, raltitrexed, regorafenib, ruxolitinib, seliciclib, sorafenib, estreptozocina, sulfatinib, sunitinib, tamoxifeno, tandutinib, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, theliatinib, tioguanina, tiotepa, topotecán, uramustina, valrubicina, vandetanib, vemurafenib (Zelborae), vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina.

El cáncer para el tratamiento con el compuesto puede identificarse como refractario o resistente a uno o más agentes quimioterapéuticos seleccionados de ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, mecloretamina, ifosfamida, busulfán, lomustina, estreptozocina, temozolomida, dacarbazina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, procarbazona, uramustina, metotrexato, pemetrexed, fludarabina, citarabina, fluorouracilo, floxuridina, gemcitabina, capecitabina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, etopósido, paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, bleomicina, mitomicina, hidroxiurea, topotecán, irinotecán, amsacrina, teniposida y erlotinib.

El cáncer para el tratamiento con los compuestos puede ser un cáncer resistente a la radioterapia ionizante. La radiorresistencia del cáncer puede ser inherente o resultado de la radioterapia. Los cánceres para el tratamiento con los compuestos pueden ser, entre otros, un cáncer corticosuprarrenal radiorresistente, cáncer anal, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo (p. ej., osteosarcoma), cáncer de cerebro (p. ej., gliomas, astrocitoma, neuroblastoma, etc.), cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hematológico (p. ej., leucemia y linfoma), cáncer intestinal (intestino delgado), cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., cáncer bronquial, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, etc.), cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel (p. ej., carcinoma basocelular, melanoma), cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero o cáncer de vagina. El cáncer puede ser cáncer pancreático, cáncer de mama, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, cáncer de vejiga, sarcoma o carcinoma de tejidos blandos.

4. Tratamientos combinados

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse junto con uno o más de otros tratamientos terapéuticos contra el cáncer (p. ej., un segundo agente terapéutico). Los compuestos pueden usarse como monoterapia, o como se indica a continuación, en una terapia combinada con uno o más tratamientos terapéuticos, particularmente en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos. Los compuestos pueden usarse junto con un segundo agente terapéutico, donde los compuestos se usan a niveles que sensibilizan el cáncer o célula cancerosa al segundo agente terapéutico, por ejemplo, a niveles del compuesto que no causen una muerte celular significativa. Los compuestos pueden usarse junto con radioterapia, ya sea para sensibilizar las células a la radioterapia o como complemento de la radioterapia (p. ej., a dosis suficientes para activar la vía de la muerte celular).

Un sujeto con cáncer puede tratarse con una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y radioterapia. A un sujeto con cáncer se le puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, y tratarlo adyuvantemente con una cantidad eficaz de radioterapia. El compuesto puede administrarse al sujeto que lo necesite antes de, al mismo tiempo o posteriormente al tratamiento con radiación.

Una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse a un sujeto con cáncer para sensibilizar el cáncer a la radioterapia, y puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de radioterapia para tratar el cáncer. Puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de rayos X y gamma. Puede administrarse al sujeto una cantidad eficaz de radiación de partículas, donde la radiación de partículas se selecciona entre haz de electrones, haz de protones y haz de neutrones. La radioterapia puede ser fraccionada.

A un sujeto con cáncer se le puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, o una primera composición farmacéutica de la misma, y administrarle adyuvantemente una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente quimioterapéutico, o una segunda composición farmacéutica del mismo.

El segundo agente quimioterapéutico puede seleccionarse de un agente platinante, agente alquilante, agente antibiótico anticanceroso, antimetabólico (p. ej., antagonistas del folato, análogos de purina, análogos de pirimidina, etc.), agente inhibidor de la topoisomerasa I, agente inhibidor de la topoisomerasa II, agente antimicrotúbulo (p. ej., taxanos, alcaloides de la vinca), agente hormonal (p. ej., inhibidores de la aromatasa), agente derivado de plantas y derivados sintéticos de los mismos, agente antiangiogénico, agente inductor de la diferenciación, agente inductor de la detención del crecimiento celular, agente inductor de la apoptosis, agente citotóxico, agente que afecta a la bioenergética celular, es decir, que afectan a los niveles de ATP celular y a las moléculas/actividades que regulan estos niveles, agente biológico anticanceroso (p. ej., anticuerpos monoclonales), inhibidores de cinasas e inhibidores de factores de crecimiento y sus receptores.

El segundo agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de la angiogénesis, tal como, pero sin limitación, un inhibidor del VEGFR-1 soluble, NRP-1, angiopoyetina 2, TSP-1, TSP-2, angiostatina y moléculas relacionadas, endostatina, vasostatina, calreticulina, factor plaquetario 4, TIMP, CDAI, Meth-1, Meth-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL10, IL-4, IL-12, IL-18, protrombina (dominio kringle-2), fragmento de antitrombina III, prolactina, VEGI, SPARC, osteopontina, maspina, canstatina (un fragmento de COL4A2), o proteína relacionada con la proliferina. El inhibidor de la angiogénesis puede ser bevacizumab (Avastin), itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470 (un análogo de la fumagilina), CM101, IFN- α , IL-12, factor plaquetario 4, suramina, SU5416, trombospondina, un antagonista de VEGFR, un esteroide angiostático más heparina, factor inhibidor de la angiogénesis derivado del cartílago (CDAI), un inhibidor de metaloproteinasas de matriz, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalán, tetratiomolibdato, talidomida,

trombospondina, prolactina, un inhibidor de $\alpha V\beta 3$, linomida, ramucirumab, tasquinimod, ranibizumab, sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), pazopanib (Votrient) o everolimus (Afinitor).

El segundo agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) (p. ej., un inhibidor de CDK4/CDK6). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, palbociclib (Ibrance), ribociclib (opcionalmente además junto con letrozol), abemaciclib (LY2835219; verzenio), P1446A-05, y trilaciclib (G1T28).

El segundo agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), tal como, pero sin limitación, ibrutinib (PCI-32765), acalabrutinib, ONO-4059 (GS-4059), spebrutinib (AVL-292, CC-292), BGB-3111 y HM71224.

El segundo agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de BRAF. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, BAY43-9006 (Sorafenib, Nexavar), PLX-4032 (Vemurafenib), GDC-0879, PLX-4720, dabrafenib y LGX818.

El segundo agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor de EGFR. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, gefitinib, erlotinib, afatinib, brigatinib, icotinib, cetuximab, osimertinib, panitumumab, brigatinib, lapatinib, cimaVax-EGF, y veristat.

El segundo agente quimioterapéutico puede ser un inhibidor del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, trastuzumab, pertuzumab (opcionalmente junto con trastuzumab), margetuximab y NeuVax.

La capacidad de respuesta de un sujeto a un agente inmunoterapéutico o quimioterapéutico inmunogénico puede aumentarse administrando al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento y una cantidad eficaz de un agente inmunoterapéutico y/o un agente quimioterapéutico inmunogénico. Puede administrarse además al sujeto un inhibidor de la lipoxigenasa. El sujeto puede tener un tumor cuyo microambiente celular sea rico en células estromales. La administración del compuesto descrito en el presente documento puede provocar la muerte de una o más células estromales en el microambiente de las células tumorales. La administración de una cantidad eficaz de un agente inmunoterapéutico y/o un agente quimioterapéutico inmunogénico puede provocar la muerte de una o más células tumorales. Una combinación puede comprender un compuesto descrito en el presente documento y un agente inmunoterapéutico, inhibidor de la lipoxigenasa o agente quimioterapéutico inmunogénico. El agente inmunoterapéutico puede seleccionarse entre un inhibidor de CTLA4, PDL1 o PD1. El agente inmunoterapéutico puede seleccionarse entre un inhibidor de CTLA4 tal como ipilimumab, un inhibidor de PD1 tal como pembrolizumab o nivolumab o un inhibidor de PDL1 tal como atezolizumab o durvalumab. El agente inmunoterapéutico puede ser pembrolizumab. El agente quimioterapéutico inmunogénico puede ser un compuesto seleccionado de antraciclina, doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, cisplatino, oxaliplatino o carboplatino. Una combinación puede comprender un compuesto descrito en el presente documento y un inhibidor de la lipoxigenasa. El inhibidor de la lipoxigenasa puede seleccionarse de PD 147176 y/o ML351. El inhibidor de la lipoxigenasa puede ser un inhibidor de la 15-lipoxigenasa (véase, p. ej., Sadeghian *et al.*, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2015, 26:1, 65-88).

El segundo agente quimioterapéutico puede seleccionarse de entre un agente alquilante, incluyendo, pero sin limitación, adozelesina, altretamina, bendamustina, bizelesina, busulfán, carboplatino, carbocina, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, etoglúcido, fotemustina, hepsulfam, ifosfamida, improsulfán, irofulveno, lomustina, manosulfano, mecloretamina, melfalán, mitobronitol, nedaplatino, nimustina, oxaliplatino, piposulfán, prednimustina, procarbazona, ranimustina, satraplatino, semustina, estreptozocina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, triazicuona, trietilenmelamina, triplatino tetranitrato, trofosfamida y uramustina; un antibiótico, incluyendo, pero sin limitación, aclarrubicina, amrubicina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, elsamitricina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicina, neocarzinostatina, pentostatina, pirarubicina, plicamicina, valrubicina y zorubicina; un antimetabolito, incluyendo, pero sin limitación, aminopterina, azacitidina, azatioprina, capecitabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uracilo, tioguanina, trimetoprim, trimetrexato y vidarabina; una inmunoterapia, una terapia con anticuerpos, incluyendo, pero sin limitación, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, brentuximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetán, ipilimumab, tremelimumab y anticuerpos anti-CTLA-4; una hormona o un antagonista hormonal, incluyendo, pero sin limitación, anastrozol, andrógenos, buserelina, dietilestilbestrol, exemestano, flutamida, fulvestrant, goserelina, idoxifeno, letrozol, leuprolida, magerastrol, raloxifeno, tamoxifeno y toremifeno; un taxano, incluyendo, pero sin limitación, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel y tesetaxel; un retinoide, incluyendo, pero sin limitación, alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, isotretinoína y tretinoína; un alcaloide, incluyendo, pero sin limitación, demecolcina, homoharringtonina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina y vinorelbina; un agente antiangiogénico, incluyendo, pero sin limitación, AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomida y talidomida; un inhibidor de topoisomerasa, incluyendo, pero sin limitación, amsacrina, belotecán, edotecarina, etopósido, fosfato de etopósido, exatecán, irinotecán (también metabolito activo SN-38 (7-etil-10-hidroxi-camptotecina)), lucantona, mitoxantrona, pixantrona, rubitecán, tenipósido, topotecán y 9-aminocamptotecina; un inhibidor de cinasas, incluyendo, pero sin limitación, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, mesilato

de imatinib, lapatinib, difosfato de motesanib (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, malato de sunitinib, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina), vemurafenib, dabrafenib, selumetinib, rompedores de paradojas (tales como PLX8394 o PLX7904), LGX818, BGB-283, pexidartinib (PLX3397) y vatalanib; un inhibidor dirigido de la transducción de señales, incluyendo, pero sin limitación, bortezomib, geldanamicina y rapamicina; un modificador de la respuesta biológica, incluyendo, pero sin limitación, imiquimod, interferón- α e interleucina-2; y otros quimioterapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, 3-AP (3-amino-2-carboxialdehído tiosemicarbazona), altrasentan, aminoglutetimida, anagrelida, asparaginasa, briostatina-1, cilengtida, elesclamol, mesilato de eribulina (E7389), ixabepilona, lonidamina, masoprocol, mitoguanazona, oblimersén, sulindaco, testolactona, tiazofurina, inhibidores de mTOR (p. ej. sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus, INK28, AZD8055, inhibidores de PI3K (p. ej. BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765, BMK120), inhibidores de la cinasa dependiente de ciclinas (CDK) (p. ej., un inhibidor de CDK4 o un inhibidor de CDK6, tal como Palbociclib (PD-0332991), Ribociclib (LEE011), Abemaciclib (LY2835219), P1446A-05, Abemaciclib (LY2835219), Trilaciclib (G1T28), etc.), inhibidores de AKT, inhibidores de Hsp90 (p. ej. geldanamicina, radicicol, tanespimicina), inhibidores de la farnesiltransferasa (p. ej. tipifarnib), inhibidores de la aromatasa (anastrozol letrozol exemestano); un inhibidor de MEK, incluyendo, pero sin limitación, AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (también conocido como trametinib o JTP-74057), cobimetinib, PD0325901, PD318088, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 y U0126-EtOH; inhibidores de tirosina cinasas, incluyendo, pero sin limitación, AEE788, AG-1478 (Tirfosfostina AG-1478), AG-490, Apatinib (YN968D1), AV-412, AV-951 (Tivozanib), axitinib, AZD8931, BIBF1120 (Vargatef), BIBW2992 (Afatinib), BMS794833, BMS-599626, brivanib (BMS-540215), alaninato de brivanib (BMS-582664), cediranib (AZD2171), ácido crisofánico (crisofanol), crenolanib (CP-868569), CUDC-101, CYC116, dovitinib-ácido diláctico (TKI258 ácido diláctico), E7080, clorhidrato de erlotinib (Tarceva, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), foretinib (GSK1363089, XL880), gefitinib (ZD-1839 o Iressa), imatinib (Gleevec), mesilato de imatinib, Ki8751, KRN 633, lapatinib (Tykerb), linifanib (ABT-869), masitinib (Masivet, AB1010), MGCD-265, motesanib (AMG-706), MP-470, mubritinib (TAK 165), neratinib (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Desmetil Erlotinib, CP-473420), OSI-930, Pazopanib HCl, PD-153035 HCl, PD173074, pelitinib (EKB-569), PF299804, ponatinib (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), derivado de Raf265, regorafenib (BAY 73-4506), tosilito de sorafenib (Nexavar), malato de sunitinib (Sutent), telatinib (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), vandetanib (Zactima), diclorhidrato de vatalanib (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, quizartinib, cabozantinib, XL647, EGFR ARNip, FLT4 ARNip, KDR ARNip, agentes antidiabéticos tales como la metformina, agonistas de PPAR (rosiglitazona, pioglitazona, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, fenofibrato, indeglitazar), inhibidores de DPP4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, dutogliptina, gemigliptina, alogliptina) o un inhibidor del EGFR, incluyendo, pero sin limitación, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, Iressa, LY2874455, RO-5323441, tarceva (Erlotinib, OSI-774), CUDC-101 y WZ4002.

El segundo agente quimioterapéutico puede seleccionarse de entre afatinib, afuresertib, alectinib, alisertib, alvocidib, amsacrina, amonafida, amuvatinib, axitinib, azacitidina, azatioprina, bafetinib, barasertib, bendamustina, bleomicina, bosutinib, bortezomib, busulfán, cabozantinib, camptotecina, canertinib, capecitabina, cabazitaxel, carboplatino, carmustina, cenisertib, ceritinib, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, crenolanib, crizotinib, ciclofosfamida, citarabina, dabrafenib, dacarbazina, dacomitinib, dactinomicina, danusertib, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, dinaciclib, docetaxel, dovitinib, doxorubicina, epirubicina, epitinib, mesilato de eribulina, erlotinib, etirinotecán, etopósido, everolimus, exemestano, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gefitinib, gemcitabina, hidroxurea, ibrutinib, icotinib, idarubicina, idelalisib, ifosfamida, imatinib, imetelstat, ipatasertib, irinotecán, ixabepilona, lapatinib, lenalidomida, lestaurtinib, lomustina, lucitanib, masitinib, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, midostaurina, mitoxantrona, mitoxantrona, mubritinib, nelarabina, neratinib, nilotinib, nintedanib, mepesuccinato de omacetaxina, olaparib, orantinib, oxaliplatino, paclitaxel, palbociclib, palifosfamida tris, pazopanib, pelitinib, pemetrexed, pentostatina, plicamicina, ponatinib, poziotinib, pralatrexato, procarbazona, quizartinib, raltitrexed, regorafenib, ruxolitinib, seliciclib, sorafenib, estreptozocina, sulfatinib, sunitinib, tamoxifeno, tandutinib, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, theliatinib, tioguanina, tiotepa, topotecán, uramustina, valrubicina, vandetanib, vemurafenib (Zelboraf), vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina y similares. Los compuestos del presente documento pueden administrarse antes de, al mismo tiempo o posteriormente al tratamiento con el agente quimioterapéutico.

El tratamiento de un cáncer puede comprender la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente biológico utilizado para tratar el cáncer. El agente biológico puede seleccionarse de entre anti-BAFF (p. ej., belimumab); anti-CCR4 (p. ej., mogamulizumab); anti-CD19/CD3 (p. ej., blinatumomab); anti-CD20 (p. ej., obinituzumab, rituximab, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, tositumomab); anti-CD22 (p. ej., moxetumomab pasudotox); anti-CD30 (p. ej., brentuximab vedotin); anti-CD33 (p. ej., gemtuzumab); anti-CD37 (p. ej., otlertuzumab); anti-CD38 (p. ej., daratumumab); anti-CD52 (p. ej., alemtuzumab); anti-CD56 (p. ej., lorvotuzumab mertansina); anti-CD74 (p. ej., milatuzumab); anti-CD105; anti-CD248 (TEM1) (p. ej., ontuxizumab); anti-CTLA4 (p. ej., tremelimumab, ipilimumab); anti-EGFL7 (p. ej., parsatuzumab); anti-EGFR (HER1/ERBB1) (p. ej., panitumumab, nimotuzumab, necitumumab, cetuximab, imgatuzumab, futuximab); anti-FZD7 (p. ej., vantiectumab); anti-HER2 (ERBB2/neu) (p. ej., margetuximab, pertuzumab, ado-trastuzumab emtansina, trastuzumab); anti-HER3 (ERBB3); anti-HGF (p. ej., rilotumumab, ficlatuzumab); anti-IGF-1R (p. ej., ganitumab, figitumumab, cixutumumab, dalotuzumab); anti-IGF-2R; anti-KIR (p. ej., lirilumab, onartuzumab); anti-MMP9; anti-PD-1 (p. ej., nivolumab, pidilizumab, lambrolizumab); anti-PD-L1 (p. ej., Atezolizumab); anti-PDGFRA (p. ej., ramucirumab, tovetumab); anti-PD-L2; anti-PIGF (p. ej., ziv-aflibercept); anti-RANKL (p. ej., denosumab); anti-TNFRSF 9 (CD 137/4-1 BB) (p. ej., urelumab); anti-TRAIL-R1 /DR4, R2/D5 (p. ej., dulanerin); anti-TRAIL-R1/D4 (p. ej., mapatumumab); anti-TRAIL-R2/D5 (p. ej., conatumumab, lexatumumab, apomab); anti-VEGFA (p. ej.,

bevacizumab, ziv-aflibercept); anti-VEGFB (p. ej., ziv-aflibercept); y anti-VEGFR2 (p. ej., ramucirumab).

5. Formulaciones y administración

- 5 Las composiciones farmacéuticas o los compuestos se pueden formular mediante técnicas estándar usando uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables. Los portadores farmacéuticos adecuados se describen en el presente documento y en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a Ed. (2005). Los compuestos terapéuticos y sus sales fisiológicamente aceptables, hidratos y solvatos pueden formularse para su administración mediante cualquier vía adecuada, incluyendo, entre otras, por vía tópica, nasal, oral, parenteral, rectal o por inhalación.
- 10 La administración de la composición farmacéutica puede realizarse por vía intradérmica, subdérmica, intravenosa, intramuscular, intranasal, intracerebral, intratraqueal, intraarterial, intraperitoneal, intravesical, intrapleural, inyección intracoronaria o intratumoral, con una jeringa u otros dispositivos. También se contempla la administración transdérmica, al igual que la inhalación o la administración en aerosol. Los comprimidos, cápsulas y soluciones pueden administrarse por vía oral, rectal o vaginal.

- 15 Para administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, un comprimido o una cápsula preparados por medios convencionales con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los comprimidos y cápsulas que comprenden el principio activo pueden prepararse junto con excipientes tales como: (a) diluyentes o cargas, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa (p. ej., etilcelulosa, celulosa microcristalina), glicina, pectina, poliacrilatos y/o hidrogenofosfato de calcio, sulfato de calcio; (b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, estearatos metálicos, dióxido de silicio coloidal, aceite vegetal hidrogenado, almidón de maíz, benzoato de sodio, acetato de sodio y/o polietilenglicol; (c) aglutinantes, p. ej., silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilmetilcelulosa; (d) disgregantes, p. ej., almidones (incluyendo almidón de patata o almidón de sodio), glicolato, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; (e) agentes humectantes, p. ej., lauril sulfato de sodio y/o f) absorbentes, colorantes, saporíferos y edulcorantes. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento.

- 30 El portador puede ser una ciclodextrina, tal como para mejorar la solubilidad y/o biodisponibilidad de los compuestos del presente documento. La ciclodextrina para su uso en las composiciones farmacéuticas puede seleccionarse entre α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos. La ciclodextrina puede seleccionarse entre β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

- 35 Los compuestos pueden formularse con una ciclodextrina o derivados de la misma seleccionados de la carboxialquilciclodextrina, hidroxialquilciclodextrina, sulfoalquiléter ciclodextrina, y una alquilciclodextrina. El grupo alquilo de la ciclodextrina puede ser metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo.

- 40 Cuando se usa en una formulación con el compuesto de la presente divulgación, la ciclodextrina puede estar presente en aproximadamente un 0,1 p/v a aproximadamente un 30 % p/v, de aproximadamente un 0,1 p/v a aproximadamente un 20 % p/v, de aproximadamente un 0,5 % p/v a aproximadamente un 10 % p/v, o de aproximadamente un 1 % p/v a aproximadamente un 5 % p/v. La ciclodextrina puede estar presente en aproximadamente un 0,1 % p/v, aproximadamente un 0,2 % p/v, aproximadamente un 0,5 % p/v, aproximadamente un 1 % p/v, aproximadamente un 2 % p/v, aproximadamente un 3 % p/v, aproximadamente un 4 % p/v, aproximadamente un 5 % p/v, aproximadamente un 6 % p/v, aproximadamente un 7 % p/v, aproximadamente un 8 % p/v, aproximadamente un 9 % p/v, aproximadamente un 10 % p/v, aproximadamente un 12 % p/v, aproximadamente un 14 % p/v, aproximadamente un 16 % p/v, aproximadamente un 18 % p/v, aproximadamente un 20 % p/v, aproximadamente un 25 % p/v, o aproximadamente un 30 % p/v o más.

- 50 Los comprimidos pueden recubrirse con una película o recubrirse entéricamente según los métodos conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con portadores y aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, agentes de suspensión, p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo, lecitina o goma arábica; vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados; y conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales tampón, aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes según corresponda. Si se desea, se pueden formular adecuadamente preparaciones para administración oral para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo.

- 65 Los compuestos se pueden formular para su administración parenteral, por ejemplo mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para su inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido opcionalmente. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones acuosas isotónicas. Para administración parenteral, los compuestos pueden prepararse con un tensioactivo, tales como Cremophor, o disolventes lipofílicos, tales como

triglicéridos o liposomas. Las composiciones pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de soluciones, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Como alternativa, el compuesto puede estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril y libre de pirógenos, antes de su uso. De manera adicional, también

Para administración por inhalación, el compuesto puede administrarse convenientemente en forma de una presentación en aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado.

En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, por ejemplo, lactosa o almidón.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto con un portador. Los portadores preferidos incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del sujeto. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se encuentran en forma de un vendaje o parche que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado y un medio para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden usar formulaciones transdérmicas de matriz.

Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, p. ej., en la piel y los ojos, son preferentemente soluciones acuosas, ungüentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Las formulaciones pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

El compuesto también puede formularse como una composición rectal, por ejemplo, supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales, por ejemplo, manteca de cacao u otros glicéridos, o agentes formadores de gel, tales como carbómeros.

El compuesto se puede formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. El compuesto puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite adecuado), resinas de intercambio iónico, polímeros biodegradables, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal muy poco soluble.

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el principio activo. El paquete puede, por ejemplo, comprender láminas de metal o plástico, por ejemplo, un blister. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

6. Cantidad efectiva y dosificación

Una composición farmacéutica del compuesto puede administrarse a un sujeto, preferentemente un ser humano, a una dosis terapéuticamente eficaz para prevenir, tratar o controlar una afección o enfermedad como se describe en el presente documento. La composición farmacéutica se administra a un sujeto en una cantidad suficiente para provocar una respuesta terapéutica eficaz en el sujeto. Una respuesta terapéutica eficaz es una respuesta que detiene o ralentiza al menos parcialmente los síntomas o complicaciones de la afección o enfermedad. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "dosis terapéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz". Se puede tener en cuenta la dosificación de los compuestos, entre otras, la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, la edad, la afección que se está tratando, la gravedad de la afección que se está tratando, la forma de administración, la vía de administración. El tamaño de la dosis se determinará también según la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto adverso que acompañe a la administración de un compuesto terapéutico particular en un sujeto particular.

Una dosis adecuada de los compuestos de la divulgación o de una composición de la misma puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de 0,01 mg/kg a 900 mg/kg, de 0,1 mg/kg a 800 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg, de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, de 4 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg. Las dosificaciones adecuadas del compuesto pueden ser de aproximadamente 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg o 1000 mg/kg. La dosis del compuesto puede administrarse una vez al día o dividirse en subdosis y administrarse en dosis múltiples, p. ej., dos veces, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos pueden administrarse con uno o más de un segundo compuesto, de forma secuencial o al mismo tiempo, por la misma vía o por diferentes vías de administración. Cuando se administran de forma secuencial, se selecciona el tiempo entre administraciones para beneficiar, entre otras, la eficacia terapéutica y/o la seguridad del tratamiento combinado. Los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse primero seguidos de un segundo compuesto, o alternativamente, el segundo compuesto administrado en primer lugar seguido de los compuestos de la presente divulgación. A modo de ejemplo y no de limitación, el tiempo entre administraciones es de aproximadamente 1 h, de aproximadamente 2 h, de aproximadamente 4 h, de aproximadamente 6 h, de aproximadamente 12 h, de aproximadamente 16 h o de aproximadamente 20 h. El tiempo entre administraciones puede ser de aproximadamente 1, de aproximadamente 2, de aproximadamente 3, de aproximadamente 4, de aproximadamente 5, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 días más. El tiempo entre administraciones puede ser de aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas o 4 semanas o más. El tiempo entre administraciones puede ser de aproximadamente 1 mes o 2 meses o más.

Cuando se administran de forma concurrente, el compuesto puede administrarse por separado al mismo tiempo que el segundo compuesto, por la misma vía o por vías diferentes, o administrarse en una única composición por la misma vía. La cantidad y la frecuencia de administración del segundo compuesto pueden usar dosificaciones estándar y frecuencias de administración estándar usadas para el compuesto en particular. Véase, p. ej., Physician's Desk Reference, 70.^a Ed., PDR Network, 2015.

Cuando los compuestos de la presente divulgación se administran junto con un segundo compuesto, la dosis del segundo compuesto puede administrarse a una dosis terapéuticamente eficaz. Una dosis adecuada puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 900 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 800 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 700 mg/kg, de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, de aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg. Las dosificaciones adecuadas del segundo compuesto pueden ser de aproximadamente 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, 250 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg, 500 mg/kg, 600 mg/kg, 700 mg/kg, 800 mg/kg, 900 mg/kg o 1000 mg/kg. Se ofrece orientación sobre las dosificaciones del segundo compuesto en la publicación Physicians' Desk Reference, 70.^a Ed, PDR Network (2015).

Debe entenderse que las dosificaciones óptimas, la toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos compuestos pueden variar dependiendo de la potencia relativa del compuesto individual y pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, determinando la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación, DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren los compuestos o combinaciones de los mismos que presentan grandes índices terapéuticos. Aunque pueden usarse determinados agentes que muestren efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de administración que dirija dichos agentes al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células normales y, de este modo, reducir los efectos secundarios.

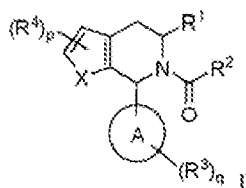
Los datos obtenidos de, por ejemplo, los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden usar para formular un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos de moléculas pequeñas se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración. Para cualquiera de los compuestos utilizados como se ha descrito en el presente documento, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos celulares. Se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración en plasma circulante que incluya la CI_{50} (la concentración del compuesto de prueba que alcanza la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) según se determina en cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar de forma más precisa las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

7. Métodos de preparación

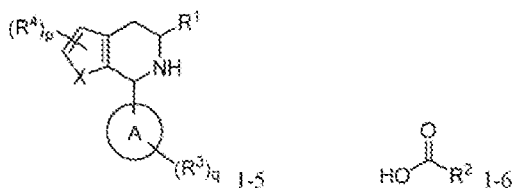
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar aún más los compuestos y composiciones para su uso como se proporciona en el presente documento. Los ejemplos descritos son ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el alcance de la invención o las invenciones de ninguna manera.

Los compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse teniendo en cuenta las orientaciones proporcionadas en el presente documento, incorporando reacciones químicas conocidas y procedimientos relacionados tales como la separación y la purificación. A continuación y en los Ejemplos se describen métodos y procedimientos representativos para la preparación de los compuestos de la presente divulgación. Los acrónimos son abreviaturas que se utilizan por convención en la bibliografía y las revistas científicas.

Se proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal del mismo:



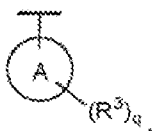
5 en donde cada uno de anillo A, X, R¹, R², R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 1-5 con un compuesto de Fórmula 1-6:



10 en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal del mismo;

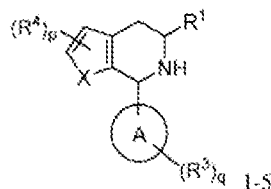
siempre que se cumpla al menos una de las siguientes:

- 15 1) R¹ es distinto de -C(O)OCH₃;
- 2) R² es -alquino C₂ opcionalmente sustituido con un -CH₃; o
- 20 3) cuando R¹ es -C(O)OCH₃ y R² es -CH₂Cl, entonces el resto

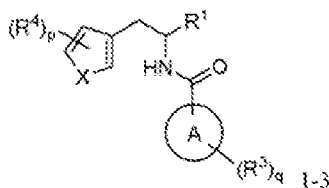


25 es distinto de 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-nitrofenilo, 4-bromofenilo, ciclohexilo, furilo o 4-metoxifenilo.

Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula 1-5, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal del mismo:



30 en donde cada uno de anillo A, X, R¹, R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento, puede comprender la ciclación de un compuesto de Fórmula 1-3:



35 en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula 1-5, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal del mismo.

Se entiende que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variarse, la secuencia de las reacciones alterarse, y las etapas adicionales empleadas para producir compuestos comprenderse en la presente divulgación, como demuestran los siguientes ejemplos. Existen referencias generales de reacciones químicas conocidas útiles para sintetizar los compuestos divulgados (véase, p. ej., Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Quinta edición, Wiley Interscience, 2001; o Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry, Parte B, Reaction and Synthesis*; Quinta edición, Springer, 2007; o Li, J.J. *Name Reactions, A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; Quinta edición, Springer, 2014).

Se apreciará que cuando se proporcionan las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden usarse otras condiciones de proceso a menos que se indique otra cosa. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la materia mediante procedimientos de optimización rutinarios.

Adicionalmente, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Los grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como las condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience, y las referencias citadas en los mismos.

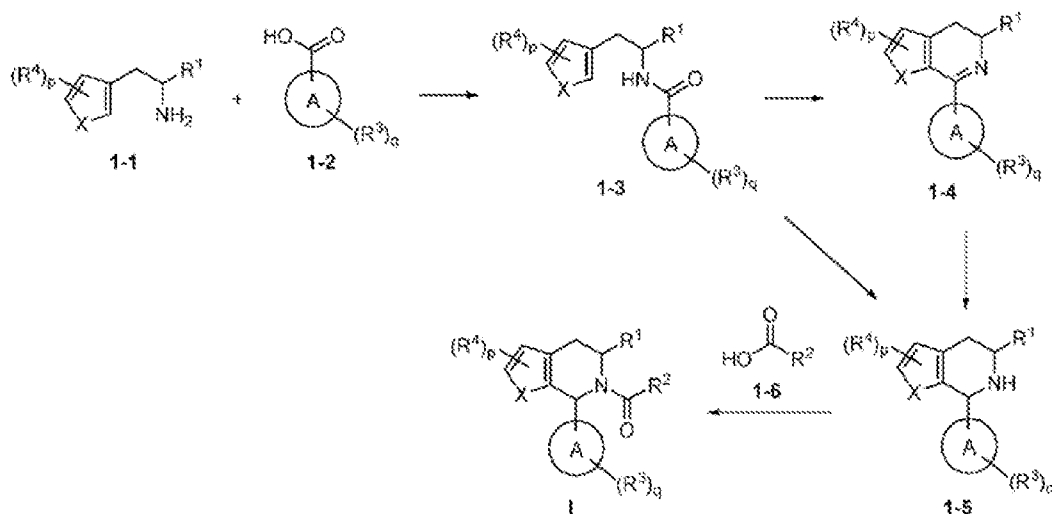
Asimismo, los compuestos de esta divulgación pueden contener uno o más centros quirales. En consecuencia, si se desea, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros individuales o diastereómeros, o como mezclas enriquecidas con estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del ámbito de la divulgación, a menos que se indique lo contrario. Se pueden preparar estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos ya conocidos en la técnica. Como alternativa, las mezclas racémicas de dichos compuestos se pueden separar usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, reactivos de resolución quiral y similares.

Los materiales de partida para las siguientes reacciones son generalmente compuestos conocidos o se pueden preparar por medio de procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, muchos de los materiales de partida se encuentran disponibles a partir de proveedores comerciales tales como Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, Estados Unidos), Bachem (Torrance, California, EE.UU.), Emka-Chemce o Sigma (St. Louis, Missouri, Estados Unidos). Otros se pueden preparar mediante procedimientos, o modificaciones obvias de los mismos, que se describen en los textos de referencia estándar, tales como Fieser y Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Volúmenes 1-5, y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5.^a Edición, 2001), y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989).

Síntesis general

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden ajustarse a los esquemas generales que se muestran a continuación. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con las síntesis generales descritas a continuación en el esquema 1, donde los reactivos adecuados pueden adquirirse de fuentes comerciales o sintetizarse mediante métodos conocidos o métodos adaptados a partir de los ejemplos proporcionados en el presente documento. En el esquema 1, cada uno de anillo A, X, R¹, R², R³, R⁴, p, y q son independientemente como se definen en el presente documento.

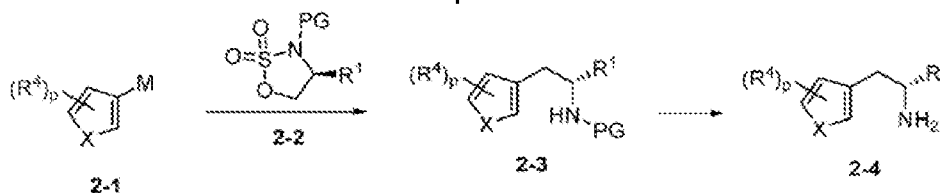
Esquema 1



En el esquema 1, el compuesto **1-3** puede proporcionarse acoplando la amina **1-1** con el ácido **1-2** en condiciones estándar de reacción de formación de enlace amida. La ciclización del compuesto **1-3** para proporcionar el compuesto **1-5** puede lograrse formando primero el compuesto **1-4** seguido de reducción usando un hidruro (p. ej., NaBH₄, LiAlH₄, etc.). Como alternativa, el compuesto **1-5** puede proporcionarse directamente a partir del compuesto **1-3** en condiciones adecuadas, tal como un disolvente aprótico en presencia de un catalizador ácido. Los compuestos de Fórmula I pueden proporcionarse a continuación acoplando el compuesto **1-5** con el compuesto **1-6** en condiciones de reacción adecuadas para proporcionar compuestos de Fórmula I. Una vez completada cada reacción, cada uno de los compuestos intermedios o finales puede recuperarse y, opcionalmente, purificarse, mediante técnicas convencionales tales como la neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Los materiales de partida y reactivos apropiados para su uso en el Esquema 1 pueden adquirirse o prepararse por métodos conocidos por un experto en la materia. Como se muestra en el Esquema 2, pueden proporcionarse materiales de partida quirales o enriquecidos enantioméricamente para usar en el método del Esquema 1 convirtiendo un aminoalcohol quiral o enriquecido enantioméricamente en un dióxido de oxatiazolidina **2-2**. En el Esquema 2, X, R¹, R⁴, y p son independientemente como se definen en el presente documento, M es un haluro metálico (p. ej., MgBr) y PG es un grupo protector (p. ej., Boc).

Esquema 2

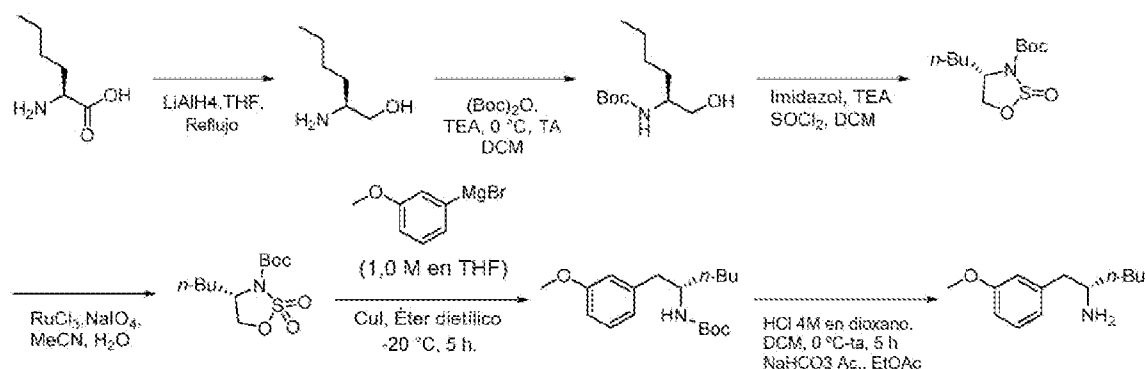


Con respecto al Esquema 2, el compuesto **2-1** se acopla al compuesto **2-2** en condiciones de acoplamiento estándar para producir el compuesto **2-3**. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador adecuado (p. ej., CuI) utilizando disolventes/mezclas de disolventes adecuados. La desprotección del compuesto **2-3** proporciona el compuesto **2-4**. Una vez completada la reacción, cada producto intermedio puede recuperarse mediante técnicas convencionales tales como la neutralización, extracción, precipitación, cromatografía, filtración y similares.

Algunas veces, en los métodos de los Esquemas 1 y 2, los diversos sustituyentes en el compuesto de partida (p. ej., compuesto **1-1** y compuesto **1-2**, (p. ej., anillo A, R¹, R², R³, etc.) son como se definen para la Fórmula I. Sin embargo, debe apreciarse también que la derivatización química y/o la interconversión de grupos funcionales, puede utilizarse para modificar adicionalmente cualquiera de los compuestos del Esquema 1 o del Esquema 2 con el fin de proporcionar los diversos compuestos de la Fórmula I.

Otros compuestos de la divulgación pueden sintetizarse utilizando las rutas sintéticas anteriores y adaptando los procedimientos de síntesis química disponibles para el experto. En los Ejemplos se ofrecen ejemplos de métodos de síntesis. Debe entenderse que cada uno de los procedimientos que describen la síntesis de compuestos de ejemplo forman parte de la memoria descriptiva y, por tanto, se incorporan a la descripción detallada de esta divulgación.

EJEMPLOS SINTÉTICOS

Producto intermedio 1: Síntesis del producto intermedio (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina

(S)-2-amino-1-hexanol: A una solución de ácido (S)-2-amino-1-hexanoico (30,0 g, 228,6 mmol, 1 eq) en THF (300 ml) a 0 °C se añadió aluminiohidruro de litio (1 M en THF, 458 ml, 457,3 mmol, 2 eq) durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 14 h en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml), después del procesamiento de Fisher, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, usando éter dietílico, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto, sin purificación adicional, el producto en bruto pasó a la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (s, 3H), 1,29-1,39 (m, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,81 (s, 1H), 3,23-3,25 (m, 1H), 3,55-3,56 (m, 1H).

(S)-1-(1-hidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de (S)-2-amino-1-hexanol (24,5 g, 209,06 mmol, 1 eq) en DCM (250 ml) se añadió TEA (58,76 ml, 418,12 mmol, 2 eq) a 0 °C gota a gota, se agitó durante 5 minutos, a continuación, dicarbonato de di-*tert*-butilo (57,63 ml, 250,87 mmol, 1,2 eq). Tras agitar a temperatura ambiente durante 14 h, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2X150 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua, a continuación con solución acuosa de NaHCO₃ (~30 ml) y finalmente con solución de salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice Combiflash equipado con MeOH en DCM como eluyente para dar el (S)-1-(1-hidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90 (s, 3 H), 1,25-1,33 (m, 6H), 1,38-1,41 (m, 9H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H).

Se disolvieron 1H-imidazol (25 g, 368,1 mmol, 4 equiv) y trietilamina (39 ml, 276,1 mmol, 3 eq) en diclorometano anhidro (200 ml, disolvente comercial seco) a t.a. y la mezcla se enfrió a 0 °C (temperatura externa, mantenida con hielo). A continuación se añadió lentamente cloruro de tionilo (7,3 ml, 101,2 mmol, 1,1 eq) gota a gota a través de un embudo adicional durante un periodo de ~30 minutos mientras se mantenía la temperatura del baño a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos más a 0 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió -78 °C. A continuación, se añadió una solución de (S)-1-(1-hidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (20 g, 92,03 mmol, 1 eq) hecha en diclorometano anhidro (100 ml, disolvente comercial seco) a t.a. a través de un embudo adicional gota a gota a la mezcla de reacción agitada a -78 °C durante un periodo de 45 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas adicionales. A continuación, se retiró el baño de hielo seco y acetona y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada la reacción (TLC, EA al 10 % en hexano), la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua (200 ml x 3) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida en rotavapor para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en hexano como eluyente. El producto se eluyó al 10-25 % de EA en hexano para dar el 2-óxido de (4S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,91 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27-1,38 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,67-1,73 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 2H).

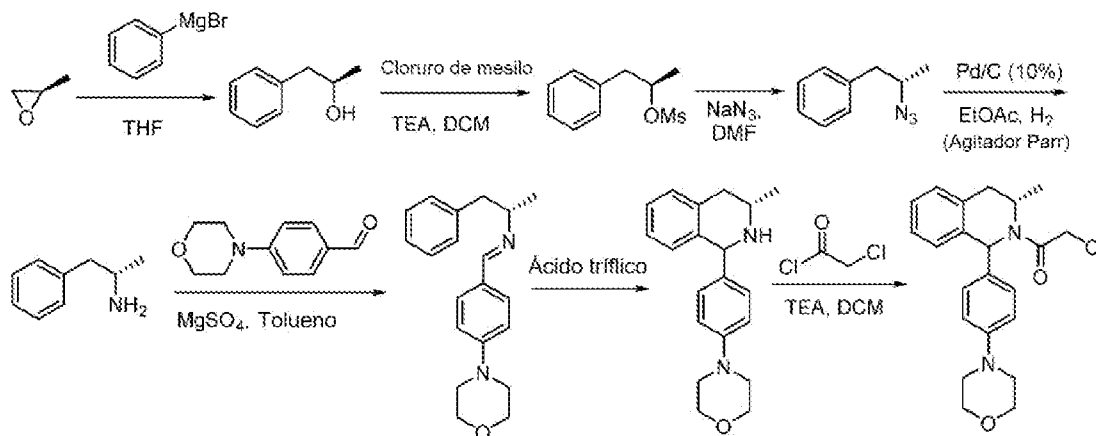
2,2-Dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo: Esta reacción se realizó 20 g x 2 lotes. Se añadió cloruro de rutenio (III) (0,463 g, 2,23 mmol, 0,014 eq), a una solución agitada de 2-óxido de (4S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (42,0 g, 159,48 mmol, 1 eq), en acetonitrilo (400 ml) y agua (200 ml) a 0 °C, seguido de la adición en porciones de metaperyodato sódico (37,43 g, 175,43 mmol, 1,1 eq). La mezcla bifásica se agitó a t.a. durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de sinterizado, se lavó con acetato de etilo. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para dar el 2,2-dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89-0,92 (m, 3H), 1,24-1,37 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,77-1,83 (m, 1H), 1,88-1,89 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 2H), 4,59-4,63 (m, 1H).

(S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de yoduro de cobre (0,95 g, 5,017 mmol, 0,1 eq) en éter dietílico (150 ml) se añadió bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (1 M en THF) (98,5 ml, 100,35 mmol, 2

eq) gota a gota durante un periodo de 15 min a -20 °C (baño de mezcla de sal y hielo). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -20 °C (baño de mezcla de sal y hielo). Después de este tiempo, se añadió una solución de 2,2-dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (14 g, 50,172 mmol, 1 eq) en éter dietílico (100 ml) a -20 °C (baño de mezcla de sal y hielo) gota a gota durante un periodo de 25 min a la masa de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a -20 °C. Finalmente, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (70 ml) a -20 °C (baño de mezcla de sal y hielo). La mezcla se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y se lavó a fondo con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en n-hexano como eluyente para obtener (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (ES) m/z = 208,2 $[M+H]^+$ sin masa de boc observada. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,86-0,87 (m, 3H), 1,25-1,28 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,73 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,29 (s a, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 7,17-7,21 (m, 1H), no se observó NH de amida.

(S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina: A una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (12,0 g, 39,033 mmol, 1 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió lentamente a 0 °C HCl 4 M en 1,4-dioxano (150 ml). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se basificó mediante solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El compuesto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina. LCMS (ES) m/z = 208,1 $[M+H]^+$

Procedimiento 1: Síntesis del compuesto 1



A una mezcla agitada de (R)-2-metiloxirano (10 g, 172 mmol, 1 eq) en tetrahydrofurano seco (100 ml) se añadió bromuro de fenil magnesio (3 M en éter dietílico) (63 ml, 183 mmol, 1,1 eq) a -10 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 15 % en hexano). La mezcla de reacción se interrumpió con solución saturada de cloruro de amonio. El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando un 15 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (R)-1-fenilpropan-2-ol. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,23 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,48 (s, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 7,21-7,31 (m, 5H).

A una mezcla agitada de (R)-1-fenilpropan-2-ol (0,5 g, 3,671 mmol, 1 eq) y trietilamina (1,54 ml, 11 mmol, 3 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de metansulfonilo (0,42 ml, 5,5 mmol, 1,5 eq) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (diclorometano al 50 % en hexano). La mezcla de reacción se interrumpió con agua. El producto en bruto se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto metanosulfonato de (R)-1-fenilpropan-2-ilo, que se llevó tal como estaba, sin purificar, a la siguiente etapa. RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,89-2,99 (m, 2H), 4,85-4,95 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 5H).

A una solución agitada de metanosulfonato de (R)-1-fenilpropan-2-ilo (0,5 g en bruto, 2 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió azida sódica (0,18 g, 2,80 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 5 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), las

capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 × 30 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para obtener (S)-(2-azidopropil)benceno. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H).

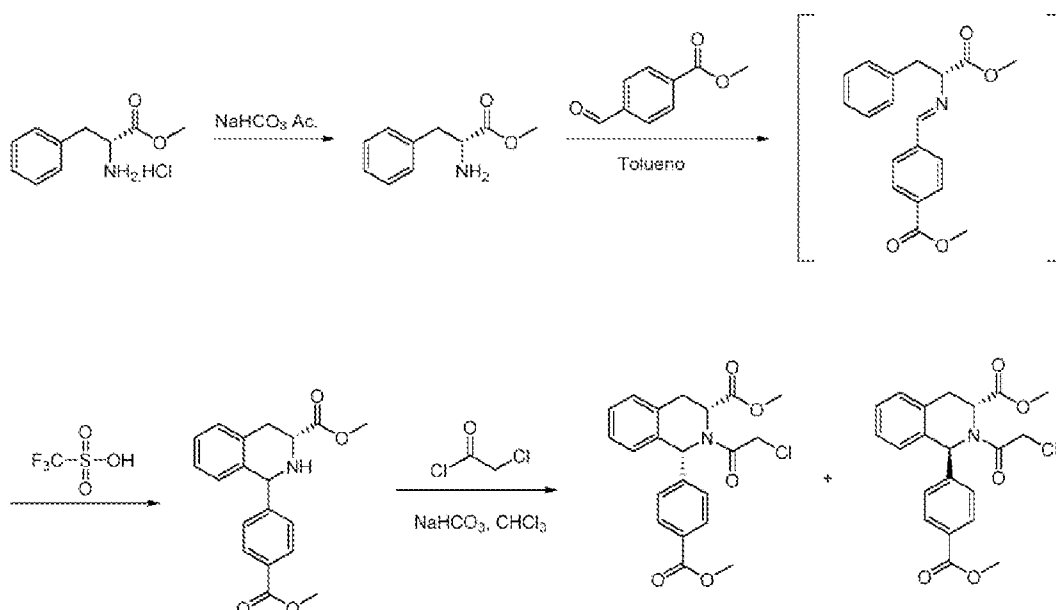
A una solución agitada de (S)-(2-azidopropil)benceno (0,24 g, 1,5 mmol, 1 eq) en acetato de etilo (10 ml) se añadió Paladio, (10 % sobre polvo de carbón activado, 50 % mojado con agua) (0,05 g) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se sometió a hidrogenación usando presión de hidrógeno (globo, si el aparato de Parr a gran escala es adecuado) agitada durante 8 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 10 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, el lecho de celite se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (S)-1-fenilpropan-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,49-2,59 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,09-7,31 (m, 5H).

A una solución de (S)-1-fenilpropan-2-amina (0,2 g, 1,5 mmol, 1 eq) y 4-morfolinobenzaldehído (0,28 g, 1,5 mmol, 1 eq) en tolueno (10 ml) se añadió MgSO₄ anhidro (0,2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 4 h. La TLC (acetato de etilo al 70 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La parte sólida se eliminó de la mezcla de reacción por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La (S)-1-(4-morfolinofenil)-N-(1-fenilpropan-2-il)metanimina en bruto obtenida se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de (S)-1-(4-morfolinofenil)-N-(1-fenilpropan-2-il)metanimina (0,5 g en bruto) en ácido triflico (0,5 ml) se agitó a 130 °C durante 24 h. La TLC al 5 % (metanol en diclorometano) mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua helada (5 ml), y a continuación se basificó con solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % hasta pH = 12. El producto se extrajo en acetato de etilo (30 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando metanol al 5 % en diclorometano como eluyente. El producto aislado se purificó de nuevo por HPLC preparativa [Condiciones analíticas: Columna: Inertsil ODS 3V (250 mm × 4,6 mm × 5 μm), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): CH₃CN, caudal: 1,0 ml/min, composición de B: 0/10, 12/80, 25/90, 27/10, 30/10] para obtener 4-(4-((3S)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)morfolina. LCMS (ES) m/z = 309,2 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,24 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,69-2,81 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 5H), 3,85 (s a, 4H), 5,05 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H).

A una solución de 4-(4-((3S)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)morfolina (0,04 g, 0,129 mmol, 1 eq) en cloroformo (5 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,021 g, 0,259 mmol, 2,0 eq) a 0 °C, seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (0,015 ml, 0,194 mmol, 1,5 eq). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h en atmósfera de N₂. La TLC (acetato de etilo al 40 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación, la reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando EtOAc al 50 % en n-hexano como fase móvil para obtener 2-cloro-1-((3S)-3-metil-1-(4-morfolinofenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)etan-1-ona. LCMS (ES) m/z = 385,3 [M+H]⁺; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 1,25 (s a, 3H), 2,3-2,5 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 1H), 3,14 (s a, 4H), 3,85 (s a, 4H), 4,16-4,26 (m, 3H), 5,97 (s a, 1H), 6,83 (s a, 2H), 7,07 (s a, 2H), 7,19 - 7,25 (m, 4H). Pureza por HPLC quiral: 48,93 (trans): 47,12 % (cis).

Procedimiento 2: Síntesis de los compuestos 2 y 3



El clorhidrato de D-fenilalaninato de metilo (0,3 g, 1,391 mmol, 1 eq) se repartió entre el acetato de etilo y la solución de bicarbonato sódico y se agitó durante 15 min, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fracciones combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener D-fenilalaninato de metilo. LCMS (ES) $m/z = 180,1$ $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm, 2,83-2,88 (m, 1H), 3,07-3,11 (m, 1H), 3,71-3,75 (m, 4H), 7,18-7,32 (m, 5H).

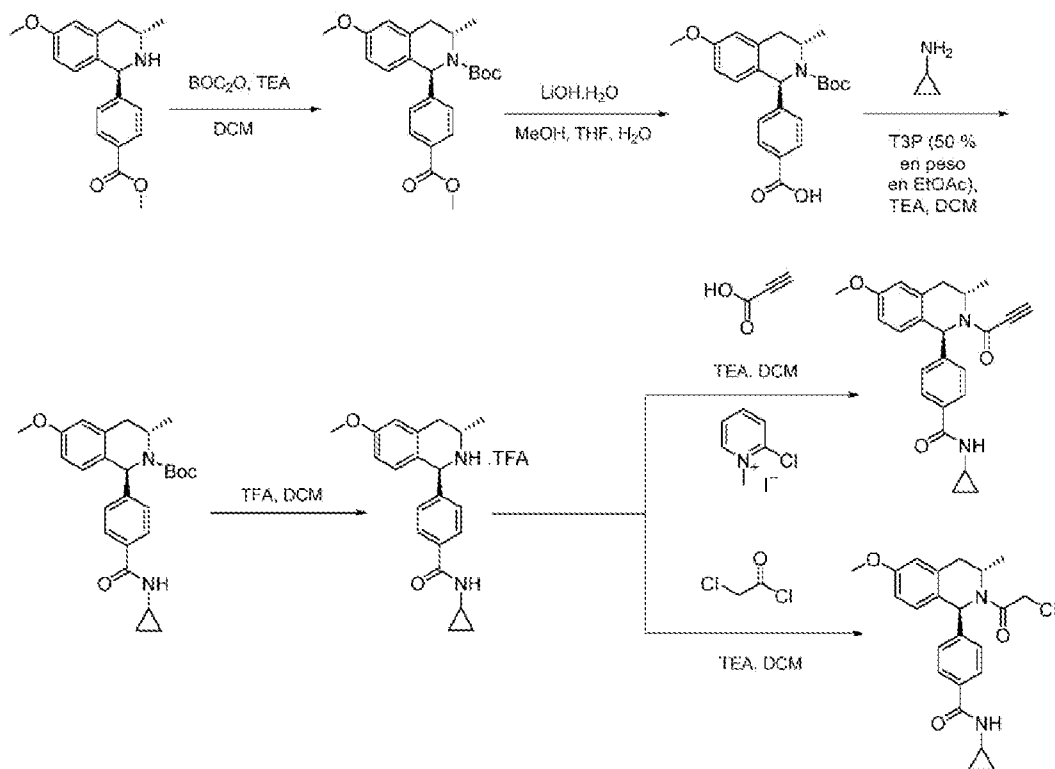
A una solución de D-fenilalaninato de metilo (0,1 g, 0,557 mmol, 1 eq) en tolueno (10 ml) se añadió 4-formilbenzoato de metilo (0,09 g, 0,557 mmol, 1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (R,E)-4-(((1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)benzoato de metilo y el producto en bruto obtenido se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

El (R,E)-4-(((1-metoxi-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)imino)metil)benzoato de metilo (0,3 g en bruto) se mezcló con ácido trifluórico (2 ml) y la mezcla se calentó a 130 °C y se agitó durante 18 h y la mezcla se analizó por LCMS (la LCMS mostró el producto hidrolizado ácido (3R)-1-(4-carboxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 10 ml de metanol anhidro. La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con trietilamina y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente para proporcional (3R)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $m/z = 326,2$ $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (3R)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (0,12 g, 0,368 mmol, 1 eq) y bicarbonato sódico (0,06 g, 0,737 mmol, 2 eq) en cloroformo (5 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,044 ml, 0,553 mmol, 1,5 eq) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones analíticas: - Columna: Inertsil ODS 3V (250 mm x 4,6 mm x 5 μ m), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): CH_3CN , caudal: 1,0 ml/min, composición de B: 0/20, 12/80, 25/90, 27/20, 30/20] para obtener (1S,3R)-2-(2-cloroacetyl)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (3). En TLC, mancha polar en comparación con la correspondiente al otro isómero. LCMS (ES) $m/z = 402$ $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3,04-3,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,46 (m, 3H), 3,78-3,79 (s, 3H), 3,98, 4,30 (m, 0,5H, 0,5H), 4,67-4,73 (m, 1H), 5,21, 5,37 (m, 0,5H, 0,5H), 6,28-6,52 (s, 0,5H, 0,5H), 7,11-7,21 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 3H), 7,88-7,89 (m, 2H). Pureza por HPLC quiral con 2 picos con 61,1 % y 36,7 %;

y (1R,3R)-2-(2-cloroacetyl)-1-(4-(metoxicarbonil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxilato de metilo (2). En TLC, mancha no polar en comparación con la correspondiente al otro isómero. LCMS (ES) $m/z = 402$ $[M+H]^+$; RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,98-3,02 (m, 0,5H), 3,07-3,12 (m, 1H), 3,21-3,22 (m, 0,5H), 3,27 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,22-4,26 (m, 1H), 4,31-4,40 (m, 1H), 4,65-4,75, 5,02 (m, 1H), 6,42, 6,77 (m, 0,8H, 0,3H), 7,11-7,38 (m, 4H), 7,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,83-7,89 (m, 2H). Pureza por HPLC quiral con 2 picos con 74,37 % y 25,6 %.

Procedimiento 3: Síntesis de los compuestos 4 y 5



A una solución del compuesto 4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (0,35 g, 1,12 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,45 g, 4,49 mmol, 4,0 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,715 g, 2,24 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo. LC-MS (m/z): 356,0 [M-^tBu+H]⁺.

A una solución del compuesto (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,650 g, 1,57 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de THF: MeOH: H₂O (9 ml:1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,331 g, 7,89 mmol, 5,0 eq) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se acidificó con una solución de ácido cítrico al 5 % (pH=9). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para dar ácido 4-((1S,3S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico en bruto. LC-MS (m/z): 396,0 [M+H]⁺.

A una solución del compuesto ácido 4-((1S,3S)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico (0,38 g, 0,957 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,4 ml, 2,87 mmol, 3,0 eq) y ciclopropanamina (0,65 g, 1,14 mmol, 1,2 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción anterior se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (1,4 ml, 1,97 mmol, 1,2 eq) a la misma temperatura y se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar (1S,3S)-1-(4-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo en bruto. LC-MS (m/z): 381,0 [M-^tBu+H]⁺.

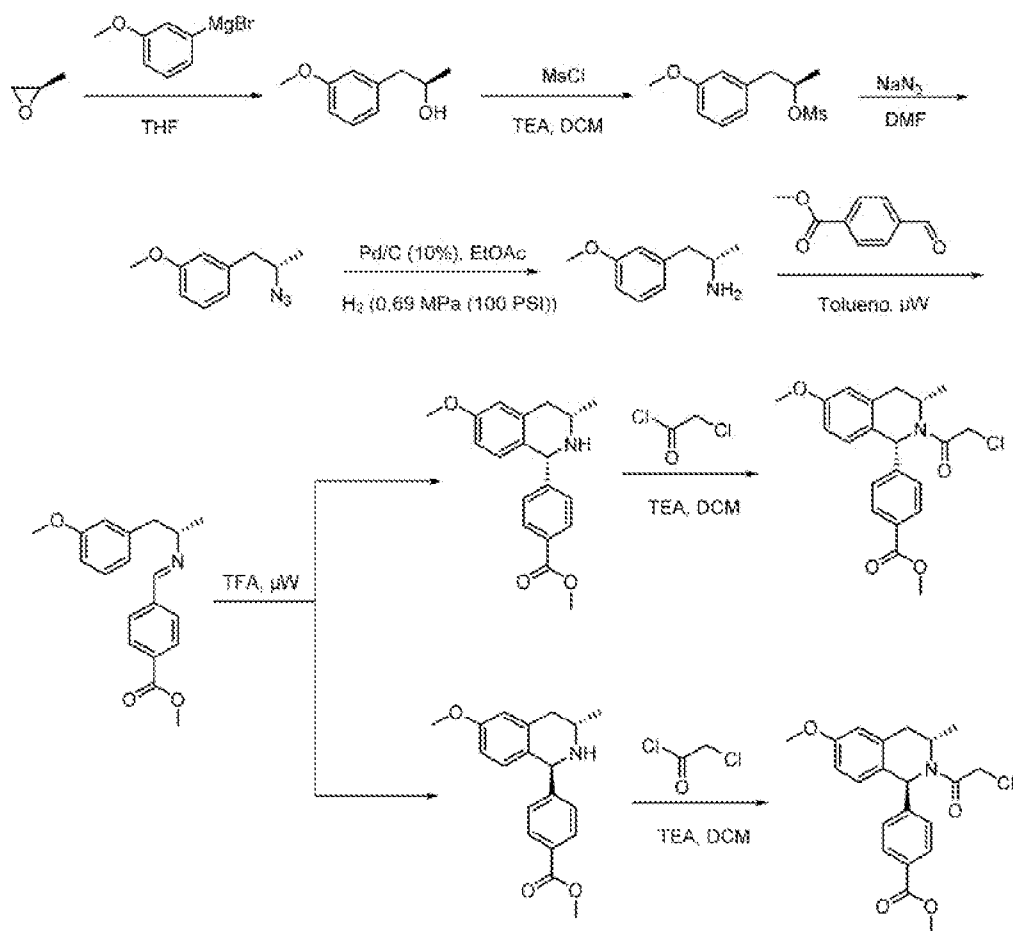
A una solución del compuesto (1S,3S)-1-(4-(ciclopropilcarbamoil)fenil)-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,27 g, 0,61 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,084 g, 0,74 mmol, 1,2 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar N-ciclopropil-4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2λ⁴-isoquinolin-1-il)benzamida en bruto. LC-MS (m/z): 337,0 [M+H]⁺.

A una solución de N-ciclopropil-4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2λ⁴-isoquinolin-1-il)benzamida (0,2 g, 0,59 mmol, 1,0 eq) en DCM (8,0 ml) se añadió TEA (0,12 g, 1,18 mmol, 2,0 eq) a 0 °C, se agitó

durante 15 min y a continuación se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,08 g, 0,71 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. LCMS y TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando EtOAc al 15 %/hexano como eluyente seguido de TLC preparativa con EtOAc al 30 % en hexano como eluyente para dar 4-((1S,3S)-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclopropilbenzamida. LC-MS (m/z): 413,3 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,49-0,52 (m, 2H), 0,52-0,64 (m, 2H), 0,66 (s a, 3H), 2,65-2,66 (m, 1H), 2,77-2,81 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,37 - 4,74 (s a, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,74-6,75 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,320-7,302 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 8,13 (s, 1H).

A una solución de N-ciclopropil-4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-2λ⁴-isoquinolin-1-il)benzamida (0,2 g, 0,59 mmol, 1,0 eq) en DCM (10,0 ml) se añadió trietilamina (0,162 g, 1,42 mmol, 2,4 eq) y ácido propiónico (0,041 ml, 0,59 mmol, 1,0 eq) y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción anterior se añadió yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (0,182 g, 0,71 mmol, 1,2 eq) y se agitó durante 16 horas. La LCMS y la TLC (MeOH al 5 % en DCM) mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa con EtOAc al 70 % en hexano como eluyente para dar N-ciclopropil-4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-2-propioil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida. LC-MS (m/z): 389,0 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,49-0,51 (m, 2H), 0,52-0,65 (m, 2H), 0,66 (s a, 3H), 2,65-2,66 (m, 1H), 2,78-2,82 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,37 - 4,74 (s a, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (s, 2H), 8,13 (s, 1H).

Procedimiento 4: Síntesis de los compuestos 6 y 7



A una solución de (R)-2-metiloixirano (3,0 g, 51,72 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml) se añadió bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (62 ml, 62,06 mmol, 1,2 eq) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa de cloruro amónico (10 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 × 20 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (n-hexano/EtOAc

= 8:1, $R_f = 0,24$) para dar (R)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ol. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,49-2,51 (m, 1H), 2,61-2,66 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,71-6,74 (m, 3H), 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H).

- 5 A una solución de (R)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ol (2,8 g, 16,86 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml) se añadió trietilamina (5,1 g, 50,58 mmol, 3,0 eq) a 0 °C, seguido por cloruro de mesilo (2,8 g, 25,30 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,0 h en una atmósfera de N_2 . La TLC (EtOAc al 30 % en n-hexano) mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar (R)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilmetanosulfonato. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,84-2,89 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,87-4,92 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 7,21-7,23 (m, 1H).

- 15 A una solución de (R)-1-(3-metoxifenil)propan-2-ilmetanosulfonato (3,8 g, 15,57 mmol, 1,0 eq) en DMF (38 ml) se añadió azida sódica (1,2 g, 18,68 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La TLC (EtOAc al 5 % en n-hexano) mostró que la reacción se había completado. La reacción se diluyó con agua (15 ml) y EtOAc (50 ml), se separó la capa orgánica, se lavó con agua (5 $\times$ 25 ml), salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (n-hexano/EtOAc = 9,7:0,2, $R_f = 0,6$) para dar (S)-1-(2-azidopropil)-3-metoxibenceno. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,66-2,71 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,74-6,79 (m, 3H), 7,20-7,22 (m, 1H).

- 25 A una solución de (S)-1-(2-azidopropil)-3-metoxibenceno (2,37 g, 12,40 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (23 ml) se añadió Pd/C (150 mg de Pd al 10 por ciento) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se hidrogenó a 0,69 MPa (100 PSI) en un agitador de Parr a temperatura ambiente durante 20 h. Transcurrido este tiempo, el catalizador se retiró por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (S)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina. LCMS (ES) $m/z = 343,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,13 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,74-6,78 (m, 3H), 7,21 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H). No se observaron protones de NH_2 en RMN ^1H .

- 30 Una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (0,3 g, 1,81 mmol, 1,0 eq) y 4-formilbenzoato de metilo (0,36 g, 2,18 mmol, 1,2 eq) en tolueno (4 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 20 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-4-(((1-(3-metoxifenil)propan-2-il)imino)metil)benzoato de metilo. Este producto se llevó a la etapa de ciclización como tal.

- 35 Una solución de (S)-4-(((1-(3-metoxifenil)propan-2-il)imino)metil)benzoato de metilo (producto de la etapa anterior) en TFA (2 ml) se la irradió en microondas a 140 °C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (n-hexano/EtOAc = 3:2, $R_f = 0,4$ - para mancha no polar, $R_f = 0,3$ - para mancha polar) para dar 4-((1R,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (mancha menos polar) y 4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (mancha polar).

- 45 4-((1R,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo: LCMS (ES) $m/z = 312,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,74-2,76 (m, 2H), 3,19-3,20 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,12 (s, 1H), 6,49-6,64 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H). El protón de NH no se observó en RMN ^1H .

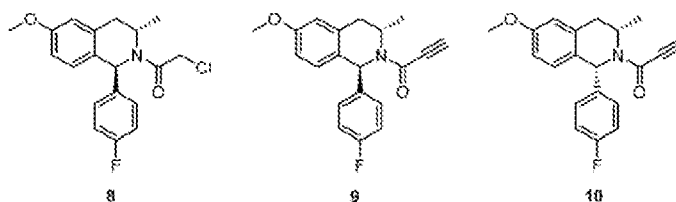
- 50 4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo: LCMS (ES) $m/z = 312,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,04-3,07 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,24 (s, 1H), 6,67-6,69 (m, 2H), 6,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H). El protón de NH no se observó en RMN ^1H .

- 55 A una solución de 4-((1R,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (0,2 g, 0,64 mmol, 1 eq) en DCM (5,0 ml) se añadió trietilamina (0,19 g, 1,92 mmol, 3,0 eq) a 0 °C, seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (0,095 g, 0,83 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,0 h en atmósfera de N_2 . La TLC (EtOAc al 35 % en n-hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación, la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa usando EtOAc al 40 % en n-hexano como fase móvil para dar 4-((1R,3S)-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (6): LCMS (ES) $m/z = 388,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (a 70 °C) δ ppm 1,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 3,00 (s a, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,21 (s a, 1H), 4,47 (c, $J = 13,6$ Hz, 2H), 6,45 (s a, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

- 65 A una solución de 4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (0,11 g, 0,35 mmol, 1 eq) en DCM (4,0 ml) se añadió trietilamina (0,1 g, 1,05 mmol, 3,0 eq) a 0 °C, seguido de cloruro de 2-cloroacetilo

(0,05 g, 0,45 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,0 h en atmósfera de N₂. La TLC (EtOAc al 35 % en n-hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación, la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa usando EtOAc al 40 % en n-hexano como fase móvil para dar 4-((1S,3S)-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (7): LCMS (ES) m/z = 388,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) (a 70 °C) δ ppm 0,97 (s a, 3H), 2,65 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,40 (s a, 1H), 4,75 (s a, 2H), 6,17 (s a, 1H), 6,76-6,82 (m, 2H), 7,40 - 7,49 (m, 3H), 7,81 (s a, 2H).

10 Procedimiento 5: Compuestos 8, 9 y 10



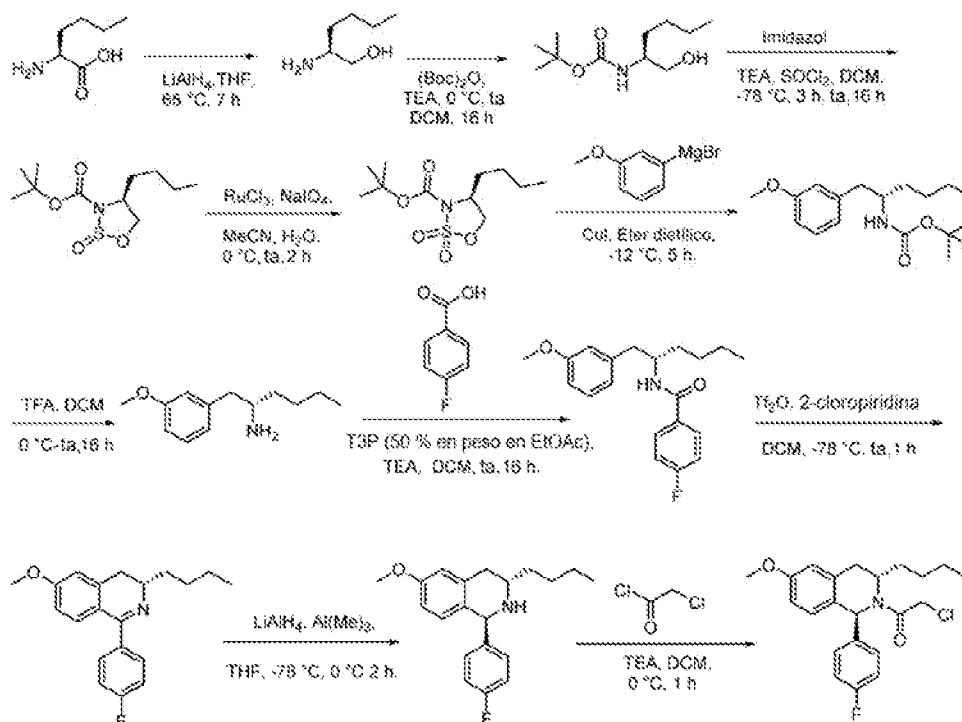
Los compuestos 8, 9 y 10 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento proporcionado en los Ejemplos 6 y 7 utilizando el material de partida apropiado.

Compuesto 8: LC-MS (m/z): 348,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,95 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,58-2,65 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,41-4,72 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (s a, 2H), 7,27 (dd, J = 8,4; 5,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H). Esta RMN se registró a 60 °C.

Compuesto 9: LC-MS (m/z): 324,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57-2,73 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,72-3,73 (m, 3H), 4,22 (s, 0,4H), 4,49 (s, 0,6H), 4,70 (s a, 0,5H), 4,92 (s a, 0,5H), 6,09 (s, 0,6H), 6,31 (s, 0,4H), 6,78-6,85 (m, 2H), 7,01 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 0,6H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 0,4H). Esta RMN se registró a 60 °C.

Compuesto 10: LC-MS (m/z): 324,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ-ppm 1,09 - 1,13 (m, 3H), 2,21-2,28 (m, 0,5H), 2,90-2,94 (m, 0,5H), 3,07-3,08 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,07 (s a, 0,5H), 4,49-4,57 (m, 1,5H), 6,53-6,56 (m, 1H), 6,82-6,88 (m, 2H), 7,02-7,14 (m, 4,5H), 7,32-7,36 (m, 0,5H). Esta RMN se registró a 60 °C.

30 Procedimiento 6: Síntesis del compuesto 11



- A una solución de ácido (S)-2-aminohexanoico (5 g, 38,14 mmol, 1 eq) en THF (140 ml) a 0 °C se añadió una solución 1 M de LAH en THF (76,28 ml, 76,28 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, a continuación, la mezcla se agitó a 65 °C durante 7 h en atmósfera de N₂. La TLC (MeOH al 10 % en DCM) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml), después de un procesamiento de Fisher, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, usando éter dietílico, el filtrado se concentró a presión reducida y sin más purificación, el (S)-2-aminohexan-1-ol en bruto pasó a la etapa siguiente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,83-0,91 (m, 3H), 1,2-1,42 (m, 6H), 2,82-2,83 (m, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 1H).
- 10 A una solución de (S)-2-aminohexan-1-ol (4,2 g, 35,83 mmol, 1 eq) en DCM (40 ml) se añadió TEA (10 ml, 71,67 mmol, 2 eq) a 0 °C gota a gota, se agitó durante 5 minutos, a continuación, dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,86 ml, 43,00 mmol, 1,2 eq). Tras agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se lavó con agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice combiflash con MeOH en DCM como eluyente para dar (S)-(1-hidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,89 (s, 3H), 1,32-1,43 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,61-3,67 (m, 2H), 4,59 (s a, 1H).
- 15 A una solución de 1H-imidazol (5,1 g, 75,57 mmol, 4 eq) y trietilamina (7,9 ml, 56,68 mmol, 3 eq) en diclorometano anhidro (30 ml) a -78 °C se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml, 20,78 mmol, 1,1 eq) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min mientras se enfriaba a -78 °C y se añadió (S)-(1-hidroxihexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (4,1 g, 18,89 mmol, 1 eq) en diclorometano anhidro (30 ml) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (150 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El 2-óxido de (4S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 Se añadió cloruro de rutenio (III) hidratado (0,002 g, 0,013 mmol, 0,007 eq), a una solución agitada de 2-óxido de (4S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 19 mmol, 1 eq), en acetonitrilo (50 ml) y agua (50 ml) a 0 °C, seguido de la adición en porciones de peryodato sódico (4,4 g, 20,91 mmol, 1,1 eq). La mezcla bifásica resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se extrajo en acetato de etilo (2 × 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en hexano como eluyente para dar el 2,2-dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90-1,25 (m, 3H), 1,31-1,38 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,75-1,95 (m, 2H), 4,27-4,32 (m, 2H), 4,61-4,65 (m, 1H).
- 30 A una solución de yoduro de cobre (0,238 g, 1,25 mmol, 0,1 eq) en éter dietílico (25 ml) se añadió bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (1 M en THF) (25 ml, 25,08 mmol, 2,0 eq) gota a gota durante un periodo de 10 min a -12 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -12 °C. Transcurrido este tiempo, se añadió a la reacción a -12 °C, gota a gota, una solución de 2,2-dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 12,54 mmol, 1,0 eq) en éter dietílico (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a -12 °C. Finalmente, la reacción se interrumpió con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (15 ml) a -12 °C y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en n-hexano como eluyente para obtener (S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. LC-MS m/z = 252,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,86-0,87 (m, 3H), 1,23-1,35 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,73 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,29 (s a, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 7,19 (t, J = 7,8 Hz, 1H). No se observó NH de amida.
- 40 A una solución de (S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (3,7 g, 12,05 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,7 g, 24,10 mmol, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto obtenido se disolvió con agua helada (10 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El compuesto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina. LC-MS m/z = 208,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,82-0,90 (m, 3H), 1,23-1,42 (m, 4H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,69-2,91 (m, 2H), 3,25-3,58 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,69-6,78 (m, 3H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H). No se observaron protones de NH₂.
- 50 A una solución de ácido 4-fluorobenzoico (1,62 g, 11,59 mmol, 1,2 eq) en DCM (25 ml) se añadió TEA (3,9 g, 38,64 mmol, 4 eq), la reacción se agitó durante 15 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (4,6 g, 14,49 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó otros 5 min. Se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (2,0 g, 9,66 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción y a continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-4-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida. LC-MS m/z = 330,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400
- 60
- 65

MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88-0,89 (m, 3H), 1,26-1,48 (m, 6H), 2,83-2,93 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,36-4,38 (m, 1H), 5,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,69-6,80 (m, 3H), 7,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H).

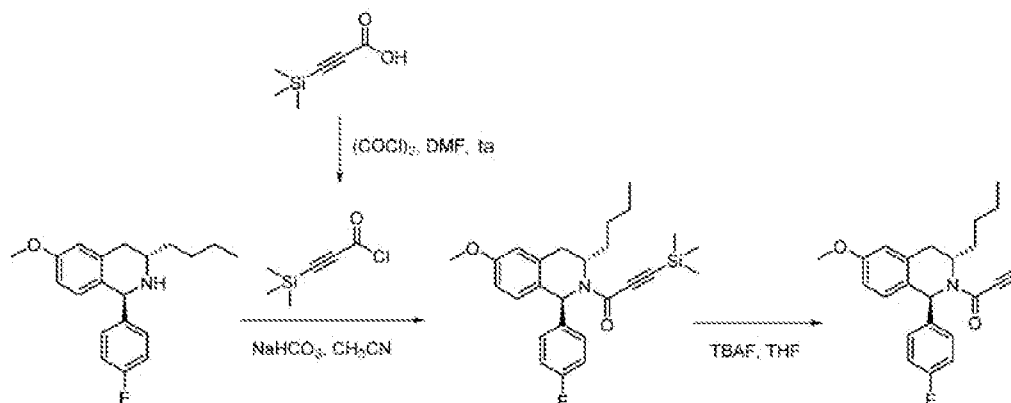
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,5 ml, 14,89 mmol, 2,0 eq) mediante una jeringa durante 1 min a una mezcla agitada de amida (S)-4-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida (2,45 g, 7,44 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (1,4 ml, 14,89 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (25 ml) a -78°C . Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0°C . Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta 23°C . Después de 1 h, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (5 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (50 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar la (S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina. LC-MS $m/z = 312,0$ $[M+H]^+$.

Se añadió gota a gota una solución de (S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (0,8 g, 2,57 mmol, 1 eq) en THF anhidro (5 ml) a una mezcla de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (25,7 ml, 25,72 mmol, 10 eq) y trimetilaluminio 25 % p/p en hexano (3,7 ml, 12,85 mmol, 5 eq) en THF (20 ml) a -78°C en nitrógeno. La suspensión se agitó a -78°C durante 1 h, y se calentó a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción se interrumpió con cloruro sódico acuoso saturado (5 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró el precipitado. Por último, el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc/n-hexano = 75/25) para dar la (1S,3S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (trans confirmada mediante experimento de nOe).

El producto puro aislado se trató con el captador de metales Quadrasil® TA (el compuesto se disolvió en THF (5 ml) y se añadió Quadrasil® TA (100 mg), la mezcla se agitó durante 0,5 h, se filtró. Esto se repitió una vez más y se concentró. LC-MS $m/z = 314,0$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,85 (s a, 3H), 1,26 (s a, 4H), 1,45 (s a, 2H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,20 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,13 (s, 2H).

A una solución de (1S,3S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,1 g, 0,31 mmol, 1 eq) en DCM (4 ml) se añadió trietilamina (0,08 g, 0,77 mmol, 2,5 eq) a 0°C , seguido de cloruro de 2-cloroacetilo (0,054 g, 0,47 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h en atmósfera de N_2 . La TLC (EtOAc al 25 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. A continuación, la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 ml) y el producto se extrajo con DCM (25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por TLC preparativa utilizando EtOAc al 25 % en n-hexano como fase móvil para dar 1-((1S,3S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-cloroetan-1-ona. LC-MS $m/z = 390,1$ $[M+H]^+$. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (registrado a 70°C debido al comportamiento rotamérico que se observó con la RMN a TA) δ 0,79-0,81 (m, 3H), 1,00 (s a, 1H), 1,20 (s a, 4H), 1,40 (s a, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,50 (s a, 2H), 6,09 (s, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 7,03 (s a, 2H), 7,28 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Procedimiento 7: Síntesis del compuesto 12



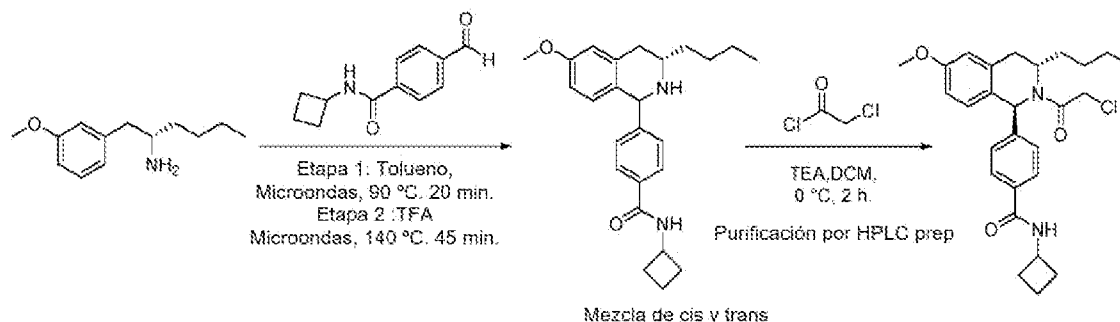
A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,1 g, 0,7 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,003 ml, 0,0038 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,066 ml, 0,77 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo, que se llevó a la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

A una solución de (1S,3S)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,15 g, 0,47 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (3,5 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,3 g, 3,57 mmol, 7,5 eq) a 0°C . Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo (0,113 g, 0,69 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (1,5 ml).

La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la porción sólida de la masa de reacción se eliminó pasándola a través de una almohadilla de Celite, que se lavó con acetonitrilo. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida para proporcionar 1-((1*S*,3*S*)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS *m/z* = 438,2 [M+H]⁺.

A una solución de 1-((1*S*,3*S*)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,2 g, 0,45 mmol, 1 *eq*) en THF (4,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en solución THF) (0,5 ml, 0,5 mmol, 1,1 *eq*) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante TLC preparativa usando acetato de etilo al 20 % en *n*-hexano como eluyente para proporcionar 1-((1*S*,3*S*)-3-butil-1-(4-fluorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)prop-2-in-1-ona. LC-MS *m/z* = 366,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ-ppm 0,81 - 0,88 (m, 3H), 1,20-1,24 (m, 5H), 1,50 (s a, 1H), 2,78-2,89 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,18 (s, 0,3H), 4,54 (s, 0,5H), 4,50 (s a, 0,5H), 4,70 (s a, 0,7H), 6,05 (s, 0,6H), 6,31 (s, 0,4H), 6,77-6,84 (m, 2H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 0,7H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,3H).

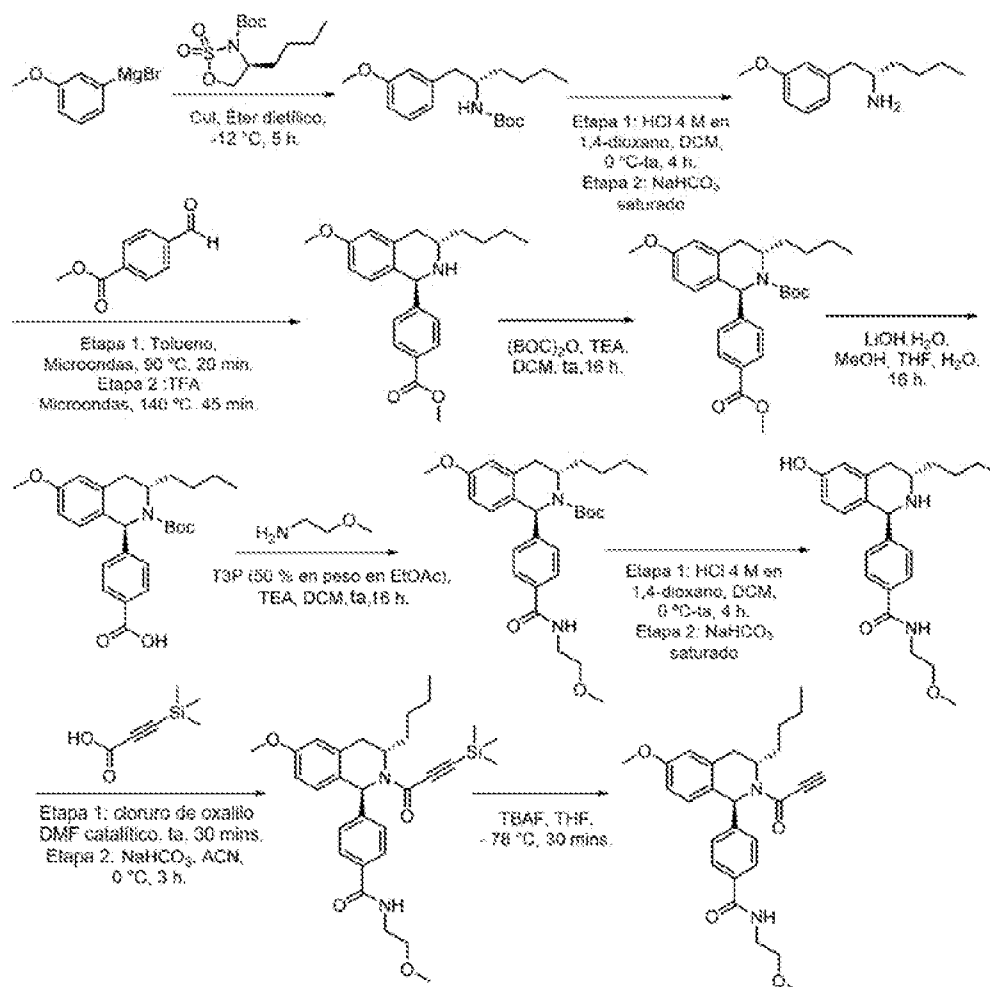
Procedimiento 8: Síntesis del compuesto 13



Una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,0 g, 1,27 mmol, 1 *eq*) y N-ciclobutil-4-formilbenzamida (1,17 g, 5,79 mmol, 1,2 *eq*) en tolueno (4 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 20 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y se llevó a la etapa de ciclización en TFA (4 ml) y se irradió en microondas a 140 °C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (*n*-hexano/EtOAc) para dar 4-((1*S*,3*S*)-3-butil-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbenzamida. LC-MS (*m/z*): 393,3 [M+H]⁺.

A una solución de 4-((3*S*)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbenzamida (0,5 g, 1,27 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,4 g, 3,18 mmol, 2,5 *eq*) seguido de la adición de cloruro de 2-cloroacetilo (0,091 ml, 1,14 mmol, 0,9 *eq*) agitado a 0 °C durante 6 h. La TLC al 30 % (acetato de etilo en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por HPLC Prep [Condiciones analíticas: Columna: Inertsil ODS 3V (250 mm × 4,6 mm × 5 μm), fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua, fase móvil (B): CH₃CN, caudal: 1,0 ml/min, composición de B: 0/10,12/80,25/90,27/10,30/10] para obtener 4-((1*S*,3*S*)-3-butil-2-(2-cloroacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbenzamida. LCMS (ES) *m/z*: 469,0 [M+H]⁺, Pureza por HPLC: 99,8 %, pureza por HPLC quiral: 99,92 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,78-0,81 (m, 3H), 1,22-1,41 (m, 6H), 1,60-1,69 (m, 2H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,18-2,20 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 2H), 3,09-3,10 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,31-4,37 (m, 1H), 4,55 (s a, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,66 (s, 1H).

Procedimiento 9: Síntesis del compuesto de referencia 14



A una solución de yoduro de cobre (0,510 g, 2,68 mmol, 0,1 *eq*) en éter dietílico (50 ml) se añadió bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (1 M en THF) (53 ml, 53,76 mmol, 2 *eq*) gota a gota durante un periodo de 10 min a -12 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -12 °C. Transcurrido este tiempo, se añadió a -12 °C gota a gota a la masa de reacción una solución de 2,2-dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (7,5 g, 26,88 mmol, 1 *eq*) en éter dietílico (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a -12 °C. Finalmente, la reacción se interrumpió con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (15 ml) a -12 °C y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en *n*-hexano como eluyente para obtener (S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. LC-MS (*m/z*): 252,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,86-0,87 (m, 3H), 1,23-1,35 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,73 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,29 (s a, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H) No se observó NH de amida.

A una solución de (S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (10 g, 32,57 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (50 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 64,10 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió con agua helada (10 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El compuesto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina. LC-MS (*m/z*): 208,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,82-0,90 (m, 3H), 1,23-1,42 (m, 4H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,69-2,91 (m, 2H), 3,25-3,58 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,69-6,78 (m, 3H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H) (no se observaron protones de NH₂).

Una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,7 g, 3,37 mmol, 1 *eq*) y 4-formilbenzoato de metilo (0,664 g, 4,05 mmol, 1 *eq*) en tolueno (4 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 20 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y se llevó adelante para la etapa de ciclización tal como en TFA (4 ml) y se irradió en microondas a 140 °C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (*n*-hexano / EtOAc) para dar 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo. LC-MS (m/z): 208,1 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,84-0,86 (m, 3H), 1,23-1,24 (m, 6H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,29 (s, 3H), 6,67-6,69 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 1H), 7,21-7,26 (s, 2H), 7,94-8,0 (m, 2H).

- 5 A una solución del compuesto 4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (0,35 g, 1,12 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,45 g, 4,49 mmol, 4 eq) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,715 g, 2,24 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z): 356,0 [M-^tBu+H]⁺.

- 15 A una solución del compuesto (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,650 g, 1,57 mmol, 1 eq) en una mezcla de THF: MeOH: H₂O (9 ml:1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,331 g, 7,89 mmol, 5 eq) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se acidificó con una solución de ácido cítrico al 5 % (pH=9). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto ácido 4-((1S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico. LC-MS (m/z): 396,0 [M+H]⁺.

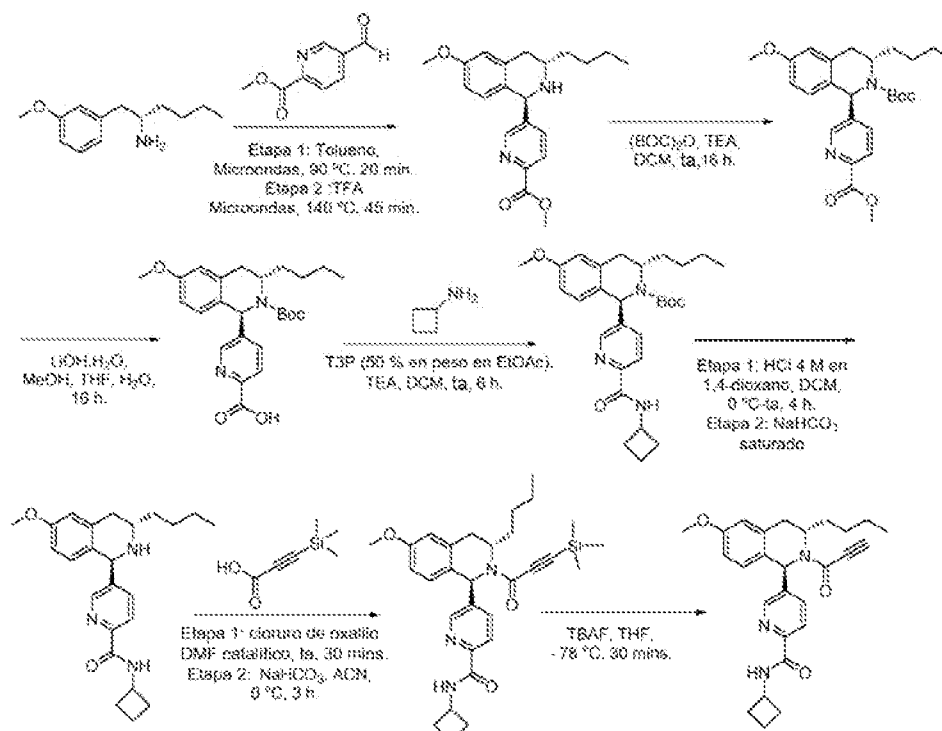
- 25 A una solución del compuesto ácido 4-((1S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico (0,520 g, 1,18 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,6 ml, 4,73 mmol, 4 eq) y 2-metoxietan-1-amina (0,106 g, 1,42 mmol, 1,2 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción anterior se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (1,4 ml, 1,7 mmol, 1,5 eq) a la misma temperatura y se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 30 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z): 497,0 [M-^tBu+H]⁺.

- 35 A una solución de (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-((2-metoxietil)carbamoil)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,380 g, 0,76 mmol, 1 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 1,52 mmol, 2 eq) a 0 °C. Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió con agua helada (20 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El compuesto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(2-metoxietil)benzamida. LC-MS (m/z): 397,0 [M+H]⁺.

- 40 Al ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,172 g, 1,20 mmol, 1 eq), se añadieron DMF (0,003 g, 0,048 mmol, 0,04 eq) y cloruro de oxalilo (0,114 ml, 1,33 mmol, 1,1 eq) y se agitó durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo en bruto y este producto en bruto se diluyó con ACN (1 ml) y se añadió a una mezcla de reacción que contenía una solución agitada de 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(2-metoxietil)benzamida (0,320 g, 0,807 mmol, 1 eq) y NaHCO₃ (0,508 g, 6,05 mmol, 7,5 eq) en ACN (5 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 min. LCMS y TLC (EtOAc al 70 % en hexano) mostraron que la reacción se había completado. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioliloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(2-metoxietil)benzamida que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (m/z): 521,0 [M+H]⁺.

- 50 A 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioliloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(2-metoxietil)benzamida (0,360 g, 0,69 mmol, 1 eq) en THF (10,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,48 ml, 0,48 mmol, 2 eq) y se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 × 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía TLC preparativa usando EtOAc al 70 % en hexano como eluyente para 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioliloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-(2-metoxietil)benzamida. LC-MS (m/z): 449,2 [M+H]⁺; Pureza por HPLC: 98,6 %, pureza por HPLC quiral: 99,98 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,80-0,83 (m, 3H), 0,92-1,24 (m, 5H), 1,50 (s a, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 4H), 3,71-3,72 (m, 2H), 4,16-4,46 (s, 1H), 4,58 - 4,75 (s a, 1H), 6,07-6,34 (s, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 7,38-7,58 (m, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 8,13-8,19 (m, 1H).

Procedimiento 10: Síntesis del compuesto 15



Una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,890 g, 4,29 mmol, 1 *eq*) y 5-formilpicolinato de metilo (0,850 g, 5,15 mmol, 1,2 *eq*) en tolueno (4 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 20 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y se llevó adelante para la etapa de ciclización tal como en TFA (4 ml) y se irradió en microondas a 140 °C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (n-hexano / EtOAc) para dar 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)picolinato de metilo. LC-MS (m/z): 355,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,83-0,87 (s, 3H), 1,23-1,25 (m, 6H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,81-2,91 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,31 (s, 1H), 6,69-6,71 (m, 2H), 6,67-6,80 (m, 1H), 7,54-7,55 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 8,67 (s, 1H).

A una solución del compuesto 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)picolinato de metilo (0,320 g, 0,18 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,50 g, 3,61 mmol, 4 *eq*) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,394 g, 1,80 mmol, 2 *eq*) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto (1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(6-(metoxycarbonil)piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z): 455,0 [M-^tBu+H]⁺.

A una solución de compuesto (1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(6-(metoxycarbonil)piridin-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,450 g, 0,99 mmol, 1 *eq*) en una mezcla de THF: MeOH: H₂O (9 ml:1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,208 g, 4,96 mmol, 5 *eq*) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se acidificó con una solución de ácido cítrico al 5 % (pH=9). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto ácido 5-((1R,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)picolínico. LC-MS (m/z): 441,0 [M+H]⁺.

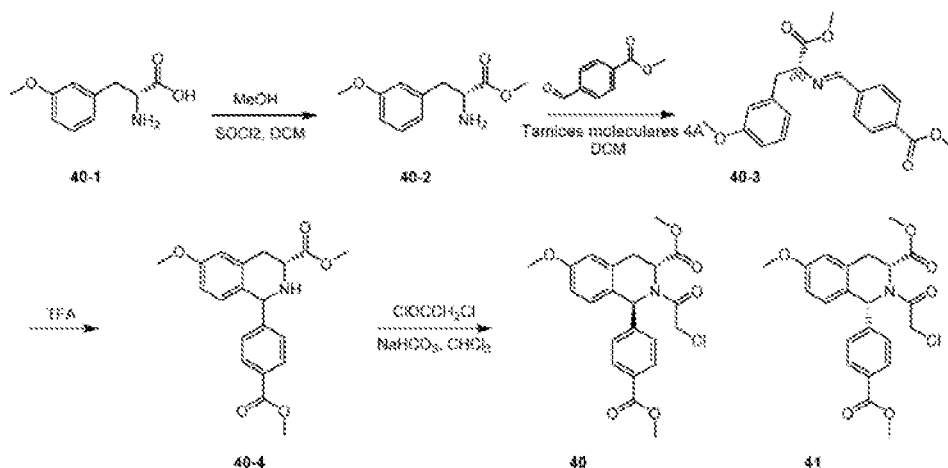
A una solución del compuesto ácido 5-((1R,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)picolínico (0,300 g, 0,68 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,38 ml, 2,72 mmol, 4 *eq*) y ciclobutanamina (0,058 g, 0,817 mmol, 1,2 *eq*) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción anterior se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (0,72 ml, 0,81 mmol, 1,5 *eq*) a la misma temperatura y se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 30 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto (1R,3S)-3-butil-1-(6-(ciclobutilcarbamoil)piridin-3-il)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z): 494,0 [M-^tBu+H]⁺.

A una solución de (1R,3S)-3-butil-1-(6-(ciclobutilcarbamoil)piridin-3-il)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,220 g, 0,445 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (50 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 0,89 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se disolvió con agua helada (20 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃. El compuesto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilpicolinamida. LC-MS (m/z): 394,0 [M+H]⁺.

Al ácido 3-(trimetilsilil)propílico (0,084 g, 0,59 mmol, 1 *eq*), se añadieron DMF (0,003 g, 0,048 mmol, 0,04 *eq*) y cloruro de oxalilo (0,055 ml, 0,64 mmol, 1,1 *eq*) y se agitó durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo en bruto que se diluyó con ACN (1 ml) y se añadió a una mezcla de reacción que contenía una solución agitada de 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilpicolinamida (0,155 g, 0,394 mmol, 1 *eq*) y NaHCO₃ (0,248 g, 2,95 mmol, 7,5 *eq*) en ACN (5 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 min. LCMS y TLC (EtOAc al 70 % en hexano) mostraron que la reacción se había completado. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilpicolinamida que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (m/z): 518,0 [M+H]⁺.

A la 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilpicolinamida (0,210 g, 0,405 mmol, 1 *eq*) en THF (10,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,81 ml, 0,81 mmol, 2 *eq*) y se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 × 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para obtener el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía TLC preparativa utilizando EtOAc al 70 % en hexano como eluyente a 5-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propiloilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilpicolinamida. LC-MS (m/z): 446,2 [M+H]⁺; Pureza por HPLC: 99,45 %, pureza por HPLC quiral: 99,8 %. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,79-0,83 (m, 3H), 1,20-1,24 (m, 5H), 1,46 (s a, 1H), 1,57-1,63 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 2,81-2,95 (m, 1H), 3,15-3,19 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,77 (s a, 1H), 6,15 (s, 0,7H), 6,47 (s, 0,39H), 6,78-6,83 (m, 2H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,78-7,88 (m, 3H), 8,56-8,60 (m, 1H), 8,68-8,70 (m, 1H).

Procedimiento 11: Síntesis de los compuestos 40 y 41



A una solución de **40-1** (200 mg, 1,02 mmol, 1 *eq*) en MeOH (8 ml) se añadió SOCl₂ (609,43 mg, 5,12 mmol, 371,60 µl, 5 *eq*) en DCM (1 ml) a 40 °C. A continuación, la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h para dar una solución de color amarillo. La TLC (interrumpida con agua, eluyendo con: PE/MeOH = 20/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida para dar **40-2**.

A una solución de **40-2** (80 mg, 382,33 µmol, 1 *eq*), TM de 4A (700 mg, 382,33 µmol, 1 *eq*) y 4-formilbenzoato de metilo (62,76 mg, 382,33 µmol, 1 *eq*) en DCM (15 ml) a 20 °C con agitación durante 0,5 h para dar una solución de color amarillo. La TLC (eluyendo con: PE/EA = 3/1) mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua (10 ml*3). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar **40-3**.

A una solución de **40-3** (150 mg, 422,08 µmol, 1 *eq*) en TFA (4,81 g, 42,21 mmol, 3,13 ml, 100 *eq*) se agitó a 80 °C durante 16 h para dar una solución de color amarillo. La TLC (interrumpida con agua, eluyendo con: PE/EA = 3/1) mostró que la reacción se había completado. La solución de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con solución

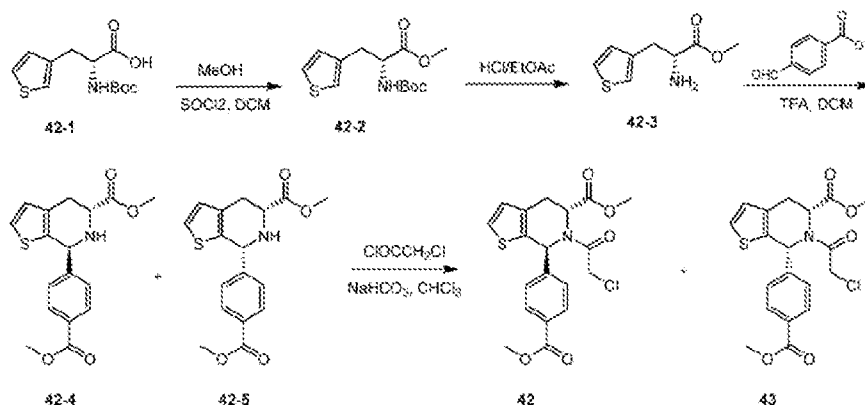
de NaHCO₃ hasta pH = 8. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró a presión reducida para dar **40-4**.

A una solución de **40-4** (150 mg, 422,08 μ mol, 1 *eq*) y Et₃N (85,42 mg, 844,16 μ mol, 117,50 μ l, 2 *eq*) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (71,51 mg, 633,12 μ mol, 50,36 μ l, 1,5 *eq*) a 0 °C durante 1 h para dar una solución de color amarillo. La TLC (interrumpida con agua, eluyendo con: PE/EA = 3/1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se purificó por TLC prep para dar **40** y **41**.

Compuesto **40**: LC-MS (*m/z*): 432,0 [M]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,08-3,13 (m, 1H) 3,28 (s a, 1H) 3,59 (s, 4H) 3,77 (s, 4H) 3,85-3,90 (m, 5H) 3,93-3,99 (m, 1H) 4,07 (s a, 1H) 4,11-4,18 (m, 1H) 5,17 (s a, 1H) 5,28 (s a, 1H) 6,13 (s, 1H) 6,42 (s, 1H) 6,61-6,69 (m, 2H) 6,77-6,86 (m, 2H) 7,28-7,36 (m, 5H) 7,91 (d a, *J* = 8,28 Hz, 1H) 7,98 (d a, *J* = 8,03 Hz, 2H).

Compuesto **41**: LC-MS (*m/z*): 432,0 [M]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,59-2,71 (m, 1H) 2,99 (dd a, *J* = 14,81, 4,52 Hz, 1H) 3,20 (s a, 1H) 3,33 (s a, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,77-3,80 (m, 1H) 3,83 (s, 4H) 3,89 (s, 4H) 4,07 - 4,26 (m, 3H) 4,40 (dd a, *J* = 12,92, 4,64 Hz, 1H) 4,68-4,77 (m, 1H) 4,73 (s a, 1H) 6,10 (s, 1H) 6,76-6,85 (m, 2H) 6,89 (d a, *J* = 8,53 Hz, 1H) 7,00 (d a, *J* = 7,28 Hz, 1H) 7,35 (d a, *J* = 8,28 Hz, 1H) 7,63 (d a, *J* = 8,28 Hz, 2H) 7,89 (d a, *J* = 7,53 Hz, 1H) 7,99 (d a, *J* = 8,28 Hz, 2H).

Procedimiento 12: Síntesis de los compuestos **42** y **43**



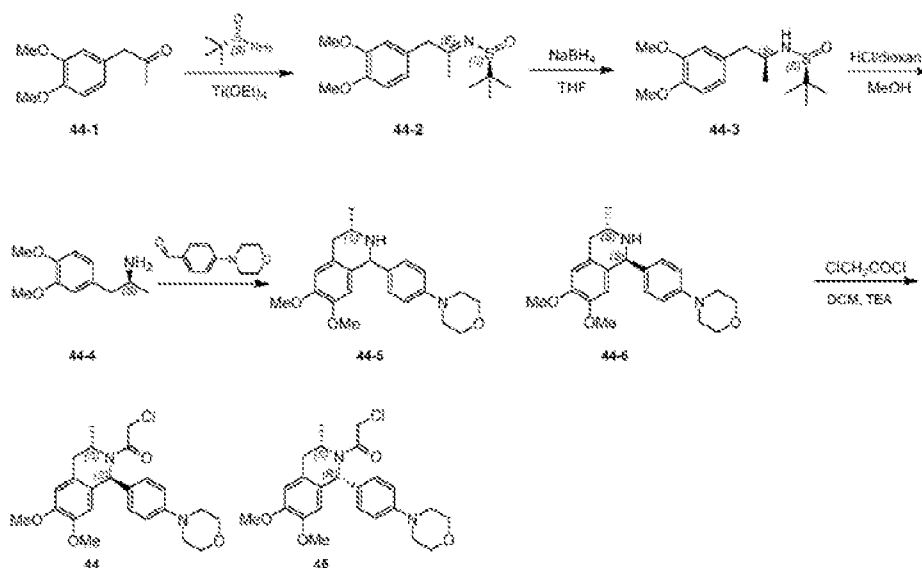
A una solución de **42-1** (150 mg, 552,83 μ mol, 1 *eq*) en MeOH (4 ml) se añadió SOCl₂ (65,77 mg, 552,83 μ mol, 40,10 μ l, 1 *eq*) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h para dar una solución incolora. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se destiló (40 °C) para dar **42-3** (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,25 (s a, 5H) 3,44 (d a, *J* = 4,52 Hz, 2H) 3,75 (s, 3H) 4,40 (s a, 1H) 6,97 (d a, *J* = 4,52 Hz, 1H) 7,28 (s a, 1H) 7,33 (s a, 1H) 8,61 (s a, 3H).

A una solución de **42-3** (50 mg, 269,92 μ mol, 1 *eq*) y 4-formilbenzoato de metilo (44,31 mg, 269,92 μ mol, 1 *eq*) en tolueno (3 ml) se añadió TFA (15,39 mg, 134,96 μ mol, 9,99 μ l, 0,5 *eq*) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h para dar una solución de color amarillo. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se purificó por TLC prep para dar **42-4** y **42-5**. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,96-3,05 (m, 1H) 3,10-3,18 (m, 1H) 3,73 (s, 3H) 3,83-3,88 (m, 1H) 3,86 (dd, *J* = 7,15, 5,65 Hz, 1H) 3,91 (s, 3H) 5,44 (s, 1H) 6,85 (d, *J* = 5,02 Hz, 1H) 7,19 (d, *J* = 5,02 Hz, 1H) 7,40 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H) 8,00 (d, *J* = 8,28 Hz, 2H).

A una solución de **42-4** (40 mg, 120,71 μ mol, 1 *eq*) y TEA (18,32 mg, 181,06 μ mol, 25,20 μ l, 1,5 *eq*) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (20,45 mg, 181,06 μ mol, 14,40 μ l, 1,5 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h para dar una solución de color amarillo. La TLC (interrumpida con agua, eluyendo con: PE/EA = 0/1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se purificó por TLC prep para dar **42**. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3,02-3,59 (m, 2H) 3,60-3,70 (m, 3H) 3,88 (d a, *J* = 5,52 Hz, 3H) 4,06 (d a, *J* = 13,30 Hz, 1H) 5,03-5,27 (m, 1H) 6,27 (s a, 1H) 6,77 (d, *J* = 5,02 Hz, 1H) 7,09 - 7,20 (m, 1H) 7,32-7,52 (m, 2H) 7,88-8,10 (m, 2H). LC-MS (*m/z*): 407,9 [M]⁺.

A una solución de **42-5** (60,00 mg, 181,06 μ mol, 1 *eq*) y TEA (27,48 mg, 271,59 μ mol, 37,80 μ l, 1,5 *eq*) en DCM (3 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (30,67 mg, 271,59 μ mol, 21,60 μ l, 1,5 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h para dar una solución de color amarillo. La TLC (interrumpida con agua, eluyendo con: PE/EA = 3/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se purificó de nuevo por TLC prep para dar **43**. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,01 (s, 1H) 2,99-3,17 (m, 5H) 3,56 (d a, *J* = 16,06 Hz, 1H) 3,89 (s, 4H) 4,18 (d, *J* = 12,30 Hz, 1H) 4,30 (s a, 1H) 4,87 (s a, 1H) 6,88-7,05 (m, 2H) 7,28 (s a, 1H) 7,39 (s a, 2H) 7,94 (s a, 2H). LC-MS (*m/z*): 407,9 [M]⁺.

Procedimiento 13: Síntesis de los compuestos **44** y **45**



A esta solución de 2-metilpropano-2-sulfonamida (6,24 g, 51,49 mmol, 2 eq) en THF (120 ml) se añadió $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (58,72 g, 257,43 mmol, 53,38 ml, 10 eq), **44-1** (5 g, 25,74 mmol, 1 eq) en THF (100 ml). La solución de color marrón se calentó a 75 °C y se controló por TLC. Después de 5 h, la reacción se dejó enfriar a 25 °C para dar **44-2** en bruto. A continuación, la reacción se enfrió hasta -20 °C. Se añadió NaBH_4 (973,93 mg, 25,74 mmol, 1 eq) y la reacción se agitó durante 3 h a -20 °C, después se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. Se añadió un volumen igual de NaCl sat. acuoso (60 ml) para precipitar las sales de titanio. Después de agitar durante 5 min, la suspensión se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml $\times$ 2). Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para producir un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (0 % a 80 %) para dar **44-3**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,77-6,62 (m, 3H), 3,80 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 3,64-3,49 (m, 1H), 3,18 (d a, J = 4,8 Hz, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 1,14-1,05 (m, 12H).

A una mezcla de **44-3** (2 g, 6,68 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 ml) se añadió HCl/dioxano (4 M, 20 ml, 11,98 eq) gota a gota. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h para dar una mezcla de color marrón. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de HCl (0,1 M). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 ml $\times$ 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml $\times$ 3). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para ofrecer **44-4**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 6,78-6,83 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 2H), 3,86 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 3,07-3,21 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,64 (s a, 2H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Se añadió tamiz molecular 4A (3 g, 2,56 mmol, 1 eq) a una solución de **44-4** (500 mg, 2,56 mmol, 1 eq) y 4-morfolinobenzaldehído (489,68 mg, 2,56 mmol, 1 eq) en tolueno (20 ml), la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. La LCMS mostró que el material de partida no se había consumido por completo. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante otras 4 h. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en TFA (32,58 g, 285,73 mmol, 21,16 ml, 111,58 eq) y la solución se calentó a 120 °C durante 20 h. La LC-MS mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se ajustó a pH=9 mediante solución acuosa de NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , diclorometano: Metanol= 100: 1 a 100: 5) para ofrecer N136-6 y **44-5**. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,58-2,80 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 5H), 3,57-3,64 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 7H), 5,01 (s, 1H), 6,18-6,25 (m, 1H), 6,57-6,66 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

A una mezcla de **44-6** (122 mg, 331,10 μmol , 1 eq) y TEA (335,04 mg, 3,31 mmol, 460,85 μl , 10 eq) en DCM (6 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (112,19 mg, 993,30 μmol , 79,00 μl , 3 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min para dar una mezcla de color marrón. La LCMS mostró que el material de partida se había consumido completamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por TLC prep y a continuación se secó por liofilización para ofrecer **44** y **45**.

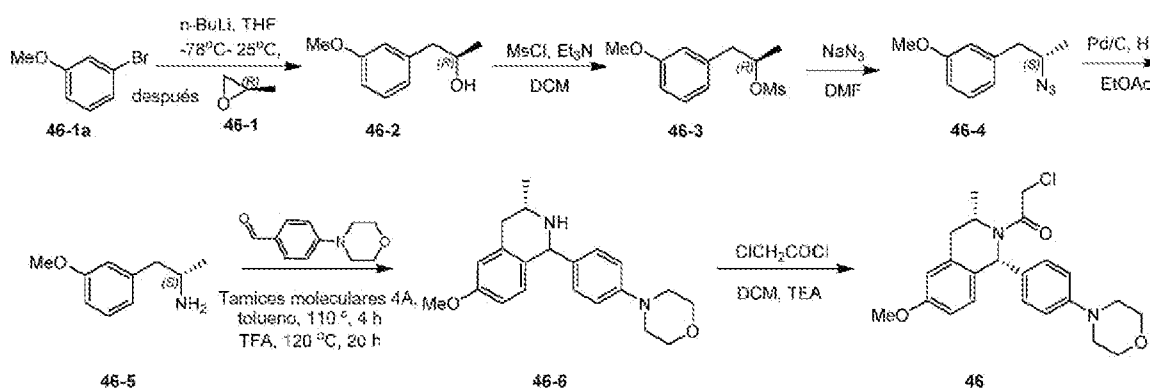
Compuesto 44: LC-MS (m/z): 445,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-7) δ 0,99 (s a, 3H), 2,41 (d a, J = 14,8 Hz, 1H), 2,80-3,28 (m, 5H), 3,60-4,57 (m, 12H), 4,83 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,65-6,90 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Compuesto 45: LC-MS (m/z): 445,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-7) δ 0,99 (s a, 3H), 2,41 (d a, J = 14,8 Hz, 1H), 2,80-3,28 (m, 5H), 3,60-4,57 (m, 12H), 4,83 (s a, 1H), 5,74 (s a, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,65-6,90 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H)

Procedimiento 14: Síntesis del compuesto 46



A una solución de **46-1a** (5 g, 26,73 mmol, 3,38 ml, 1 eq) en THF (150 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M, 16,04 ml, 1,5 eq) gota a gota. Después de agitar 30 min, **46-1** (1,71 g, 29,41 mmol, 2,06 ml, 1,1 eq) se añadió todo a la vez. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (0 % a 30 %) para dar **46-2**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,59 (m, 3H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74-2,53 (m, 2H), 1,63 (s a, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

A una solución de **46-2** (1 g, 6,02 mmol, 1 eq) y Et₃N (1,83 g, 18,05 mmol, 2,51 ml, 3 eq) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió MsCl (1,03 g, 9,02 mmol, 698,48 μE , 1,5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en una solución sat. ac. de NaHCO₃ (50 ml), la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **46-3**, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,22-7,12 (m, 1H), 6,82-6,62 (m, 3H), 4,89-4,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

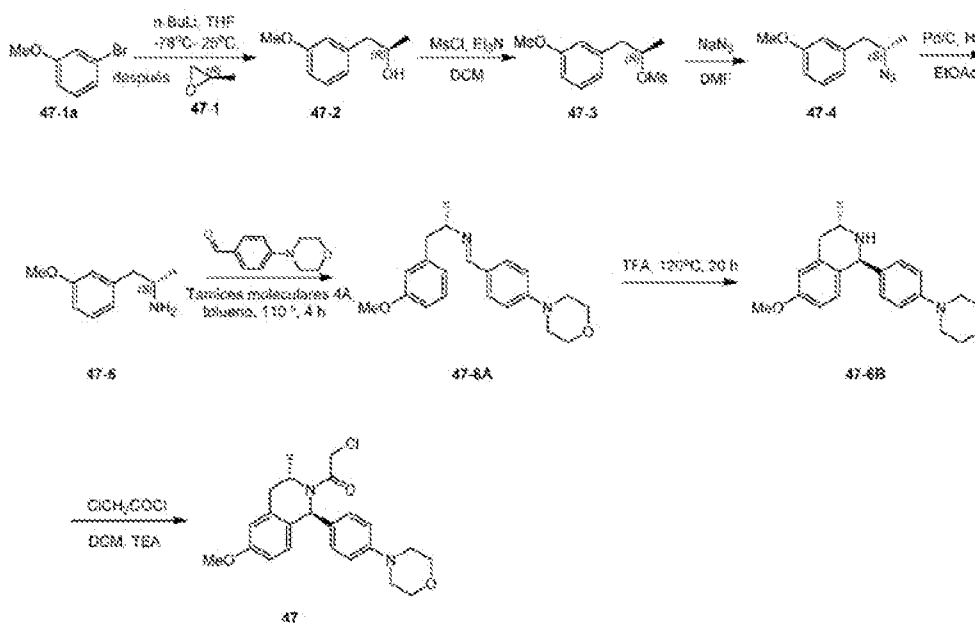
A una solución de **46-3** (1,5 g, 6,14 mmol, 1 eq) en DMF (8 ml) se añadió NaN₃ (798,30 mg, 12,28 mmol, 2 eq). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadieron 90 ml de agua, la mezcla se extrajo con 120 ml de mezcla EtOAc/hexano (1:1). El extracto se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó para dar **46-4** en bruto, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una solución de **46-4** (1,1 g, 5,75 mmol, 1 eq) en EtOAc (100 ml) se añadió Pd/C (500 mg, 10 % de pureza) en N₂. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂. La mezcla se agitó en H₂ (0,10 MPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con MeOH en CH₂Cl₂ (0 % a 20 %) para dar **46-5**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,20-7,08 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 8,0, 13,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

TM de 4A (600 mg) se añadió a una solución de **46-5** (100 mg, 605,21 μmol , 1 eq) y 4-morfolinobenzaldehído (115,73 mg, 605,21 μmol , 1 eq) en tolueno (4 ml) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en TFA (5,00 ml) y la solución se calentó a 120 °C durante 20 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se basificó con solución acuosa de NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **46-6**, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,19-7,13 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,58-6,47 (m, 3H), 4,93 (s, 1H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,16-3,11 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 4H), 2,71-2,63 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,16 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

A una solución de **46-6** (250,00 mg, 738,68 μmol , 1 *eq*) y Et_3N (224,24 mg, 2,22 mmol, 308.45 μl , 3 *eq*) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (166,86 mg, 1,48 mmol, 117,51 μl , 2 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en solución sat. NaHCO_3 (50 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (0 % a 40 %) para dar **46**. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90-6,79 (m, 4H), 6,31 (s, 1H), 4,53-4,35 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 4H), 3,01-2,93 (m, 1H), 2,49-2,37 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Procedimiento 15: Síntesis del compuesto 47



A una solución de **47-1a** (5 g, 26,73 mmol, 3,38 ml, 1 *eq*) en THF (150 ml) a -78 °C se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 16,04 ml, 1,5 *eq*) gota a gota. Después de agitar 30 min, **47-1** (1,71 g, 29,41 mmol, 2,06 ml, 1,1 *eq*) se añadió todo a la vez. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, después se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 $\times$ 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con acetato de etilo en éter de petróleo (0 % a 30 %) para dar **47-2**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,59 (m, 3H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74-2,53 (m, 2H), 1,63 (s, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

A una solución de **47-2** (1 g, 6,02 mmol, 1 *eq*) y Et_3N (1,83 g, 18,05 mmol, 2,51 ml, 3 *eq*) en DCM (20 ml) a 0 °C se añadió MsCl (1,03 g, 9,02 mmol, 698,48 μl , 1,5 *eq*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en una solución sat. ac. de NaHCO_3 (50 ml), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar **47-3**, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,22-7,12 (m, 1H), 6,82-6,62 (m, 3H), 4,89-4,73 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

A una solución de **47-3** (1,5 g, 6,14 mmol, 1 *eq*) en DMF (8 ml) se añadió NaN_3 (798,30 mg, 12,28 mmol, 2 *eq*). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadieron 90 ml de agua, la mezcla se extrajo con 120 ml de mezcla de EtOAc/hexano (1:1). El extracto se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar **47-4** en bruto, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

A una solución de **47-4** (1,1 g, 5,75 mmol, 1 *eq*) en EtOAc (100 ml) se añadió Pd/C (500 mg, 10 % de pureza) en N_2 . La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H_2 . La mezcla se agitó en H_2 (0,10 MPa (15 psi)) a 25 °C durante 1 horas. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con MeOH en CH_2Cl_2 (0 % a 20 %) para dar **47-5**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,20-7,08 (m, 1H), 6,74-6,61 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,17-3,03 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 8,0, 13,2 Hz, 1H), 1,42 (s, 2H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

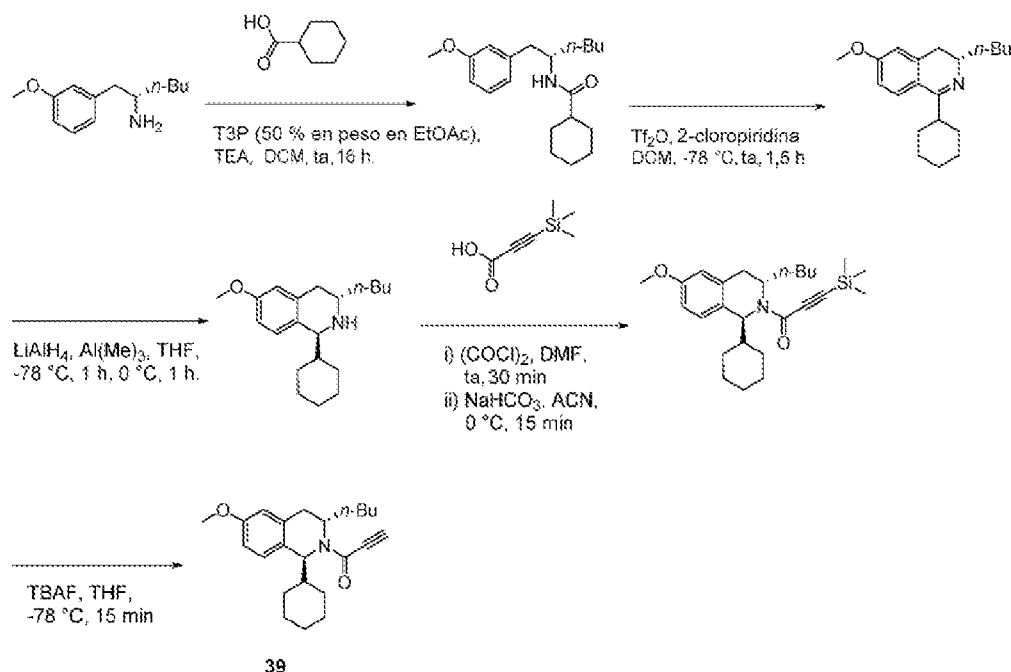
Se añadió tamiz molecular 4A (3 g, 3,03 mmol, 1,00 eq) a una solución de **47-5** (500 mg, 3,03 mmol, 1 eq) y 4-morfolinobenzaldehído (578,66 mg, 3,03 mmol, 1 eq) en tolueno (25 ml), la mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a un pequeño volumen al vacío para dar **N135-6A** en bruto, que se usó directamente para la etapa siguiente sin purificación adicional.

47-6A (1 g, 2,95 mmol, 1 eq) se disolvió en TFA (46,20 g, 405,19 mmol, 30,00 ml, 137,13 eq), la solución se calentó a 120 °C durante 20 h para dar una solución de color marrón. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla se basificó con solución acuosa de NaOH 2 N y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo con MeOH en CH₂Cl₂ (0 % a 5 %). El producto en bruto se purificó mediante TLC prep (DCM/MeOH = 10/1, R_f1=0,5, R_f2=0,45) para dar producto *cis* como producto principal.

Se obtuvieron trazas de producto *trans* mediante purificación mediante TLC prep adicional (pureza del 95 %) y la estructura se confirmó mediante RMN 2D claramente.

A una solución de **47-6B** (10 mg, 29,55 μmol, 1 eq) y Et₃N (8,97 mg, 88,64 μmol, 12,34 μl, 3 eq) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (6,67 mg, 59,09 μmol, 4,70 μl, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h para dar una solución de color marrón. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep (PE/EA = 2/1, R_f = 0,4) para dar **47**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,24 (d a, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78-6,69 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 5,78 (s a, 1H), 4,84 (s a, 1H), 4,04 (d a, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,81 (d a, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,06-2,99 (m, 4H), 2,96 (s a, 1H), 2,44 (d a, *J* = 16,0 Hz, 1H), 0,97 (d a, *J* = 5,6 Hz, 3H).

Procedimiento 16: Síntesis del compuesto 39



(S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)ciclohexanocarboxamida: A una solución de ácido ciclohexanocarboxílico (0,78 g, 6,11 mmol, 1,15 eq) en DCM (15 ml) se añadió TEA (2,14 g, 21,24 mmol, 4 eq), se agitó durante 5 minutos, y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (2,53 g, 7,96 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 5 minutos. Se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,1 g, 5,31 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se separó la capa orgánica, se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)ciclohexanocarboxamida. LC-MS (*m/z*) = 318,3 [*M*+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,84-0,92 (m, 3H), 1,16-1,38 (m, 9H), 1,49-1,51 (m, 1H), 1,65-1,80 (m, 6H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,12-4,17 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

(S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,45 ml, 8,64 mmol, 2,0 eq) mediante jeringa durante un periodo de 1 minuto a una mezcla agitada de (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)ciclohexanecarboxamida (1,37 g, 4,32 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (0,81 ml, 8,64 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (13 ml) a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 minutos, la solución resultante se dejó calentar hasta 23 °C. Después de 1 h, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (5 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (50 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) = 300,3 [M+H]⁺.

(1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Una solución de la (S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (1,37 g, 4,58 mmol, 1 eq) en THF anhidro (20 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (22,9 ml, 22,90 mmol, 5,0 eq) y solución de trimetalaluminio 2 M en tolueno (11,45 ml, 22,90 mmol, 5 eq) en THF (20 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se interrumpió con cloruro sódico acuoso saturado (5 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró el precipitado obtenido. Por último, el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/n-hexano = 20/80) para dar la (1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (isómero trans confirmado mediante experimento nOe). El producto puro aislado se trató con el captador de metales QuadraSil® AP (el compuesto se disolvió en THF (10 ml) y se añadió QuadraSil® AP (1 g), la mezcla se agitó durante 0,5 h, se filtró. Se repite una vez más y se concentra. LC-MS (m/z) = 302,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,90-0,93 (m, 3H), 1,02-1,04 (m, 1H), 1,17 (s a, 3H), 1,25-1,29 (m, 1H), 1,34-1,35 (s, 3H), 1,36-1,42 (m, 3H), 1,66-1,68 (m, 3H), 1,68-1,77 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 1H), 3,10 (s a, 1H), 3,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

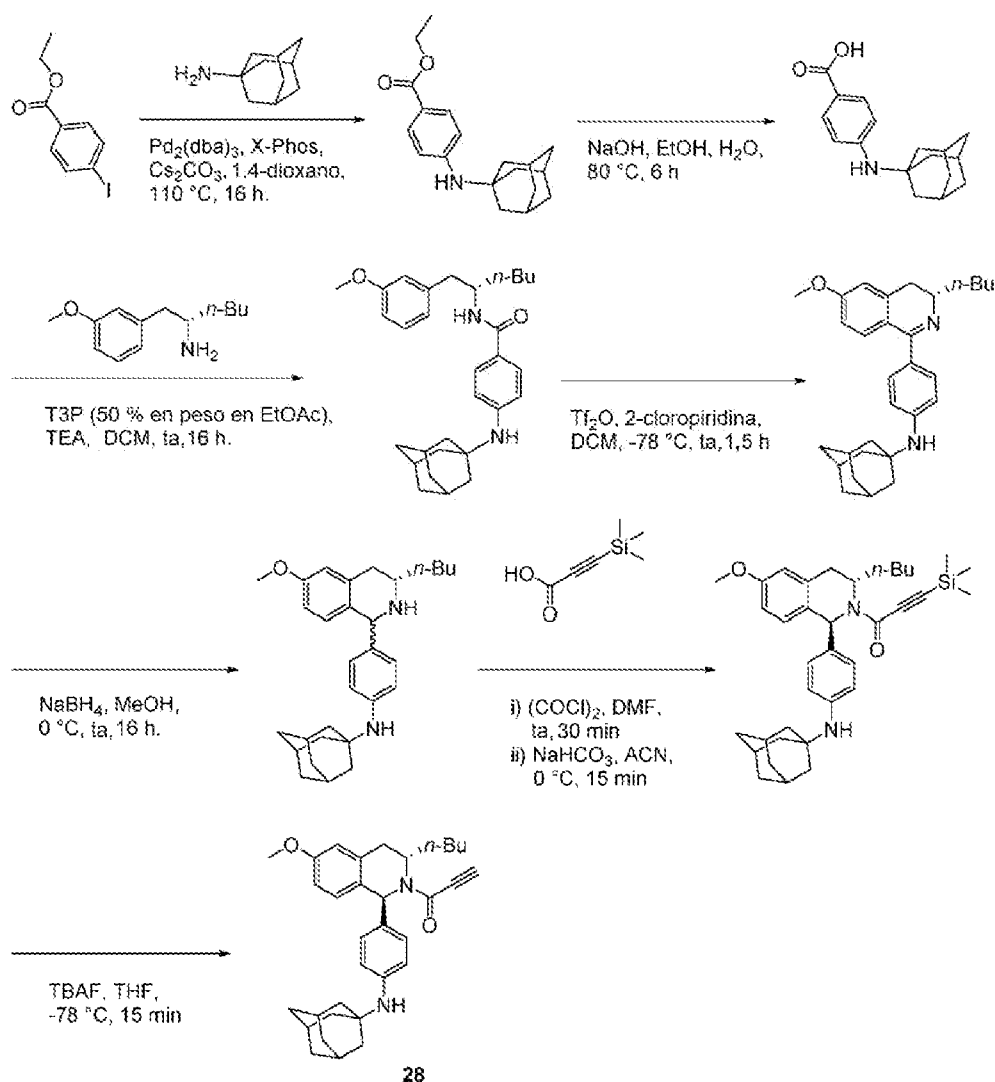
1-((1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Primera etapa:- A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (141 mg, 0,99 mmol, 1,5 eq) en DMF (1,9 mg, 0,026 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,13 g, 1,05 mmol, 1,6 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Segunda etapa:- A una solución de (1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,2 g, 0,66 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (5,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,42 g, 4,98 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 15 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) = 426,7 [M+H]⁺.

1-((1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-((1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,29 g, 0,68 mmol, 1,0 eq) en THF (5,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,75 ml, 0,75 mmol, 1,1 eq) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 15 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 15 % en n-hexano como eluyente para obtener 1-((1S,3S)-3-butil-1-ciclohexil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona. LC-MS (m/z) = 354,6 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,54-0,68 (m, 1H), 0,76-0,77 (m, 3H), 0,82-0,99 (m, 3H), 1,08-1,14 (m, 6H), 1,38-1,66 (m, 7H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,16 (s a, 0,5H), 4,35-4,38 (m, 0,5H), 4,50-4,52 (m, 1H), 4,75-4,78 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 1H).

Procedimiento 17: Síntesis del compuesto 28



4-((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)benzoato de etilo: A una solución agitada de 4-yodobenzoato de etilo (6,0 g, 21,73 mmol, 1 eq) y (3s,5s,7s)-adamantan-1-amina (3,93 g, 26,08 mmol, 1,2 eq) en 1,4-dioxano se añadió XPhos (0,51 g, 1,08 mmol, 0,05 eq) y Cs_2CO_3 (14,26 g, 43,26 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó en argón durante 15 minutos, a continuación se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,516 g, 0,65 mmol, 0,03 eq) a la reacción y se agitó a 110 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 15 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (150 ml). Se concentró el filtrado a presión reducida, obteniéndose un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)benzoato de etilo. LC-MS (m/z) = 300,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,67-1,74 (m, 6H), 1,97 (s, 6H), 2,14 (s, 3H), 4,29 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ácido 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)benzoico: A una solución de 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)benzoato de etilo (1,6 g, 5,37 mmol, 1 eq) en EtOH (29 ml) y agua (11 ml) se añadió hidróxido sódico (0,43 g, 10,70 mmol, 2 eq) y se agitó a 80 °C durante 6 h. La TLC (acetato de etilo al 15 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5 % (pH=4). Por último, el producto se extrajo con EtOAc (75 ml) de la capa acuosa, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto ácido 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)benzoico. LC-MS (m/z) = 272,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,61-1,68 (m, 6H), 1,91 (s, 6H), 2,06 (s, 3H), 5,87 (s a, 1H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 12,00 (s a, 1H).

4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)-N-((S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida: A una solución de ácido 4-

(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)benzoico (1,05 g, 3,88 mmol, 1,2 eq) en DCM (20 ml) se añadió TEA (1,3 g, 12,92 mmol, 4 eq), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (1,53 g, 4,84 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 5 min. A continuación, se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,67 g, 3,23 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 30 % en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)-N-((S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida. LC-MS (m/z) = 461,0 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 (s a, 3H), 1,22 (s a, 4H), 1,45 (s a, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,89 (s, 6H), 2,05 (s, 3H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,16 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,07 (s a, 1H), 5,49 (s, 1H), 6,68-6,75 (m, 4H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H).

(3R,SR,7R)-N-(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina: Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,547 ml, 3,26 mmol, 3,0 eq) mediante jeringa durante un periodo de 1 min a una mezcla agitada de 4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)-N-((S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida (0,5 g, 1,08 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (0,3 ml, 3,26 mmol, 3,0 eq) en diclorometano (3,6 ml) a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta 23 °C. Después de 1 h, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (5 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (50 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (7 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto deseado ((3R,SR,7R)-N-(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina. LC-MS (m/z) = 443,3 [M+H]⁺

(3R,SR,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina: A una solución de la (3R,5R,7R)-N-(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina (0,5 g, 1,13 mmol, 1 eq) en metanol (9 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,128 g, 33,93 mmol, 3 eq) a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina. El producto puro aislado se trató con el captador de metales QuadraSi[®] AP (el compuesto se disolvió en THF (5 ml) y se añadió QuadraSi[®] AP (50 mg), la mezcla se agitó durante 0,5 h, se filtró. Se repite una vez más y se concentra). LC-MS (m/z) = 445,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,84-0,88 (m, 3H), 1,22-1,30 (m, 4H), 1,42-1,43 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 6H), 1,85 (s, 6H), 2,09 (s a, 3H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,82-2,86 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 6,66-6,70 (m, 4H), 6,84-6,90 (m, 3H).

1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Primera etapa:- A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (11,8 mg, 0,083 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,24 mg, 0,003 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (11,5 mg, 0,091 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiololío. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

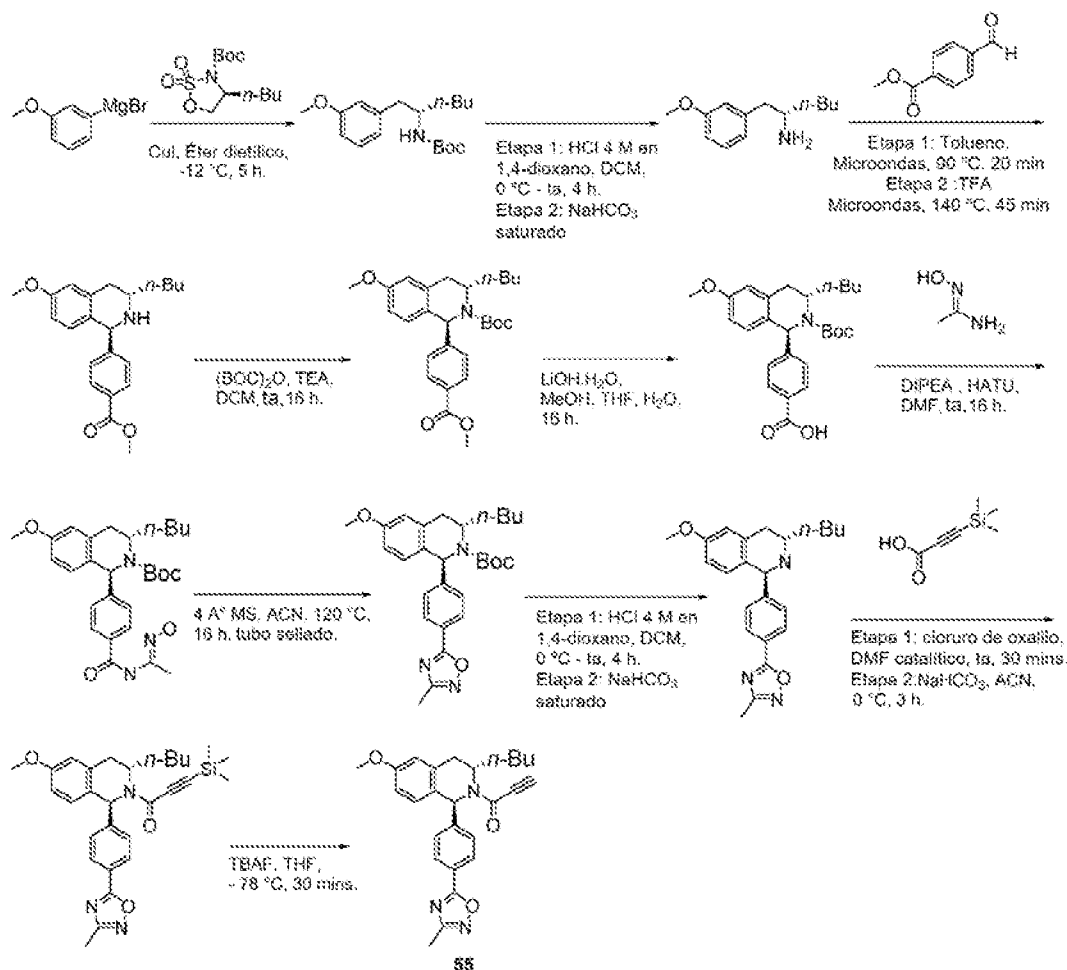
Segunda etapa:- A una solución de (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina (37 mg, 0,083 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (52,5 mg, 0,62 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiololío en acetonitrilo (1,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 70 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (m/z) = 569,4 [M+H]⁺

1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (48 mg, 0,084 mmol, 1,0 eq) en THF (1,5 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,092 ml, 0,092 mmol, 1,1 eq) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 25 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y el producto se extrajo

con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 25 % en n-hexano como eluyente para obtener 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LC/MS (m/z) = 497, 3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79-0,80 (m, 3H), 1,18-1,24 (m, 6H), 1,51 (s a, 1H), 1,61 (s, 5H), 1,79 (s, 6H), 2,01 (s, 3H), 2,71-2,83 (m, 1H), 3,00-3,09 (m, 2H), 3,72-3,73 (m, 3H), 4,15 (s a, 0,3H), 4,40 (s a, 1H), 4,61 (s a, 0,7H), 5,95 (s, 0,5H), 6,16 (s, 0,5H), 6,59-6,66 (m, 2H), 6,76-6,85 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,5H).

Procedimiento 18: Síntesis del compuesto 55



(S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de yoduro de cobre (0,510 g, 2,68 mmol, 0,1 *eq*) en éter dietílico (50 ml) se añadió bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (1 M en THF) (53 ml, 53,76 mmol, 2 *eq*) gota a gota durante un periodo de 10 min a -12 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -12 °C. Transcurrido este tiempo, se añadió a -12 °C gota a gota a la masa de reacción una solución de 2,2-dióxido de (S)-4-butil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (7,5 g, 26,88 mmol, 1 *eq*) en éter dietílico (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a -12 °C. Finalmente, la reacción se interrumpió con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (15 ml) a -12 °C y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 15 % en n-hexano como eluyente para obtener (S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. LC-MS (m/z): 252,0 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 0,86-0,87 (m, 3H), 1,23-1,35 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,73 (s a, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,29 (s a, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 7,19 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H) No se observó NH de amida.

(S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina: A una solución de (S)-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (10 g, 32,57 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (50 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml, 64,10 mmol, 2 *eq*) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se

disolvió con agua helada (10 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El compuesto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina. LC-MS (m/z): 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,82-0,90 (m, 3H), 1,23-1,42 (m, 4H), 1,57-1,62 (m, 2H), 2,69-2,91 (m, 2H), 3,25-3,58 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,69-6,78 (m, 3H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H) No se observaron protones de NH_2 .

- 10 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo: Una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,7 g, 3,37 mmol, 1 eq) y 4-formilbenzoato de metilo (0,664 g, 4,05 mmol, 1 eq) en tolueno (4 ml) se irradió en microondas a 90 °C durante 20 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y se llevó adelante para la etapa de ciclización tal como en TFA (4 ml) y se irradió en microondas a 140 °C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, la porción volátil se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y EtOAc (40 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (n-hexano / EtOAc) para dar 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo. LC-MS (m/z): 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 0,84-0,86 (m, 3H), 1,23-1,24 (m, 6H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,29 (s, 3H), 6,67-6,69 (m, 2H), 6,70-6,80 (m, 1H), 7,21-7,26 (s, 2H), 7,94-8,0 (m, 2H).

- 25 (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución del compuesto 4-((1S,3S)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoato de metilo (0,35 g, 1,12 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (0,45 g, 4,49 mmol, 4 eq) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,715 g, 2,24 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z): 356,0 $[\text{M}^-\text{Bu}+\text{H}]^+$.

- 30 Ácido 4-((1S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico: A una solución del compuesto (1S,3S)-6-metoxi-1-(4-(metoxycarbonil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,650 g, 1,57 mmol, 1 eq) en una mezcla de THF: MeOH: H_2O (9 ml:1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,331 g, 7,89 mmol, 5 eq) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el producto en bruto se acidificó con una solución de ácido cítrico al 5 % (pH=9). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto ácido 4-((1S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico. LC-MS (m/z): 396,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 40 (1S,3S)-3-butil-1-(4-(((E)-1-(hidroxiimino)etil)carbamoil)fenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de ácido 4-((1S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico (0,2 g, 0,45 mmol, 1 eq) en DMF (10 ml) se añadieron DIPEA (0,15 ml, 0,91 mmol, 2 eq) y HATU (0,207 g, 5,46 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min y a continuación se añadió (E)-N'-hidroxiacetotimidamida (0,043 g, 0,591 mmol, 1,3 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 30 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (1S,3S)-3-butil-1-(4-(((E)-1-(hidroxiimino)etil)carbamoil)fenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z) = 496,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 55 (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de (1S,3S)-3-butil-1-(4-(((E)-1-(hidroxiimino)etil)carbamoil)fenil)-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,606 mmol, 1 eq) en ACN (10 ml) se añadió TM de 4 Å (0,1 g) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se controló por TLC (EtOAc al 50 % en diclorometano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 25-30 % de EtOAc en hexano como eluyente para obtener (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z) = 478,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 65 5-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol: A una solución de (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,185 g, 0,387 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 1,52 mmol, 2 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto

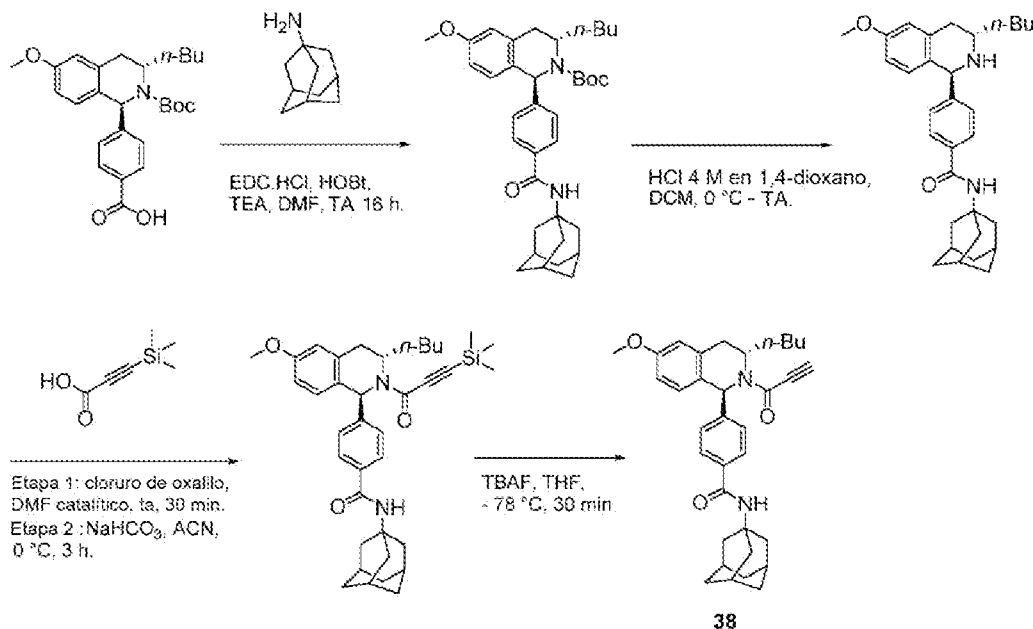
obtenido se disolvió con agua helada (20 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El compuesto se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener 5-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol. LC-MS (m/z): 378,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-((1S,3S)-3-buti-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Al ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,090 g, 0,260 mmol, 1 eq), se añadieron DMF (0,0008 g, 0,010 mmol, 0,04 eq) y cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,969 mmol, 1,1 eq) y se agitó durante 30 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolito en bruto y este producto en bruto se diluyó con ACN (1 ml) y se añadió a una mezcla de reacción que contenía una solución agitada de 5-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol (0,160 g, 0,424 mmol, 1 eq) y NaHCO_3 (0,267 g, 3,181 mmol, 7,5 eq) en ACN (5 ml) a 0°C y se agitó durante 15 min. LCMS y TLC (EtOAc al 30 % en hexano) mostraron que la reacción se había completado. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto 1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (m/z): 502,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A 1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,100 g, 0,199 mmol, 1 eq) en THF (10,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,104 ml, 0,399 mmol, 2 eq) y se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2×10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía TLC preparativa utilizando EtOAc al 20 % en hexano como eluyente a 1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LC-MS (m/z): 430,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0,80-0,81 (m, 3H), 0,83-1,49 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 2,81-2,92 (m, 1H), 2,93-3,13 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,35 (s, 0,5H), 4,59 (s, 0,5H), 4,65 - 4,77 (s a, 1H), 6,13 (s, 0,7H), 6,41 (s, 0,5H), 6,78-6,86 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H).

Procedimiento 19: Síntesis del compuesto 38



(1S,3S)-1-(4-(((3R,SR,7R)-adamantan-1-il)carbamoil)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de ácido 4-((1S,3S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzoico (0,2 g, 0,45 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,2 ml, 1,36 mmol, 3 eq), (3S,5S,7S)-adamantan-1-amina (0,068 g, 0,45 mmol, 1 eq) y HOBt (0,092 g, 0,682 mmol, 1,5 eq) a temperatura ambiente, se agitó durante 15 min y a continuación se añadió EDC.HCl (0,13 g, 0,682 mmol, 1,5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 30 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua y a continuación se extrajo con DCM (2×50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (1S,3S)-1-(4-(((3R,SR,7R)-adamantan-1-il)carbamoil)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. LC-MS (m/z): 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 0,81 (s, 3H), 0,98-1,40 (m, 15H), 1,62 (s, 6H), 2,00 (s, 9H), 2,75 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,30-4,44 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,59 (s, 2H).

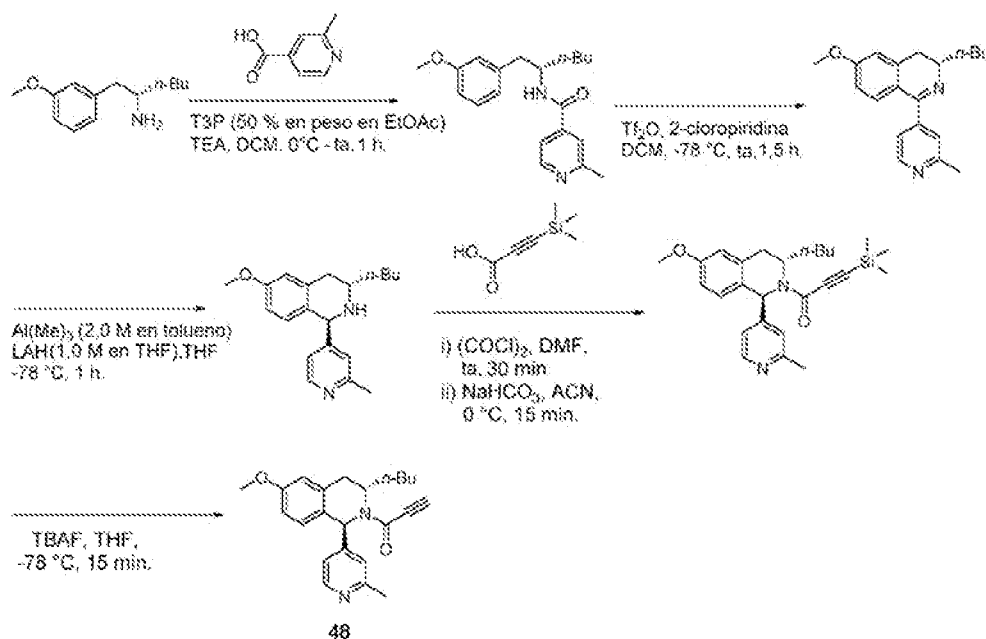
5 N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida: A una solución de (1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)carbamoyl)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,23 g, 0,401 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (7 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC, una vez completada la reacción; la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto
10 obtenido se disolvió con agua helada (10 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . El compuesto se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para obtener N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida. LC-MS (m/z): 473,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida: Al ácido 3-(trimetilsilil)propioílico (0,085 g, 0,59 mmol, 1 eq), se añadieron DMF (0,001 ml, 0,023 mmol, 0,04 eq) y cloruro de oxalilo (0,061 ml, 0,717 mmol, 1,2 eq) y se agitó durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propioiloil en bruto, que se diluyó con ACN (1 ml) y se añadió a una mezcla de reacción que contenía una solución agitada de N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida (0,19 g, 0,401 mmol, 1 eq) y NaHCO_3 (0,253 g, 3,01 mmol, 7,5 eq) en ACN (5 ml) a 0 °C y se agitó durante 15 min. LCMS y TLC (EtOAc al 40 % en hexano) mostraron que la reacción se había completado. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. LC-MS (m/z): 597,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
25

N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida: A la N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida (0,17 g, 0,284 mmol, 1 eq) en THF (10,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,081 ml, 0,313 mmol, 1,1 eq) y se agitó durante 15 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 $\times$ 10 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para obtener el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando EtOAc al 20 % en hexano como eluyente para obtener N-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)-4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)benzamida. LC-MS (m/z): 525,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
30

35 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0,81 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 1,22 (s, 6H), 1,48-1,61 (m, 7H), 2,00 (s, 8H), 2,85-2,89 (m, 1H), 3,10-3,13 (m, 1H), 3,69 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 4,29 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,76-6,84 (m, 2H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

40 Procedimiento 20: Síntesis del compuesto 48



(S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-2-metilisonicotinamida: A una solución de ácido 2-metilisonicotínico (0,654 g, 4,77 mmol, 1,1 eq) en DCM (15 ml) se añadió TEA (2,5 ml, 17,36 mmol, 4 eq), se agitó durante 15 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (4,2 ml, 6,51 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 5 min. A continuación, se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,900 g, 4,34 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 40 % en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (12 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-2-metilisonicotinamida. LCMS (ES) (m/z) = 327,3 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87-0,89 (m, 3H), 1,36-1,46 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,81-2,93 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,36-4,37 (m, 1H), 5,83 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74-6,78 (m, 3H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

(S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,28 ml, 7,65 mmol, 2 eq) mediante jeringa durante un periodo de 1 min a una mezcla agitada de (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-2-metilisonicotinamida (1,25 g, 3,82 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (0,72 ml, 7,65 mmol, 2 eq) en diclorometano (10 ml) a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta 23 °C. La TLC (MeOH al 5 % en DCM) mostró que la reacción se había completado. Después de 1 h, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (12 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (70 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto deseado (S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina. LCMS (ES) m/z = 309,4 [M+H]⁺

(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Una solución de la (S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina (0,54 g, 1,78 mmol, 1 eq) en THF anhidro (4 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (17,8 ml, 17,8 mmol, 10 eq) y trimetilaluminio (2M en THF) (4,46 ml, 12,85 mmol, 5 eq) a -78 °C en nitrógeno. La suspensión se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó a 0 °C durante 1 h. La TLC (MeOH al 5 % en DCM) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se interrumpió con cloruro sódico acuoso saturado (8 ml), se diluyó con EtOAc (30 ml) y se filtró el precipitado. Por último, el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para dar la (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LCMS (ES) m/z = 311,3 [M+H]⁺

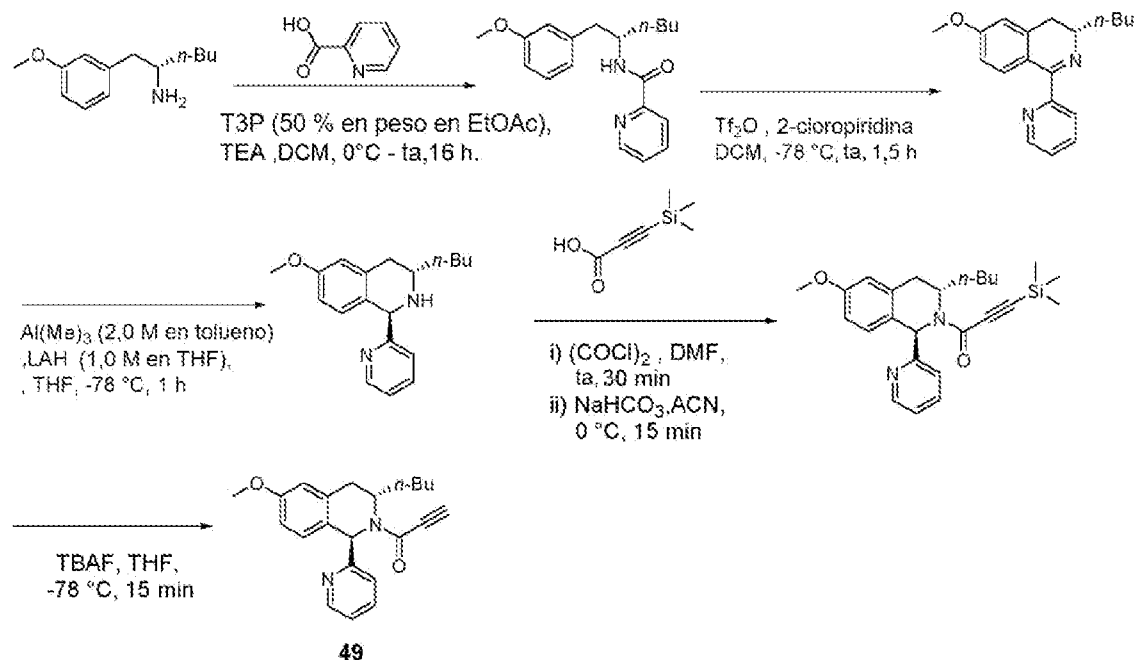
1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Primera etapa:- A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (206 mg, 1,44 mmol, 3 eq) en DMF (0,014 ml, 0,05 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,59 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Segunda etapa:- A una solución de (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,15 g, 0,48 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (5,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,30 g, 3,62 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo en acetonitrilo (3,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 55 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ES) m/z = 435,3 [M+H]⁺

1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,25 g, 0,576 mmol, 1 eq) en THF (5,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,63 ml, 0,63 mmol, 1,1 eq) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 60 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (8 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa usando acetato de etilo al 55 % en n-hexano como eluyente para obtener 1-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) m/z = 363,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 0,80 (d, 3H), 1,24 (s, 4H), 1,50 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 4,57-4,74 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 1H), 8,23-8,29 (m, 1H).

Procedimiento 21: Síntesis del compuesto 49



- 5 (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)picolinamida: A una solución de ácido picolínico (0,68 g, 5,54 mmol, 1,15 eq) en DCM (15 ml) se añadió TEA (2,7 ml, 19,29 mmol, 4 eq), se agitó durante 15 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (4,6 ml, 7,23 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 5 min. A continuación, se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,0 g, 4,82 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 40 % en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (12 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)picolinamida. LC-MS (m/z) = 313,4 $[M+H]^+$
- 10
- 15 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,60 (m, 6H), 2,81-2,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,35-4,36 (m, 1H), 6,73-6,82 (m, 3H), 7,17 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 4,0 Hz, 1H).
- 20 (S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,55 ml, 9,28 mmol, 2,0 eq) mediante jeringa durante un periodo de 1 min a una mezcla agitada de (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)picolinamida (1,4 g, 4,64 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (0,87 ml, 9,28 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (15 ml) a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta 23 °C. La TLC (acetato de etilo al 40 % en n-hexano) mostró que la reacción se había completado. Después de 1 h, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (12 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (50 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto deseado (S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina. LC-MS (m/z) = 295,1 $[M+H]^+$
- 25
- 30 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,26-1,43 (m, 4H), 1,65-1,88 (m, 2H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,73-6,75 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 2H), 8,64-8,70 (m, 1H).
- 35 (1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Una solución de la (S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolina (0,1 g, 0,34 mmol, 1 eq) en THF anhidro (4 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de hidruro de litio y aluminio 1 M en THF (3,4 ml, 3,40 mmol, 10 eq) y trimetilaluminio (2 M en tolueno) (0,85 ml, 1,70 mmol, 5 eq) a -78 °C en nitrógeno. La suspensión se agitó a -78 °C durante 1 h y se calentó a 0 °C durante 1 h. La TLC (MeOH al 5 % en DCM) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se interrumpió con cloruro sódico acuoso saturado (4 ml), se diluyó con EtOAc (15 ml) y se filtró el precipitado. Por último, el filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para dar la (1R,3S)-3-
- 40

butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisouquinolina. LC-MS (m/z) = 311,3 $[M+H]^+$

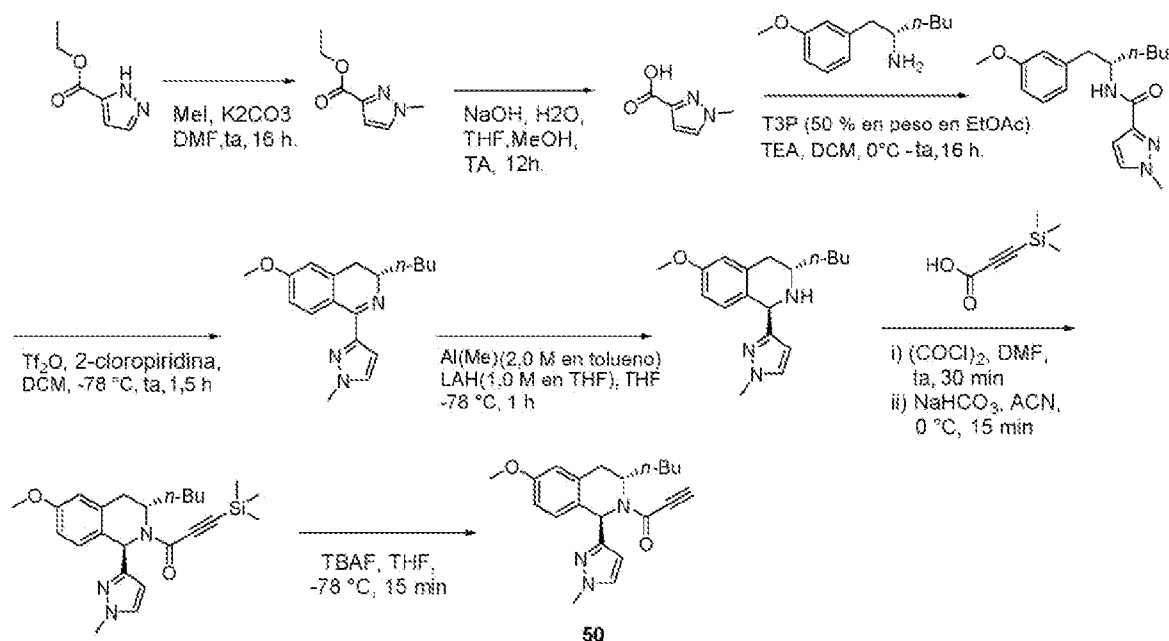
1-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Primera etapa:- A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiólico (0,10 g, 0,709 mmol, 3,0 *eq.*) en DMF (0,0007 ml 0,009 mmol, 0,04 equiv.), se añadió cloruro de oxalilo (0,02 ml, 0,26 mmol, 1,1 *eq.*) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-trimetilsilil)propiolilo. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Segunda etapa:- A una solución de (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,07 g, 0,236 mmol, 1,0 *eq.*) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,149 g, 1,77 mmol, 7,5 *eq.*) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolol en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 60 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (*m/z*) = 421,3 [M+H]⁺

1-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,07 g, 0,166 mmol, 1,0 equiv.) en THF (4,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,183 ml, 0,183 mmol, 1,1 equiv.) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 50 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 50 % en n-hexano como eluyente para obtener 1-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(piridin-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LC-MS (m/z) = 349,4 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,80 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,20-1,44 (m, 6H), 2,71-2,83 (m, 1H), 3,03 (s, 1H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,67-3,69 (m, 3H), 4,56-4,70 (m, 2H), 6,01-6,28 (m, 2H), 6,72-6,79 (m, 1H), 7,09-7,18 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 1H), 7,56-7,69 (m, 1H), 8,32-8,42 (m, 1H).

Procedimiento 22: Síntesis del compuesto 50



1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo: A una solución de 1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (4,0 g, 28,5 mmol, 1,0 *eq*) en DMF (40 ml), se añadieron carbonato de potasio (7,89 g, 57,1 mmol, 2 *eq*) y yoduro de metilo (3,55 ml, 57,1 mmol, 2 *eq*) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 30 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener producto en bruto de 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. LCMS (ES) m/z = 155.1 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,38 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H).

ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico: A una solución de 1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,0 g, 13,0 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) y metanol (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de sodio 2 M (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 70 % en n-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró para retirar los disolventes. La mezcla de reacción se acidificó con solución de HCl 1 N (pH 3) y se extrajo con acetato de etilo (120 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo reducción para obtener ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico en bruto. LCMS (*m/z*) = 127,1 [M+H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,87 (s, 3H), 6,63-6,64 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 12,54 (s, 1H).

(S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución de (2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,6 g, 7,72 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (1,17 g, 9,26 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (4,3 ml, 30,9 mmol, 4,0 eq). A esto se añadió anhídrido de ácido propanofosfónico (7,37 ml, 11,6 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 70 % en n-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa de NaHCO₃ (15 ml) y se extrajo con DCM (70 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida en bruto. LCMS (*m/z*) = 316,2 [M+H]⁺ (3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (3,19 ml, 19,0 mmol, 2,0 eq) mediante jeringa durante un periodo de 10 minutos a una mezcla agitada de N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (3,0 g, 9,51 mmol, 1,0 eq) y 2-cloropiridina (1,8 ml, 19,0 mmol, 2,0 eq) en diclorometano (20 ml) a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta 23 °C. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 70 % en n-hexano). Tras 15 minutos, se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (12 ml, 1 N) a la mezcla de reacción a 0 °C para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (50 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto deseado (3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolina. LCMS (*m/z*) = 298,1 [M+H]⁺ RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,88 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,24-1,44 (m, 4H), 1,54-2,03 (m, 2H), 2,76-2,88 (m, 1H), 3,01-3,20 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,04 (s, 4H), 6,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

(1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A una solución de trimetilaluminio (7,82 ml, 15,6 mmol, 5 eq) en tetrahidrofurano (8 ml) a -78 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (31,3 ml, 31,3 mmol, 10 eq) a -78 °C seguido de la adición de (3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-3,4-dihidroisoquinolina (0,93 g, 3,13 mmol, 1 eq) en THF (3 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 70 % en n-hexano). Después de 1 h, se completó la reacción. La mezcla de reacción se interrumpió con solución de salmuera (10 ml) a 0 °C y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). A continuación se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó de la acuosa y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con una polaridad creciente de 2-3 % de MeOH en DCM como disolvente para obtener (1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (mezcla de cis y trans). LCMS (*m/z*) = 300,2 [M+H]⁺ 1-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,2 g, 1,41 mmol, 1 eq) en DMF (0,004 ml, 0,056 mmol, 0,04 eq), se añadió cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,55 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiololío. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

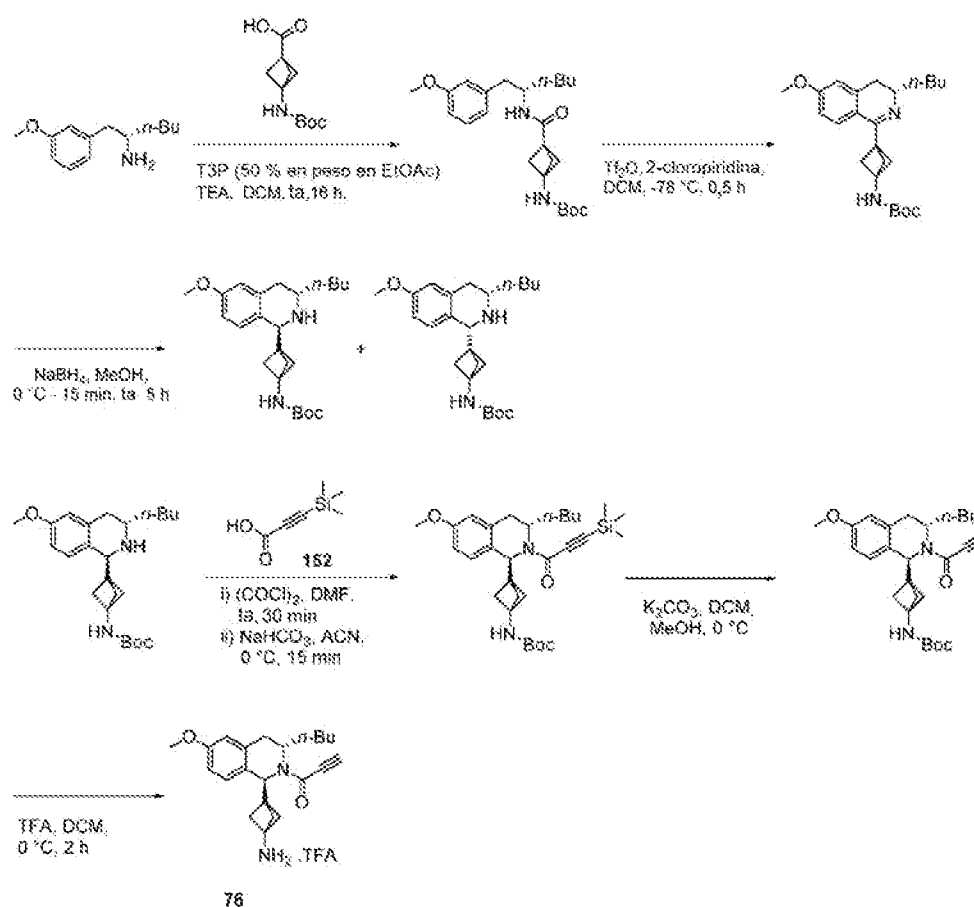
Segunda etapa: A una solución de (1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(2-metilpiridin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,42 g, 1,40 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,88 g, 10,5 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiololío en acetonitrilo (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 60 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (*m/z*) = 424,3 [M+H]⁺.

1-[(1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,5 g, 1,18 mmol, 1 eq) en THF (8,0 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF (1,30 ml, 1,30 mmol, 1,1 eq) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC

(acetato de etilo al 50 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 50 % en *n*-hexano como eluyente para obtener 1-[(1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]prop-2-in-1-ona. LCMS (m/z) = 352,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,79 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,94-1,43 (m, 6H), 2,71-2,83 (m, 1H), 2,93-2,98 (m, 0,5H), 3,25-3,26 (m, 0,5H), 3,64-3,70 (m, 6H), 4,30-4,56 (m, 2H), 5,91-6,20 (m, 2H), 6,73-6,79 (m, 2H), 7,26-7,47 (m, 2H).

Procedimiento 23: Síntesis del compuesto 76



(S)-3-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoato de *tert*-butilo: A una solución de ácido 3-((*tert*-butoxicarbonylamino)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico (2,19 g, 9,62 mmol, 1,05 *eq*) en DCM (10,0 ml) se añadió TEA (3,71 g, 36,7 mmol, 4 *eq*), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (4,37 g, 13,70 mmol, 1,5 *eq*) a 0°C y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se añadió una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,90 g, 9,16 mmol, 1 *eq*) en DCM (5,0 ml) a la mezcla de reacción a 0°C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 40 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (75 ml), se separó la capa orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 X 15 ml), agua (15 ml), solución de salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El residuo resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ES) $m/z = 417,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,86 (s a, 3H), 1,25-1,28 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,17 (s, 6H), 2,68-2,81 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 4,11-4,13 (m 1H), 4,93 (s a, 1H), 5,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,67-6,76 (m, 3H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H).

(S)-3-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoato de *tert*-butilo: A una solución agitada de (S)-3-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoato de *tert*-butilo (3,2 g, 7,68 mmol, 1 *eq*) y 2-cloropiridina (1,31 g, 11,50 mmol, 1,5 *eq*) en diclorometano (32 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,94 ml, 11,50 mmol, 1,5 *eq*) mediante jeringa lentamente gota a gota a -78°C . Después de

10 min, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (10 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (75 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El residuo resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ES) m/z = 399,3 [M+H]⁺.

(3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo y (3-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de (S)-3-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (3,0 g, 7,53 mmol, 1 eq) en metanol (30 ml) se añadió borohidruro sódico (0,854 mg, 22,60 mmol, 3 eq) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 50 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo en *n*-hexano como eluyente. Los productos deseados se eluyeron con acetato de etilo al 30-70 % en *n*-hexano. Las fracciones que contenían productos se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (isómero 1,3- trans) y (3-((1R,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (isómero 1,3- cis).

Isómero cis: LCMS (ES) m/z = 401,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,23-1,29 (m, 3H), 1,36-1,37 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,93-2,04 (m, 6H), 2,37-2,44 (m, 1H), 2,64-2,68 (m, 1H), 2,76 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 4,91 (s a, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

Isómero trans: LCMS (ES) m/z = 401,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93-0,94 (m, 3H), 1,25-1,28 (m, 5H), 1,36-1,47 (m, 10 H), 1,93-1,98 (m, 6H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,69-2,72 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

A una solución de (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (0,3 g, 0,749 mmol, 1 eq) en THF (4 ml) se añadió QuadraSil® AP grado de etiquetado: 1,5-2,0 mmol/g de carga (480 mg) (calculado por la cantidad de QuadraSil® necesaria (para 1,0 eq) = mmol de catalizador de cobre utilizado en las etapas anteriores/ mmol de carga de captador) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la porción sólida se eliminó pasando a través de papel de filtro y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (ES) m/z = 401,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,93-0,94 (m, 3H), 1,25-1,28 (m, 5H), 1,36-1,47 (m, 10 H), 1,93-1,98 (m, 6H), 2,43-2,50 (m, 1H), 2,69-2,72 (m, 1H), 3,13 (s a, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 1H), 4,90 (s a, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H).

(3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propióico (155 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq) en DMF (3,2 mg, 0,04 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (152 mg, 1,2 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Segunda etapa: A una solución de (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo (285 mg, 0,711 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (448 mg, 5,34 mmol, 7,5 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo (171 mg, 1,07 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (1 ml) a la masa de reacción anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 50 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (7 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa usando EtOAc al 25 % en *n*-hexano como fase móvil para obtener (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *tert*-butilo. LCMS (ES) m/z = 525,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,25-0,28 (m, 9H), 0,80-0,84 (m, 3H), 1,16-1,26 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,73-1,82 (m, 6H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 3,02-3,11 (m, 1H), 3,80-3,81 (m, 3H), 4,44 (s a, 1H), 5,28 (s, 1H), 6,67-6,74

(m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

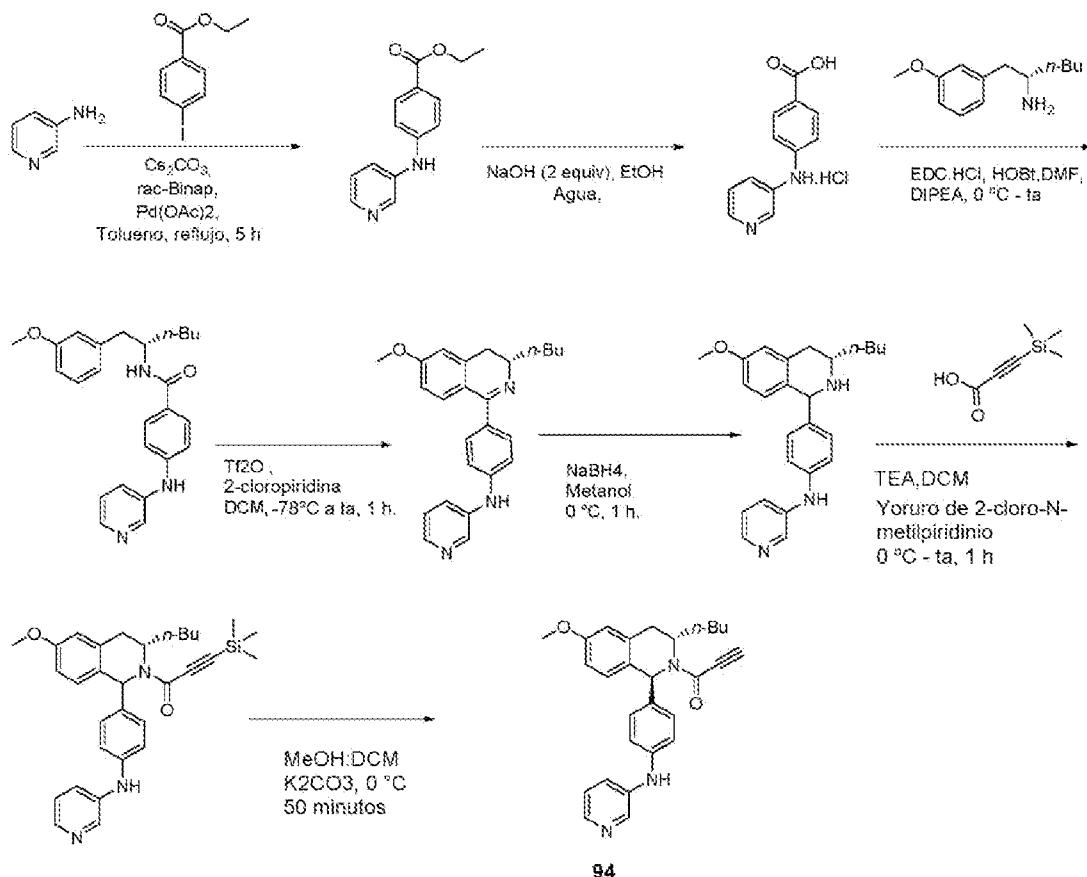
(3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato (145 mg, 0,276 mmol, 1 eq) en DCM (16 ml)/MeOH (3,3 ml) se añadió K_2CO_3 (232 mg, 1,66 mmol, 6,0 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h para dar una solución de color blanco. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 30 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar 3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo. El residuo resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. LCMS (ES) $m/z = 397,3$ $[M+H]^+ - 56$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80-0,82 (m, 3H), 1,18-1,25 (m, 6H), 1,38-1,39 (m, 9H), 1,75-1,84 (m, 6H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,92-3,11 (m, 2H), 3,80-3,81 (m, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 6,67-6,73 (m, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

1-((1S,3S)-1-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A una solución de (3-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de *terc*-butilo (120 mg, 0,265 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml) se añadió TFA (2,42 g, 21,2 mmol, 80 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en agua (5 ml) y se liofilizó para dar 1-((1S,3S)-1-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) $m/z = 353,3$ $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0,77 (s, 3H), 0,88-0,95 (m, 1H), 1,16-1,17 (m, 4H), 1,34 (s, 1H), 1,58-1,77 (m, 6H), 2,78-2,89 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 5,19-5,29 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,05-7,14 (m, 1H), 8,37-8,44 (m, 3H).

Procedimiento 24: Síntesis del compuesto 94



4-((piridin-3-il)amino)benzoato de etilo: A una solución de 4-yodobenzoato de etilo (5,0 g, 18,1 mmol, 1,0 eq) y piridin-3-amina (2,05 g, 21,7 mmol, 1,2 eq) en tolueno (100 ml) se añadió carbonato de cesio (11,8 g, 36,2 mmol, 2 eq) y

binap (0,226 g, 0,362 mmol, 0,02 eq) a temperatura ambiente, se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno durante 20 min y a continuación se añadió Pd(OAc)₂ (0,081 g, 0,362 mmol, 0,02 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó el lecho con EtOAc (200 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc en n-hexano. El producto se aisló al 40-45 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener 4-(piridin-3-ilamino)benzoato de etilo. LCMS (ES) m/z = 243,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 4,23 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,15-8,16 (m, 1H), 8,41-8,42 (m, 1H), 8,91 (s, 1H).

Clorhidrato de ácido 4-[(piridin-3-il)amino]benzoico: A una solución agitada de 4-[(piridin-3-il)amino]benzoato de etilo (2,5 g, 10,3 mmol, 1,0 eq) en etanol (30 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,84 g, 20,6 mmol, 2,0 eq) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 70 % en n-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. el producto en bruto obtenido se acidificó con HCl 1 N (pH ~ 2) y se evaporó a presión reducida para obtener la sal clorhidrato del producto crudo. El producto se secó y se tomó para la siguiente etapa como sal clorhidrato. LCMS (ES) m/z = 215,1 [M+H]⁺ masa de amina libre.

N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]-4-[(piridin-3-il)amino]benzamida: A una solución agitada de clorhidrato de ácido 4-(piridin-3-ilamino)benzoico (3,10 g, 12,3 mmol, 1,6 eq) en DMF (30 ml) se añadió DIPEA (8,1 ml, 46,3 mmol, 6 eq) y se agitó durante 5 minutos, a continuación se añadió EDC.HCl (2,2 g, 11,6 mmol, 1,5 eq) seguido de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,6 g, 7,72 mmol, 1 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió HOBt (1,56 g, 11,6 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml), la capa orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para obtener N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]-4-[(piridin-3-il)amino]benzamida. LCMS (ES) m/z = 404,4 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 0,91 (s, 3H), 1,23 (s, 4H), 1,49 (s, 2H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,11-4,12 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,52-7,53 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}piridin-3-amina: A una solución agitada de N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]-4-[(piridin-3-il)amino]benzamida (2,4 g, 5,95 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (1,69 ml, 17,8 mmol, 3,0 eq) en diclorometano (30 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (3,0 ml, 17,8 mmol, 3,0 eq) mediante jeringa lentamente gota a gota a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta 23 °C. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 % en DCM). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de hidróxido de sodio (25 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (150 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para obtener el producto deseado N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}piridin-3-amina. LCMS (ES) m/z = 386,2 [M+H]⁺.

N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}piridin-3-amina: A una solución agitada de N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}piridin-3-amina (1,9 g, 4,93 mmol, 1 eq) en metanol (45 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,559 g, 14,8 mmol, 3 eq) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando metanol al 5 % en DCM como eluyente para obtener N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}piridin-3-amina. LCMS (ES) m/z = 388,4 [M+H]⁺.

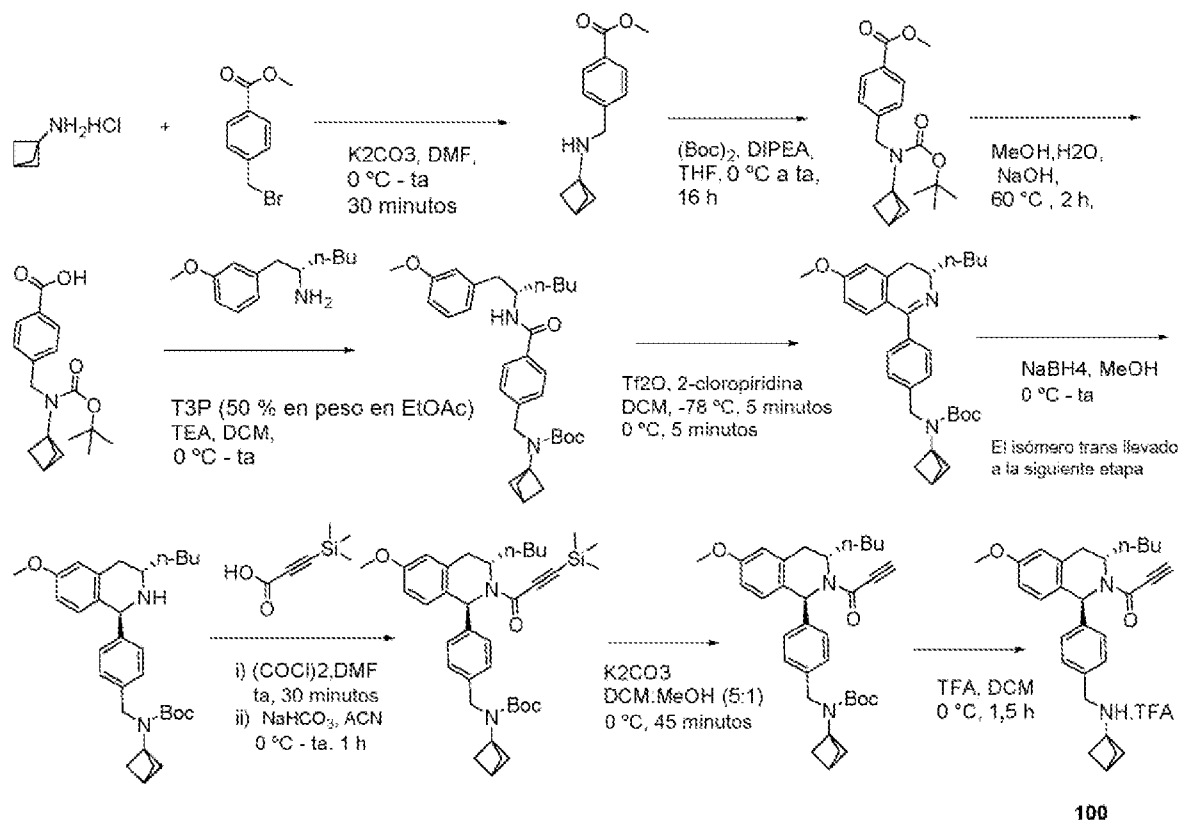
1-{[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-{4-[(piridin-3-il)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: A una solución agitada de N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}piridin-3-amina (0,400 g, 1,03 mmol, 1,0 eq) en DCM (12,0 ml) se añadió trietilamina (0,363 ml, 2,58 mmol, 2,5 eq), ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,176 g, 1,24 mmol, 1,2 eq) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,316 g, 1,24 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-{[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-{4-[(piridin-3-il)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) m/z = 512,3 [M+H]⁺.

1-{[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-{4-[(piridin-3-il)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-yl)prop-2-in-1-ona: A una

solución agitada de 1-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-{4-[(piridin-3-il)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,640 g, 1,25 mmol, 1,0 eq) en una mezcla de MeOH:DCM (1:5) (12 ml) a 0 °C, se añadió carbonato potásico (1,04 g, 7,50 mmol, 6,0 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (25,0 ml) y se lavó con agua (10,0 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente. La mezcla aislada se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 60 % en hexano como eluyente mediante dos pasadas. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener producto puro. El producto puro obtenido se conservó en liofilización disolviendo una mezcla de acetonitrilo (1,0 ml) y agua (2,0 ml) durante 16 h para obtener 1-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-{4-[(piridin-3-il)amino]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) m/z = 440,5 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79-0,80 (m, 3H), 1,21 (s, 4H), 1,49 (s, 2H), 2,77-2,87 (m, 1,5H), 3,06-3,10 (m, 0,5H), 3,70-3,72 (m, 3H), 4,31 (s, 0,5H), 4,48 (s, 0,5H), 4,58 (s, 0,5H), 4,66 (s, 0,5H), 6,00 (s, 0,5H), 6,24 (s, 0,5H), 6,77-6,83 (m, 2H), 6,92-6,99 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1,5H), 7,52-7,54 (m, 0,5H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,24-8,29 (m, 2H).

Procedimiento 25: Síntesis del compuesto 100



4-[(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)metil]benzoato de metilo: A una solución agitada de clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-amina (2,1 g, 17,6 mmol, 1,0 eq) en DMF (30,0 ml) a 0 °C, se añadió carbonato potásico (7,3 g, 52,7 mmol, 3,0 eq). Tras agitar durante 5 minutos se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (3,22 g, 14,0 mmol, 0,8 eq). A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua fría (40 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente. El producto se aisló al 15 -18 % de acetato de etilo en hexano. Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron a presión reducida para obtener 4-[(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)metil]benzoato de metilo. LCMS (ES) m/z = 232,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,64 (s, 6H), 2,28 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,86-7,88 (m, 2H).

4-[(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)[(terc-butoxi)carbonil]amino]metil]benzoato de metilo: A una solución agitada de 4-[(biciclo[1.1.1]pentan-1-ilamino)metil]benzoato de metilo (2,2 g, 9,51 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) a 0 °C se añadió

DIPEA (5 ml, 28,5 mmol, 3 eq) seguido de anhídrido boc (6,6 ml, 28,5 mmol, 3 eq). A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el

producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente. El producto se aisló al 12 -16 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(terc-butoxicarbonil)amino)metil)benzoato de metilo. LCMS (ES) m/z = 332,2 [M+H]⁺ pero se observó 276,2 sin grupo terc-butilo.

Ácido 4-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(terc-butoxi)carbonil)amino)metil]benzoico: A una solución de 4-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(terc-butoxicarbonil)amino)metil)benzoato de metilo (2,75 g, 8,30 mmol, 1 eq) en MeOH (20 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,680 g, 16,6 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 % en DCM). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol de la masa de reacción y la capa acuosa restante se acidificó con ácido cítrico al 5 % (pH ~ 4) y a continuación se extrajo el producto con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(terc-butoxicarbonil)amino)metil)benzoico. LCMS (ES) m/z = 318,1 [M+H]⁺ pero se observó 262,1 sin grupo terc-butilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 1,38 (s, 9H), 1,92 (s, 6H), 2,33 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 12,40 (s a, 1H).

N-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((4-((2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)fenil)metil)carbamato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il(terc-butoxicarbonil)amino)metil)benzoico (1,99 g, 6,27 mmol, 1 eq) en DCM (20 ml) se añadió TEA (2,64 ml, 18,8 mmol, 3 eq), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (6 ml, 9,41 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se añadió una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,3 g, 6,27 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (40 ml), agua (40 ml), solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. El producto deseado se eluyó con acetato de etilo al 16 - 18 % en *n*-hexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(4-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)encil)carbamato de terc-butilo. LCMS (ES) m/z = 507,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0,81 (s, 3H), 1,25-1,26 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,50 (s, 2H), 1,93 (s, 6H), 2,33 (s, 1H), 2,75 (s a, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,12 (s a, 1H), 4,39 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 8,04 (s a, 1H).

N-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((4-((3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)metil)carbamato de terc-butilo: A una solución agitada de (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(4-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)encil)carbamato de terc-butilo (2,3 g, 4,54 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (1,30 ml, 13,6 mmol, 3,0 eq) en diclorometano (25 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,3 ml, 13,6 mmol, 3 eq) mediante jeringa lentamente gota a gota a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó hasta 0 °C. Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se interrumpió con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 20 ml) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (150 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente. El producto se aisló al 12 -15 % de acetato de etilo en hexano. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener N-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((4-((3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)metil)carbamato de terc-butilo. En la purificación en columna también se aisló N-((4-((3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1 -amina. LCMS (ES) m/z = 489,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 0,87-0,91 (m, 3H), 1,32-1,40 (m, 12H), 1,56-1,67 (m, 3H), 1,95 (s, 6H), 2,30-2,34 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,45-7,46 (m, 2H).

N-((biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-N-((4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)metil)carbamato de terc-butilo: A una solución de (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(4-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)encil)carbamato de terc-butilo (0,850 g, 1,74 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,197 g, 5,22 mmol, 3 eq) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EA al 20 % en hexano).

Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 20 % en n-hexano. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener N-[biciclo[1.1.1]pentan-1-il]-N-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil]metil)carbamato de *terc*-butilo. LCMS (ES) m/z = 491,3 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,75-0,78 (m, 3H), 1,08-1,17 (m, 6H), 1,36 (s a, 9H), 1,90 (s, 6H), 2,30 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,73-2,75 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,04 (s a, 1H), 6,64-6,69 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 1H), 7,04 (s, 4H).

N-{bicyclo[1.1.1]pentan-1-il}-N-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-[3-(trimetilsilil)prop-2-inoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil]metil)carbamato de *terc*-butilo: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (35 mg, 0,246 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,001 ml, 0,009 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,023 ml, 0,271 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

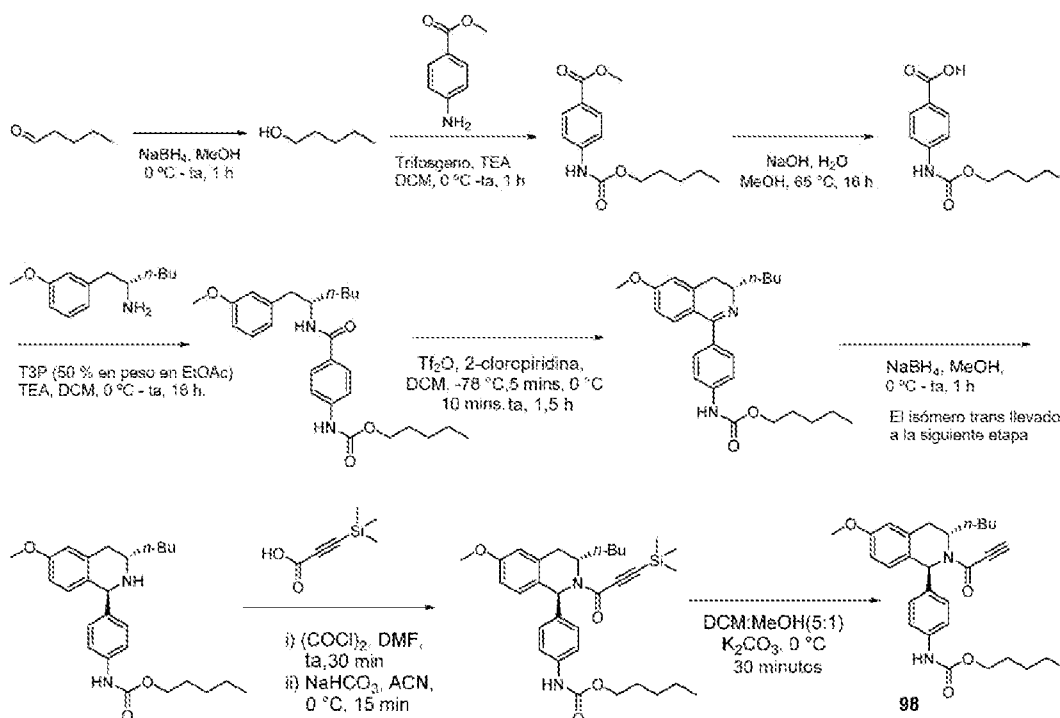
Segunda etapa: A una solución de N-{bicyclo[1.1.1]pentan-1-il}-N-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil]metil)carbamato de *terc*-butilo (0,085 g, 0,173 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (3 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,118 g, 1,39 mmol, 8,0 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, a la masa de reacción anterior se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo (0,031 g, 0,191 mmol, 1,1 eq) en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ES) m/z = 615,3 [M+H]⁺ pero observado 559,3 sin grupo *terc*-butilo

N-{bicyclo[1.1.1]pentan-1-il}-N-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil]metil)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de bicyclo[1.1.1]pentan-1-il-4-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]bencil)carbamato de *terc*-butilo (85 mg, 0,138 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml)/MeOH (1 ml) se añadió K₂CO₃ (115 mg, 0,829 mmol, 6 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y agua (2 ml). La capa orgánica se extrajo con DCM (2 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto, producto que se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como fase móvil. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener bicyclo[1.1.1]pentan-1-il-4-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]bencil)carbamato de *terc*-butilo. LCMS (ES) m/z = 543,3 [M+H]⁺ pero observado sin grupo boc.

N-{bicyclo[1.1.1]pentan-1-il}-N-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil]metil)-2,2,2-trifluoroacetamida: A una solución agitada de N-{bicyclo[1.1.1]pentan-1-il}-N-([4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil]metil)carbamato de *terc*-butilo (0,040 g, 0,073 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,0 ml) a 0 °C se añadió TFA (0,150 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida manteniendo la temperatura del baño maría a 30 °C. El producto en bruto obtenido se mantuvo en liofilización añadiendo una mezcla de agua (1,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) durante 16 h. El producto obtenido se analizó. LCMS (ES) m/z = 443,3 [M+H]⁺ (masa de amina libre observada).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,79-0,82 (m, 3H), 1,13-1,21 (m, 4H), 1,47 (s a, 2H), 1,97-1,98 (m, 6H), 2,65 (s, 1H), 2,77 (s a, 1H), 2,85-2,89 (m, 0,5H), 3,14-3,15 (m, 0,5H), 3,69-3,70 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,29 (s, 0,5H), 4,60 (s, 1H), 4,74 (s, 0,5H), 6,04 (s, 0,5H), 6,33 (s, 0,5H), 6,75-6,83 (m, 2H), 7,28-7,32 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 1,5H), 7,60-7,62 (m, 0,5H), 9,42 (s a, 2H).

Procedimiento 26: Síntesis del compuesto 98



pentan-1-ol: A una solución de pentanal (8,0 g, 92,9 mmol, 1,0 *eq*) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (10,5 g, 279 mmol, 3,0 *eq*) a 0 °C en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (20 % de acetato de etilo en *n*-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con unas gotas de acetona, se concentró, se diluyó con agua (35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un pentan-1-ol en bruto.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,13-1,24 (m, 4H), 1,37-1,42 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H).

4-(((pentiloxi)carbonil) amino)benzoato de metilo: A una solución de pentan-1-ol (5,0 g, 56,7 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (75 ml) se añadió metil-4-aminobenzoato (10,3 g, 68,1 mmol, 1,2 *eq*) y trietilamina (39,5 ml, 284 mmol, 5,0 *eq*). A esto se añadió trifosgeno (11,8 g, 23,8 mmol, 0,7 *eq*) a 0 °C en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 15 % en *n*-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con una solución acuosa de bicarbonato sódico (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (140 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice con una polaridad creciente de acetato de etilo al 5-10 % en *n*-hexano para obtener 4-(((pentiloxi)carbonil)amino)benzoato de metilo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (s, 3H), 1,31 (s, 4H), 1,60 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,07 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 10,0 (s, 1 H).

Ácido 4-{ [(pentiloxi)carbonil]amino}benzoico: A una solución de 4-(((pentiloxi)carbonil)amino)benzoato de metilo (6,6 g, 24,9 mmol, 1 *eq*) en metanol (70 ml) se añadió hidróxido de sodio (1,53 g, 37,3 mmol, 1,5 *eq*) y agua (35 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo al 40 % en *n*-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se acidificó con una solución de ácido cítrico al 10 % hasta pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo (160 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-(((pentiloxi)carbonil)amino)benzoico en bruto.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30-1,38 (m, 4H), 1,59-1,62 (m, 2H), 4,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 9,97 (s, 1H), 12,54 (s, 1 H).

(S)-4-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)fenil)carbamoato de pentilo: A una solución de ácido 4-(((pentiloxi)carbonil)amino)benzoico (2,06 g, 8,20 mmol, 1,0 *eq*) en DCM (35 ml) se añadió (4,61 ml, 32,8 mmol, 4 *eq*), se agitó durante 15 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (7,8 ml, 12,3 mmol, 1,5 *eq*) a 0 °C y se agitó durante otros 5 min. A continuación, se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,70 g, 8,20 mmol, 1,0 *eq*) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El

progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 40 % en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (70 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (12 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-(4-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)fenil)carbamato de pentilo. LCMS (ES) $m/z = 441,2 [M+H]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80-0,86 (m, 6H), 1,21-1,31 (m, 8H), 1,47-1,72 (m, 4H), 2,65-2,79 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,06-4,13 (m, 3H), 6,67-6,77 (m, 3H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 9,81 (s, 1 H).

(S)-(4-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)carbamato de pentilo: Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,91 ml, 11,3 mmol, 2 eq) mediante jeringa durante un periodo de 1 min a una mezcla agitada de (S)-(4-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)fenil)carbamato de pentilo (2,50 g, 5,67 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (1,07 ml, 11,3 mmol, 2 eq) en diclorometano (20 ml) a $-78^\circ C$. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a $0^\circ C$. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar hasta $23^\circ C$. La TLC (acetato de etilo al 20 % en n-hexano) mostró que la reacción se había completado. Después de 1 h, se introdujo una solución acuosa de hidróxido sódico (30 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (120 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente para obtener el producto deseado (S)-(4-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)carbamato de pentilo. LCMS (ES) $m/z = 423,3 [M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-0,89 (m, 6H), 1,32-1,60 (m, 8H), 1,61-1,96 (m, 4H), 2,30-2,48 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,07 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 9,74 (s, 1 H).

N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}carbamato de pentilo: A una solución de (S)-(4-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)carbamato de pentilo (0,300 g, 0,710 mmol, 1 eq) en metanol (6 ml) se añadió borohidruro sódico (0,081 g, 2,13 mmol, 3 eq) en porciones a $0^\circ C$. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 30 % en n-hexano como eluyente. Se recogió la fracción de producto y se concentró a presión reducida para obtener (4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil)carbamato de pentilo. LCMS (ES) $m/z = 425,3 [M+H]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79-0,85 (m, 6H), 1,17-1,35 (m, 10H), 1,58 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 3,14-3,15 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,00-4,02 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 6,64-6,74 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 9,50 (s, 1 H).

N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-[3-(trimetilsilil)prop-2-inoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}carbamato de pentilo: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiólico (15 mg, 0,105 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,0003 ml, 0,004 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,010 ml, 0,116 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo. Este cloruro ácido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

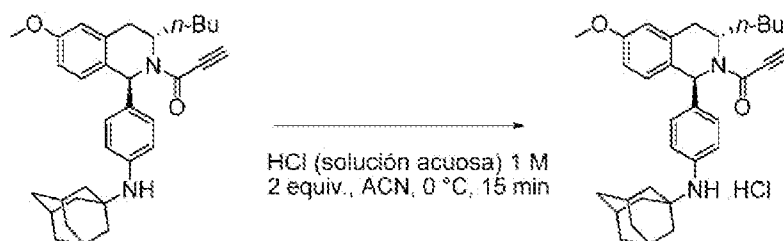
Segunda etapa: A una solución de N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}carbamato de pentilo (0,035 g, 0,082 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (3 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,057 g, 0,659 mmol, 8,0 eq) a $0^\circ C$. Después de agitar durante 5 min, a la masa de reacción anterior se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo (0,015 g, 0,090 mmol, 1,1 eq) en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 30 minutos, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS (ES) $m/z = 549,4 [M+H]^+$.

N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}carbamato de pentilo: A una solución agitada de N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-[3-(trimetilsilil)prop-2-inoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}carbamato de pentilo (0,045 g, 0,082 mmol, 1 eq) en una mezcla de MeOH:DCM (1:5) (6 ml) a $0^\circ C$, se añadió carbonato potásico (0,068 g, 0,492 mmol, 6 eq). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (15,0 ml) y se lavó con agua (3,0 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener producto puro. El producto puro obtenido se conservó en liofilización disolviendo una mezcla de acetonitrilo (1,0 ml) y agua (2,0 ml) durante 16 h para obtener N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}carbamato de pentilo.

il]fenil]carbamato de pentilo. LCMS (ES) m/z : 477,3 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,78-0,85 (m, 6H), 1,21-1,29 (m, 9H), 1,46-1,56 (m, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,82-2,86 (m, 0,5H), 3,06-3,09 (m, 0,5H), 3,69-3,70 (m, 3H), 3,98-4,01 (m, 2H), 4,30 (s, 0,5H), 4,49 (s, 0,5H), 4,60 (s, 0,5H), 4,68 (s, 0,5H), 5,97 (s, 0,5H), 6,22 (s, 0,5H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1,5H), 7,53-7,55 (m, 0,5H), 9,46 (s, 0,5H), 9,53 (s, 0,5H).

Procedimiento 27: Síntesis del compuesto 101

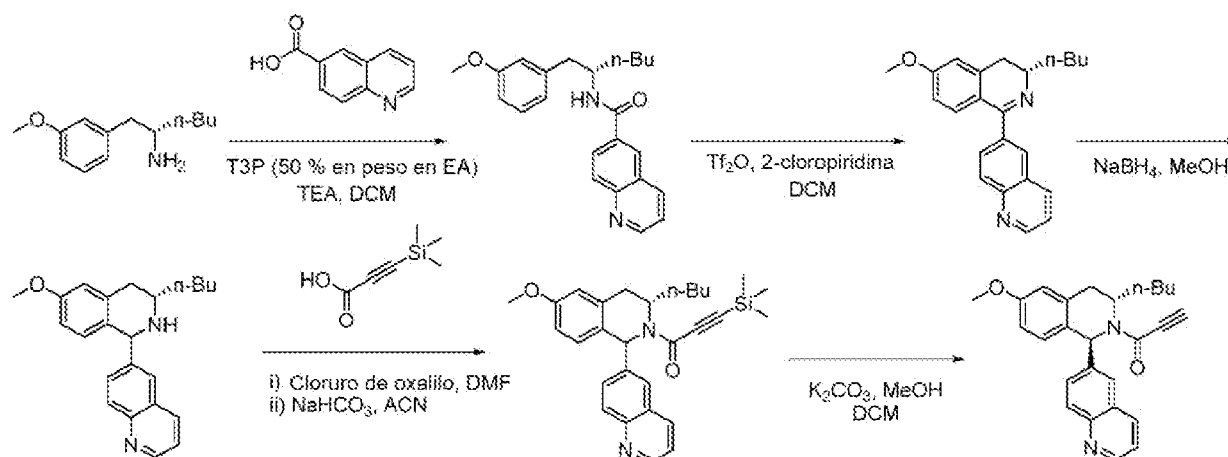


101

Clorhidrato de 1-((1S,3S)-1-(4-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-((1S,3S)-1-(4-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona (10 mg, 0,02 mmol, 1 eq) en ACN (1,0 ml) se añadió HCl 1 M (solución acuosa) (0,04 ml, 0,04 mmol, 2 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (2 ml), se enfrió a -78 °C y se liofilizó para obtener clorhidrato de 1-((1S,3S)-1-(4-((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) m/z = 497,3 $[M+H]^+$ excluyendo la masa de sal HCl.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,19-1,21 (m, 6H), 1,47-1,60 (m, 7H), 1,75 (s, 5H), 2,07 (s, 3H), 2,64 (s a, 1H), 2,86-2,90 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 1H), 3,69-3,71 (m, 3H), 4,35 (s, 0,5H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,65 (s, 0,5H), 4,72 (s a, 0,5H), 6,09 (s, 1H), 6,35 (s a, 0,5H), 6,78-6,84 (m, 2H), 7,15-7,30 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,60 (s a, 0,5H), 10,50-10,60 (m, 1H).

Procedimiento 28: Síntesis del compuesto 97



97

(S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)quinolin-6-carboxamida: A una solución de ácido isoquinolin-6-carboxílico (0,735 g, 4,24 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,968 g, 4,67 mmol, 1,1 eq) a 0 °C, se agitó durante 10 min y a continuación se añadió anhídrido de ácido propanofosfónico (4,18 ml, 6,37 mmol, 1,5 eq) a 0 °C a la mezcla de reacción, se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación se añadió trietilamina (2,20 ml, 17 mmol, 4 eq) disuelta en DCM (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La TLC (EtOAc al 40 % en hexano) mostró que la reacción se había completado después de 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro,

se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)quinolin-6-carboxamida en bruto. LCMS (ES) m/z = 363 $[M+H]^+$.

(S)-6-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolona: A una solución de N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]quinolin-6-carboxamida (1 g, 2,76 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloropiridina (0,783 ml, 8,28 mmol, 3 eq) a temperatura ambiente. A continuación se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,39 ml, 8,28 mmol, 3 eq) a -78 °C, se agitó durante 5 min, a continuación se calentó a 0 °C, se agitó durante 30 min a 0 °C y después la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La TLC (MeOH al 5 % en DCM) mostró material de partida junto con nuevas manchas. La reacción se controló mediante LCMS. La masa de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto, el residuo obtenido se interrumpió con solución de hidróxido sódico al 10 % (15 ml) y se extrajo con DCM (2 x 150 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando MeOH al 5 % en DCM como eluyente para obtener 6-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]quinolona. LCMS (ES) m/z = 345 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (s, 1H), 1,61 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 1,73 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,80-2,83 (m, 1H), 3,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,91-8,10 (m, 3H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

6-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]quinolona: A una solución agitada de (S)-6-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)quinolona (0,5 g, 1,45 mmol, 1 eq) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,165 g, 4,35 mmol, 3 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 % en hexano). La reacción se completó transcurrido este tiempo. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol y el producto en bruto obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 6-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]quinolona. LCMS (ES) m/z = 347,2 $[M+H]^+$.

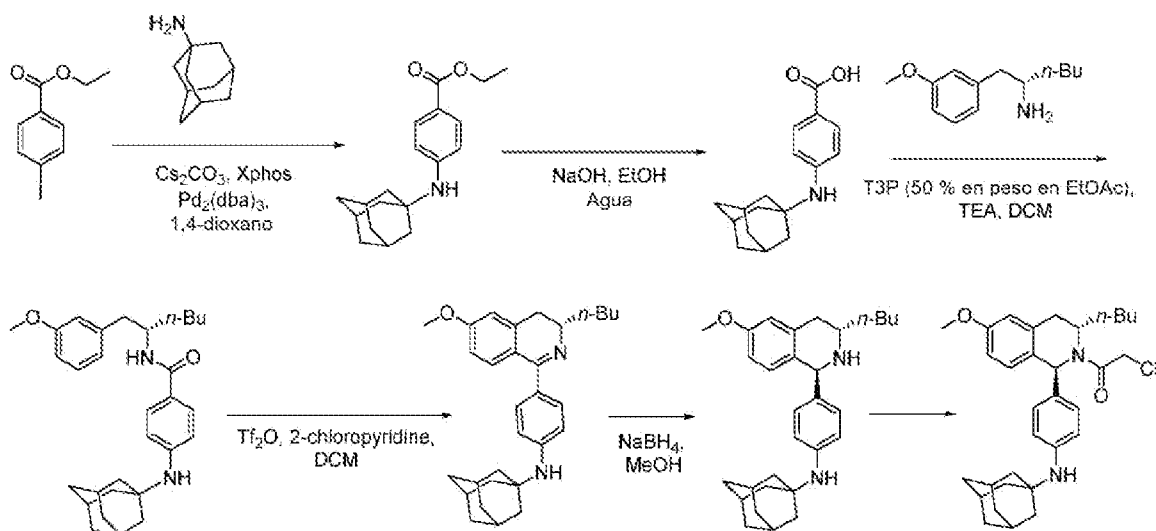
1-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-(quinolin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Etapa 1: Al ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,195 g, 1,37 mmol, 1 eq) en DMF (0,004 ml, 0,054 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,51 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo y se tomó el mismo para la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución agitada de 6-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]quinolona (0,35 g, 1,01 mmol, 1 eq) en ACN (8,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,64 g, 7,58 mmol, 7,5 eq) a 0 °C, se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación se añadió cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo (0,19 g, 1,21 mmol, 1,2 eq) en ACN (2,0 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 % en hexano). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 1-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-(quinolin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) m/z = 471,3 $[M+H]^+$.

1-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(quinolin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]prop-2-in-1-ona: A una solución agitada de 1-[(3S)-3-butil-6-metoxi-1-(quinolin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,53 g, 1,13 mmol, 1 eq) en metanol (4 ml) y DCM (30 ml) se añadió carbonato potásico (0,93 g, 6,76 mmol, 6 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 50 % en hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó dos veces por TLC preparativa utilizando EtOAc al 50 % en hexano como eluyente (eluyendo dos veces) para obtener 1-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1-(quinolin-6-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) m/z = 399,2 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,82 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20-1,21 (m, 4H), 1,53 (s, 2H), 2,80-2,84 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 3,68-3,70 (m, 3H), 4,25 (s, 0,38H), 4,62 (s, 0,73H), 4,68 (s, 0,6H), 4,82 (s, 0,8H), 6,21 (s, 0,6H), 6,49 (s, 0,4H), 6,77-6,86 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,71 (t, J = 7,2 Hz, 1,5H), 7,79-7,91 (m, 2,5H), 8,28-8,36 (m, 1H), 8,78-8,82 (m, 1H).

Procedimiento 29: Síntesis del compuesto 27



27

4-(((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-il)amino)benzoato de etilo: A una solución de 4-yodobenzoato de etilo (30 g, 109 mmol, 1 eq) en 1,4-dioxano (500 ml) se añadió adamantan-1-amina (19,7 g, 130 mmol, 1,2 eq), carbonato de cesio (70,8 g, 217 mmol, 2 eq), dicitclohexil[2',4',6'-tris(propan-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-il]fosfano (2,59 g, 5,43 mmol, 0,05 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A continuación se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio (2,99 g, 3,26 mmol, 0,03 eq) a la mezcla a temperatura ambiente. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 110 °C durante 16 h en un tubo sellado. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 10 % en *n*-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se pasó a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se extrajo con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (100 ml) y solución de salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 6-7 % en hexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener 4-[(adamantan-1-il)amino]benzoato de etilo. LCMS (ES) *m/z* = 300,2 [*M*+*H*]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,90 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 4,15-4,22 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 2H).

Ácido 4-(((3*S*,5*S*,7*S*)-adamantan-1-il)amino)benzoico: A una solución de 4-[(adamantan-1-il)amino]benzoato de etilo (8,20 g, 27,4 mmol, 1 eq) en etanol (140 ml) se añadió hidróxido sódico (2,25 g, 54,8 mmol, 2 eq) en agua (52 ml) a 0 °C. A continuación, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 80 °C y se agitó durante 6 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (metanol al 5 % en DCM). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente orgánico se retiró a presión reducida. A continuación, el residuo resultante se acidificó con HCl 1 N (pH = 2) y se extrajo con DCM (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido 4-[(adamantan-1-il)amino]benzoico. LCMS (ES) *m/z* = 272,2 [*M*+*H*]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,60-1,67 (m, 6H), 1,89 (d, *J* = 9,2 Hz, 6H), 2,04 (s, 3H), 5,91 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 12,21 (s, 1H).

4-(((3*R*,5*R*,7*R*)-adamantan-1-il)amino)-*N*-((*S*)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida: A una solución de ácido 4-[(adamantan-1-il)amino]benzoico (3,6 g, 13,5 mmol, 1 eq) en DCM (25 ml) se añadió trietilamina (7,5 ml, 54,0 mmol, 4 eq) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió tripropil-1,3,5,2λ⁵,4λ⁵,6λ⁵-trioxatrisfosfano-2,4,6-triona (12,0 ml, 20,3 mmol, 1,5 eq) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 30 min. A continuación, se añadió a la mezcla de reacción una solución de (2*S*)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (2,8 g, 13,5 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml). Seguido de la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y a continuación se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 % en DCM). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (400 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-27 % en hexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener 4-[(adamantan-1-il)amino]-*N*-[(2*S*)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]benzamida. LCMS (ES) *m/z* = 461,3 [*M*+*H*]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 (s, 3H), 1,13-1,22 (m, 4H), 1,46 (s, 2H), 1,64 (s, 5H), 1,89 (s, 5H), 2,05 (s, 4H), 2,65-2,78 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,00-4,09 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,71 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 7,13 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

5 (3R,SR,7R)-N-(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina: A una solución de 4-[(adamantan-1-il)amino]-N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]benzamida (1,92 g, 4,17 mmol, 1 *eq*) en DCM (25 ml) se añadió 2-cloropiridina (1,18 ml, 12,5 mmol, 3 *eq*) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió trifluorometanosulfonato de trifluorometanosulfonilo (2,97 ml, 12,5 mmol, 3 *eq*) a la mezcla a -78 °C y se agitó. Después de 10 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C durante 10 minutos. A continuación, se dejó que la solución resultante se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 % en n-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con NaOH 1 M (10 ml) a 0 °C y, a continuación, se diluyó con DCM (50 ml), se extrajo con DCM (100 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 56-65 % en hexano. Las fracciones que contenían producto se combinaron y se concentraron a presión reducida para obtener N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}adamantan-1-amina. LCMS (ES) *m/z* = 443,3 [M+H]⁺.

20 (3R,5R,7R)-N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)adamantan-1-amina: A una solución de N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}adamantan-1-amina (0,4 g, 0,904 mmol, 1 *eq*) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,103 g, 2,71 mmol, 3 *eq*) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 % en DCM). A continuación se concentró la mezcla de reacción y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 60 % en n-hexano como eluyente para obtener N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]ciclohexil}adamantan-1-amina. LCMS (ES) *m/z* = 445,3 [M+H]⁺.

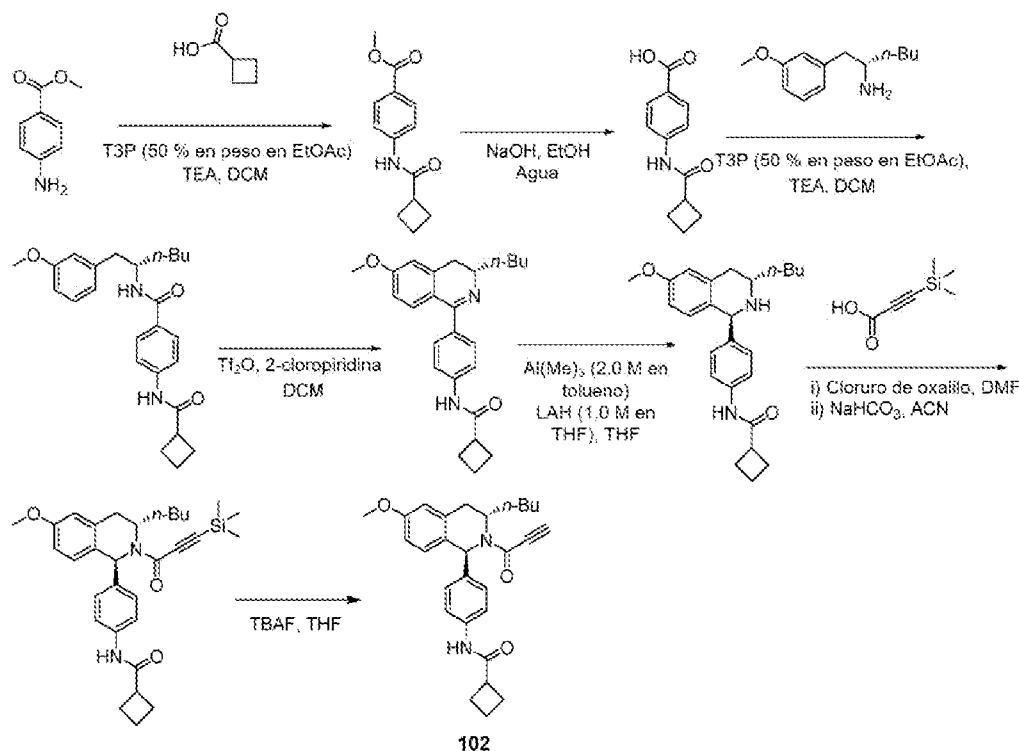
30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,12-1,31 (m, 9H), 1,59 (s, 6H), 1,80 (s, 6H), 2,03 (d, *J* = 3H), 3,27 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 6,62 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 6,74 (t, *J* = 8,8 Hz, 3H).

35 1-((1S,3S)-1-(4-(((3R,5R,7R)-adamantan-1-il)amino)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-2-cloroetan-1-ona: A una solución de N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}adamantan-1-amina (0,030 g, 0,067 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 ml) se añadió bicarbonato sódico (8,5 mg, 0,101 mmol, 1,5 *eq*) y se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Después se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (0,003 ml, 0,067 mmol, 1 *eq*) a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente agitando durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 % en n-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con NaOH 1 M (5 ml) a 0 °C y, a continuación, se diluyó con DCM (5 ml), se extrajo con DCM (100 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 70 % en n-hexano como eluyente. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener 1-[(1S,3S)-1-{4-[(adamantan-1-il)amino]fenil}-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-cloroetan-1-ona. LCMS (ES) *m/z* = 521,5 [M+H]⁺.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,78 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,40 (s, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,99 (s, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,65-2,83 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 4,47-4,93 (m, 5H), 5,89-5,93 (m, 1H), 6,56-6,65 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

Procedimiento 30: Síntesis del compuesto 102

50



4-(ciclobutanocarboxamido)benzoato de metilo: A una solución de ácido ciclobutanocarboxílico (3,64 g, 36,4 mmol, 1,1 eq) en DCM (15 ml) se añadió TEA (18,4 ml, 132 mmol, 4 eq.), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (15,0 ml, 49,6 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se añadió una solución de 4-aminobenzoato de metilo (5,0 g, 33,1 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 30 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 4-ciclobutanoamidobenzoato de metilo. LCMS (ES) m/z = 234,1 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,77-1,97 (m, 2H), 2,07-2,17 (m, 2H), 2,22-2,47 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 10,05 (s, 1H).

Ácido 4-(ciclobutanocarboxamido)benzoico: A una solución de 4-ciclobutanoamidobenzoato de metilo (3,50 g, 15 mmol, 1 eq) en EtOH (15,0 ml) y agua (7,5 ml) se añadió hidróxido sódico (1,20 g, 30,0 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 30 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el etanol de la masa de reacción y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (20 ml). Por último, la capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 5 % (pH ~ 4) y a continuación se extrajo el producto con EtOAc (2 x 80 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto, que se trituró con *n*-pentano (10 ml) durante 5 minutos, se decantó la capa de pentano y se secó a alto vacío para obtener ácido 4-ciclobutanoamidobenzoico. LCMS (ES) m/z = 220,3 $[M+H]^+$.

(S)-4-(ciclobutanocarboxamido)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida: A una solución de ácido 4-ciclobutanoamidobenzoico (2,12 g, 9,65 mmol, 1 eq) en DCM (15 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (5,42 ml, 38,6 mmol, 4 eq) a 0 °C, se agitó durante 10 min y a continuación se añadió anhídrido de ácido propanofosónico (50 % en peso en acetato de etilo) (4,6 g, 14,5 mmol, 1,5 eq) se añadió a 0 °C a la mezcla de reacción, se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación (2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (2 g, 9,65 mmol, 1 eq) disuelta en DCM (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 50 % en hexano) mostró que la reacción se había completado después de 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 4-ciclobutanoamido-N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]benzamida. LCMS (ES) m/z = 409,3 $[M+H]^+$.

(S)-N-(4-(3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)ciclobutanocarboxamida: A una solución de 4-

ciclobutanoamido-N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]benzamida (0,1 g, 0,245 mmol, 1 *eq*) en DCM (5 ml) se añadió 2-cloropiridina (0,046 ml, 0,490 mmol, 2 *eq*) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió trifluorometanosulfonato de trifluorometanosulfonilo (0,082 ml, 0,49 mmol, 2 *eq*) a la mezcla a -78 °C y se agitó. Después de 10 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y agua y se calentó a 0 °C durante 10 min.

A continuación, se dejó que la solución resultante se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 % en *n*-hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con NaOH 1 M (5 ml) a 0 °C y, a continuación, se diluyó con DCM (5 ml), se extrajo con DCM (25 ml) y se lavó con agua (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener (S)-N-(4-(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil)ciclobutanocarboxamida. LCMS (ES) *m/z* = 391,3 [M+H]⁺.

N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)ciclobutanocarboxamida: A una solución de N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}ciclobutanocarboxamida (1,40 g, 3,58 mmol, 1 *eq*) en MeOH (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió borohidruro sódico (0,396 g, 10,8 mmol, 3 *eq*) a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 70 % en hexano) y LC-MS. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con acetona y se concentró a presión reducida, a continuación se extrajo con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 45-55 % en hexano como eluyente. Las fracciones que contenían producto se combinaron y concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto de mezcla *cis* y *trans*. De nuevo, el producto en bruto se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 60 % en *n*-hexano como eluyente para obtener N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}ciclobutanocarboxamida. LCMS (ES) *m/z* = 393,3 [M+H]⁺.

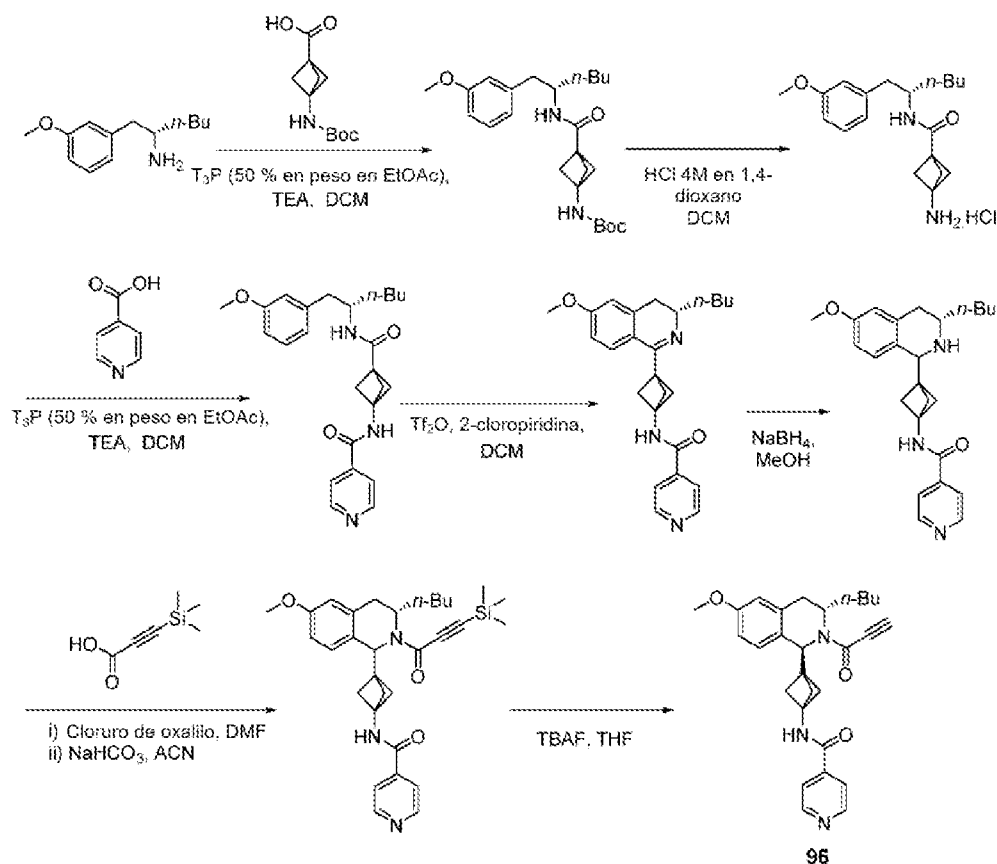
N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)ciclobutanocarboxamida: Etapa 1: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiólico (0,1 g, 0,703 mmol, 1 *eq*) en DMF (0,002 ml, 0,028 mmol, 0,04 *eq*) se añadió cloruro de oxalilo (0,072 ml, 0,844 mmol, *eq*) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo.

Etapa 2: A una solución de N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}ciclobutanocarboxamida (0,2 g, 0,509 mmol, 1 *eq*) en acetonitrilo (7,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,325 g, 3,82 mmol, 7,5 *eq*) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior a 0 °C una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo (0,123 g, 0,764 mmol, 1,5 equiv.) en acetonitrilo (3 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 45 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 25 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (7,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. LCMS (ES) *m/z* = 517,3 [M+H]⁺.

N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)ciclobutanocarboxamida: A una solución de N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-[3-(trimetilsilil)prop-2-inoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}ciclobutanocarboxamida (0,2 g, 0,387 mmol, 1 *eq*) en THF (5 ml) se añadió TBAF (solución 1 M en THF) (0,968 ml, 0,968 mmol, 2,5 *eq*) a -78 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 25 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) a -78 °C y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando acetato de etilo al 30 % en *n*-hexano como eluyente. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}ciclobutanocarboxamida. LCMS (ES) *m/z* = 445,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: patrón rotámero observado junto con picos adicionales (impureza menor). RMN ¹H (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,65-0,68 (m, 3H), 0,75 (s, 1H), 1,09 -1,11 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,89-1,93 (m, 1H), 2,05-2,07 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 0,5H), 2,99-3,01 (m, 0,5H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,74-3,76 (m, 3H), 4,04 (s, 0,5H), 4,53-4,59 (m, 1,5H), 6,50-6,55 (m, 1H), 6,77-6,79 (m, 0,5H), 6,84 (s, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,5H), 7,47 -7,54 (m, 2H), 9,67-9,72 (m, 1H).

Procedimiento 31: Síntesis del compuesto 96



(S)-3-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoato de *terc*-butilo: A una solución de ácido 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico (2,3 g, 10,1 mmol, 1,05 *eq*) en DCM (30 ml) se añadió TEA (4,04 ml, 28,9 mmol, 3 *eq*), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (4,85 ml, 14,5 mmol, 1,5 *eq*) a 0 °C y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se añadió una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (2 g, 9,65 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 40 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml), agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 0-30 % en *n*-hexano como eluyente para dar (S)-3-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoato de *terc*-butilo. LCMS (ES) *m/z* = 417,5 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,84 (s a, 3H), 1,27 (s a, 6H), 1,42 (s, 9H), 2,16 (s, 6H), 2,67-2,79 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,11 (s a, 1H), 4,92 (s a, 1H), 5,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66-6,57 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Clorhidrato de (S)-3-amino-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxamida: A una solución de (S)-3-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamoato de *terc*-butilo (3 g, 7,20 mmol, 1 *eq*) en diclorometano (50 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EtOAc al 60 % en hexano), una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se trituró con mezcla de éter dietílico (10 ml) y *n*-pentano (10 ml) y se decantó el disolvente, se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (S)-3-amino-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxamida. LCMS (ES) *m/z* = 317 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81 (s, 3H), 1,09-1,21 (m, 4H), 1,37-1,40 (m, 2H), 2,05 (s, 6H), 2,56-2,64 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,84 (s a, 1H), 6,70-6,72 (m, 3H), 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,73 (s a, 3H).

(S)-N-(3-((1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida: A una solución de clorhidrato de 3-amino-N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]bicyclo[1.1.1]pentan-1-carboxamida (0,6 g, 1,70 mmol, 1 *eq*) y ácido piridin-4-carboxílico (0,251 g, 2,04 mmol, 1,2 *eq*) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,32 ml, 10,2 mmol, 6 *eq*), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (2,03 ml, 3,40 mmol, 2 *eq*) a 0 °C y se agitó durante otros 30 min y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El

progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 60 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml), la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 10 ml), agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc al 35-40 % en hexano como eluyente para obtener N-(3-{[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]carbamoi}biciclo[1.1.1]pentan-1-il]piridin-4-carboxamida. LCMS (ES) m/z = 422,3 [M+H]⁺

(S)-N-(3-(3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida: A una solución agitada de N-(3-{[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]carbamoi}biciclo[1.1.1]pentan-1-il]piridin-4-carboxamida (0,4 g, 0,949 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloropiridina (0,18 ml, 1,90 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se enfrió a -78 °C y a continuación se añadió gota a gota anhídrido sulfónico de trifluorometano (0,32 ml, 1,90 mmol, 2 eq). Después, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos, después, se calentó a 0 °C y se agitó durante 10 minutos, después, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La reacción se controló por TLC (MeOH al 5 %/DCM). Transcurrido este tiempo, la reacción se neutralizó con solución de NaOH 1 N y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se separaron las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando EtOAc al 15-20 % en n-hexano como eluyente para ofrecer N-{3-[(3S)-3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]piridin-4-carboxamida. LCMS (ES) m/z = 404,3 [M+H]⁺.

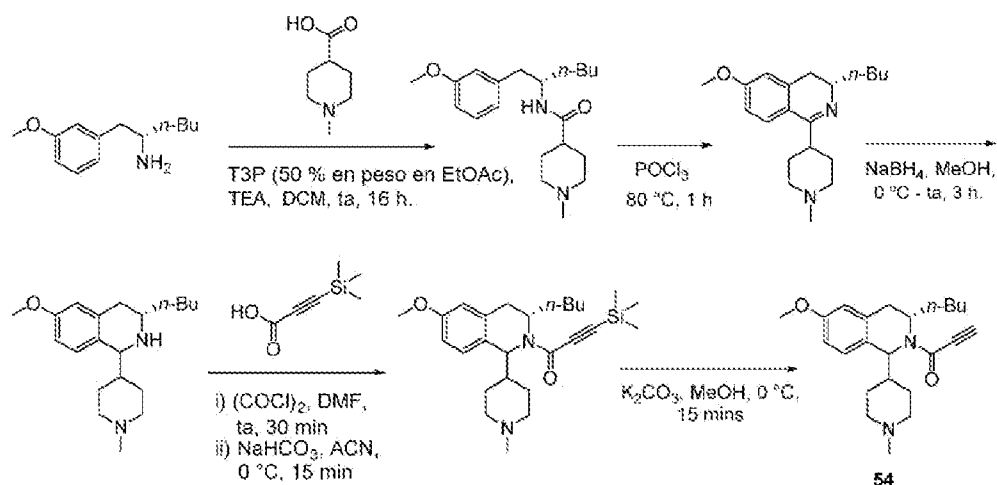
N-(3-((3S)-3-butyl-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida: A una solución de N-{3-[(3S)-3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]piridin-4-carboxamida (0,27 g, 0,669 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,076 g, 2,01 mmol, 3 eq) a 0 °C en porciones. La suspensión se agitó a 0 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener N-(3-((3S)-3-butyl-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida. LCMS (ES) m/z = 406,2 [M+H]⁺.

N-(3-((3S)-3-butyl-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida: Etapa 1: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propílico (0,05 g, 0,352 mmol, 1 eq) en DMF (0,001 ml, 0,014 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,033 ml, 0,387 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo.

Etapa 2: A una solución de N-{3-[(1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]piridin-4-carboxamida (0,220 g, 0,542 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,346 g, 4,07 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo (0,131 g, 0,814 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (1,0 ml) a la masa de reacción anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 %/DCM). Se observó la masa de producto deseada en la LCMS. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se diluyó con EtOAc (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), se separaron las capas. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto N-{3-[(1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]biciclo[1.1.1]pentan-1-il]piridin-4-carboxamida. LCMS (ES) m/z = 530,2 [M+H]⁺.

N-(3-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida: A una solución agitada de N-(3-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida (0,25 g, 0,47 mmol, 1 eq) en metanol (3 ml) y DCM (20 ml) se añadió carbonato potásico (0,39 g, 2,83 mmol, 6 eq) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 % - DCM). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10,0 ml) y se extrajo con DCM (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó dos veces por TLC preparativa utilizando MeOH al 4 %-DCM como eluyente (eluyendo tres veces) para aislar el producto deseado. Se purificó de nuevo por HPLC preparativa utilizando las siguientes condiciones. (Condiciones analíticas: Columna: X-BridgeC-18 (250 mm x 4,6 mm x 5 µm); fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua; fase móvil (B): acetonitrilo; caudal: 1,0 ml/min; gradiente B: 0/10, 12/60, 22/95, 25/95, 27/10, 30/10). Las fracciones obtenidas por HPLC preparativa se concentraron a presión reducida y se liofilizaron para obtener N-(3-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-2-propiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)isonicotinamida. LCMS (ES) m/z = 458,3 [M+H]⁺.

Procedimiento 32: Síntesis del compuesto 54



(S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida: A una solución de ácido 1-metilpiperidin-4-carboxílico (0,64 g, 3,76 mmol, 1,2 eq) en DCM (20 ml) se añadió TEA (1,75 ml, 12,56 mmol, 4 eq), se agitó durante 15 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (9,9 ml, 4,71 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 5 min. A continuación, se añadió (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (0,65 g, 3,14 mmol, 1 eq) a la mezcla de reacción y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 70 % en hexano). La mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando EtOAc al 70 %/n-hexano como eluyente para dar la (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida. LCMS (ES) m/z = 333 $[M+H]^+$

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80-0,90 (m, 3H), 1,18-1,30 (m, 6H), 1,39-1,52 (m, 4H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 2H), 2,70-2,75 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 6,70-6,71 (m, 3H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

(S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina: A una solución agitada de (S)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (0,3 g, 0,90 mmol, 1 eq) en POCl₃ (0,1 ml, 1,08 mmol, 1,2 eq) se agitó a 80 °C durante 1 hora, el progreso de la reacción se comprobó mediante control por TLC, una vez completada la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la masa de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto. El residuo obtenido se basificó con solución de NaOH al 10 % al cuadrado (pH = 8), y la capa acuosa se extrajo con (2 x 20) ml de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener la (S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina. LC-MS (m/z) = 315 $[M+H]^+$

(3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: A una solución de *tert*-butil (S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolina (0,2 g, 0,63 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,07 g, 1,91 mmol, 3 eq) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 10 % en DCM). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (8 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (7 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando MeOH al 8 % en DCM como fase móvil para obtener (3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. LCMS (ES) m/z = 317 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,87 (s, 3H), 1,21-1,45 (m, 10H), 2,11-2,14 (m, 3H), 1,76 (s, 2H), 2,60-2,80 (m, 4H), 3,48 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,91 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,59-6,69 (m, 2H), 7,02-7,04 (m, 2H).

1-((3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,1 g, 0,70 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,002 ml, 0,028 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,065 ml, 0,77 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo. El cloruro de ácido obtenido se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Segunda etapa: A una solución de (3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,18 g, 0,5696 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (10 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,35 g, 4,27 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiolilo (0,109 g, 0,62 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (5 ml) a la masa de reacción anterior a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, el

progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 % en DCM). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y agua (8 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (7 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, este se llevó a la etapa siguiente sin más purificación. LCMS (ES) $m/z = 441 [M+H]^+$.

5

1-((3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona: A una solución de 1-((3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)-3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-ona (0,2 g, 0,45 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml) se añadió K_2CO_3 (0,187 g, 1,36 mmol, 3 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min para dar una solución de color blanco. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 10 % en DCM). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó siguiendo las condiciones de la HPLC preparativa. Condiciones analíticas: columna: X-BridgeC-18 (250 mm X 4,6 mm X 5 μm); fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua; fase móvil (B): CAN; caudal: 1,0 ml/min.

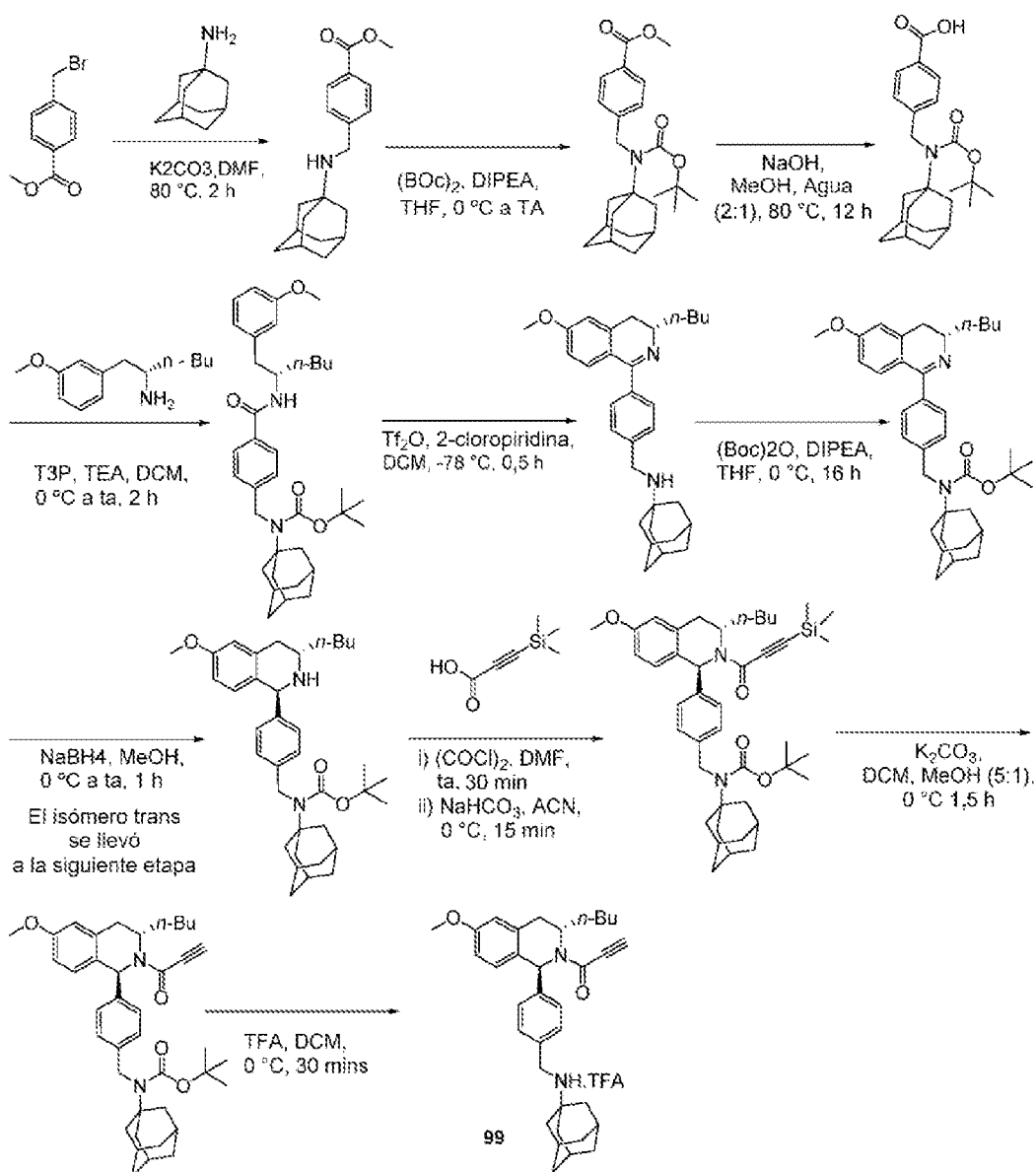
10

15 Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron a presión reducida para obtener 1-((3S)-3-butil-6-metoxi-1-(1-metilpiperidin-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. LCMS (ES) $m/z = 369 [M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,80-0,87 (m, 3H), 1,15-1,20 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 4H), 1,60-1,66 (m, 3H), 1,72-1,77 (m, 2H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,07-2,08 (m, 3H), 2,73-2,80 (m, 2H), 3,06-3,17 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,90 (s a, 1H), 4,08 (s a, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H), 4,91-4,93 (m, 1H), 6,67-6,72 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H).

20

Procedimiento 33: Síntesis del compuesto 99



4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)metil)benzoato de metilo: A una solución agitada de (3s,5s,7s)-adamantan-1-amina (1,98 g, 13,1 mmol, 1,0 eq) en DMF (30,0 ml) a 0 °C, se añadió carbonato potásico (2,71 g, 19,6 mmol, 1,5 eq). Tras agitar durante 5 minutos se añadió 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,7 g, 11,8 mmol, 0,9 eq). A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua fría (40 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexano como eluyente. El producto se aisló al 15 - 20 % de acetato de etilo en hexano. Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron a presión reducida para obtener 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)amino)metil)benzoato de metilo. LCMS (ES) m/z = 300 [M+H]⁺.

4-[(adamantan-1-il)((*tert*-butoxi)carbonil)amino]metil)benzoato de metilo: A una solución de 4-[(adamantan-1-il)amino]metil)benzoato de metilo (3 g, 10,0 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,25 ml, 30,1 mmol, 3 eq) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,91 ml, 30,1 mmol, 3 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 30 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto (9 g), que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 0-25 % en hexano como eluyente para dar 4-[(adamantan-1-il)((*tert*-butoxi)carbonil)amino]metil)benzoato de metilo. LCMS (ES) m/z = 300 [M+H]⁺, Se observó una masa escindida del grupo Boc.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,52-1,72 (m, 6H), 1,98-2,03 (m, 3H), 1,52-1,72 (m, 6H), 2,16-2,19 (m, 3H), 4,62-4,67 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Ácido 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)benzoico: A una solución de 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)benzoato de metilo (3 g, 7,51 mmol, 1 eq) en MeOH (30 ml) y agua (15 ml) se añadió hidróxido sódico (0,616 g, 15 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (A.E. al 60 % en hexano). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol de la masa de reacción y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (50 ml). Por último, la capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 5 % (pH = 4) y a continuación se extrajo el producto con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto que se trituró con n-pentano (20 ml), se decantó la capa de pentano y se secó a alto vacío para obtener ácido 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)benzoico. LCMS (ES) m/z = 286 [M+H]⁺ (Se observó masa de boc).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (s, 9H), 1,88-2,20 (m, 9H), 4,58 (s, 2H), 7,28 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 2H), 12,79 (s a, 1H).

4-(((1R,3R)-adamantan-1-il)amino)metil)-N-((S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida: A una solución de ácido 4-(((3s,5s,7s)-adamantan-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)benzoico (2,66 g, 6,27 mmol, 1,1 eq) en DCM (20 ml) se añadió TEA (2,63 ml, 18,8 mmol, 3 eq), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (3,15 ml, 9,41 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 30 min. A continuación, se añadió una solución de (S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,3 g, 6,27 mmol, 1 eq) en DCM (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y, a continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 60 % en n-hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 X 10 ml), agua (10 ml), solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 25-30 % en n-hexano como eluyente para dar 4-(((1R,3R)-adamantan-1-il)amino)metil)-N-((S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida. LCMS (ES) m/z = 576 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80-0,87 (m, 3H), 1,12-1,35 (m, 9H), 1,52 (s a, 5H), 1,97-2,03 (m, 6H), 2,74 (s a, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,11 (s a, 1H), 3,8 (s a, 1H), 4,11 (s a, 1H), 4,55 (s a, 2H), 6,70-6,76 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,09 (s a, 1H).

N-({4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}metil)adamantan-1-amina: A una solución agitada de 4-(((1R,3R)-adamantan-1-il)amino)metil)-N-((S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida (2,2 g, 3,83 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (3,6 ml, 38,32 mmol, 10,0 eq) en diclorometano (5 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,9 ml, 11,49 mmol, 3,0 eq) mediante jeringa lentamente gota a gota a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C. Después de 5 min, la solución resultante se dejó calentar a 23 °C durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EA al 30 % en hexano). Al cabo de 30 minutos, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 ml, 1 N) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (15 ml) para diluir la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secaron sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto. LCMS (ES) m/z = 457 $[M+H]^+$.

5 N-(adamantan-1-il)-N-({4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}metil)carbamato de *terc*-butilo: A una solución agitada de (1R,3R)-N-(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)bencil)adamantan-1-amina (2,1 g, 4,60 mmol, 1,0 *eq*) en THF (20,0 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (2,46 ml, 13,8 mmol, 3,0 *eq*) seguido de anhídrido de boc (3,17 ml, 13,8 mmol, 3,0 *eq*). A continuación, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro. La capa orgánica se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice al 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar el ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo. LCMS (ES) m/z = 557 $[M+H]^+$

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,3 (s, 9H), 1,54-1,65 (m, 9H), 1,99-2,10 (m, 9H), 2,4-2,6 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 7,23-7,25 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H).

20 N-(adamantan-1-il)-N-({4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}metil)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (0,8 g, 1,44 mmol, 1 *eq*) en metanol (15 ml), se añadió borohidruro sódico (0,159 g, 4,31 mmol, 3 *eq*) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EA al 20 % en hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con acetona (10 ml), se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa usando acetato de etilo al 20 % en n-hexano como eluyente para obtener ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (isómero 1, 3 trans). LCMS (ES) m/z = 559 $[M+H]^+$.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,8-0,9 (m, 3H), 1,1-1,3 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,59-1,70 (m, 9H), 2,02 (s a, 3H), 2,10 (s, 5H), 2,73 (s a, 2H), 2,88-2,99 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,84 (s a, 1H), 7,11 (s a, 3H).

35 N-(adamantan-1-il)-N-({4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-[3-(trimetilsilil)prop-2-inoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}metil)carbamato de *terc*-butilo: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiónico (0,043 g, 0,302 mmol, 1,0 *eq*) en DMF (0,00094 ml, 0,012 mmol, 0,04 *eq*) se añadió cloruro de oxalilo (0,028 ml, 0,33 mmol, 1,1 *eq*) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo. Este cloruro ácido en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

45 Segunda etapa: A una solución de ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (0,080 g, 0,143 mmol, 1,0 *eq*) en acetonitrilo (10 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,091 g, 1,07 mmol, 7,5 *eq*) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, a la masa de reacción anterior se añadió una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)propioloilo (0,025 g, 0,157 mmol, 1,1 *eq*) en acetonitrilo (5,0 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, el progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 20 % en n-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Este producto en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (ES) m/z = 583 $[M+H]^+$ (no se observó la masa del grupo Boc).

55 N-(adamantan-1-il)-N-({4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}metil)carbamato de *terc*-butilo: A una solución de ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo (171 mg, 0,25 mmol, 1 *eq*) en DCM (10 ml) / MeOH (2 ml) se añadió K₂CO₃ (207 mg, 1,50 mmol, 6 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió H₂O (3 ml). La capa orgánica se extrajo con DCM (3 × 10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por TLC prep, usando A.E. al 20 % en hexano para dar ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo. LCMS (ES) m/z = 511,2 $[M+H]^+$ (sin mostrarse masa de grupo).

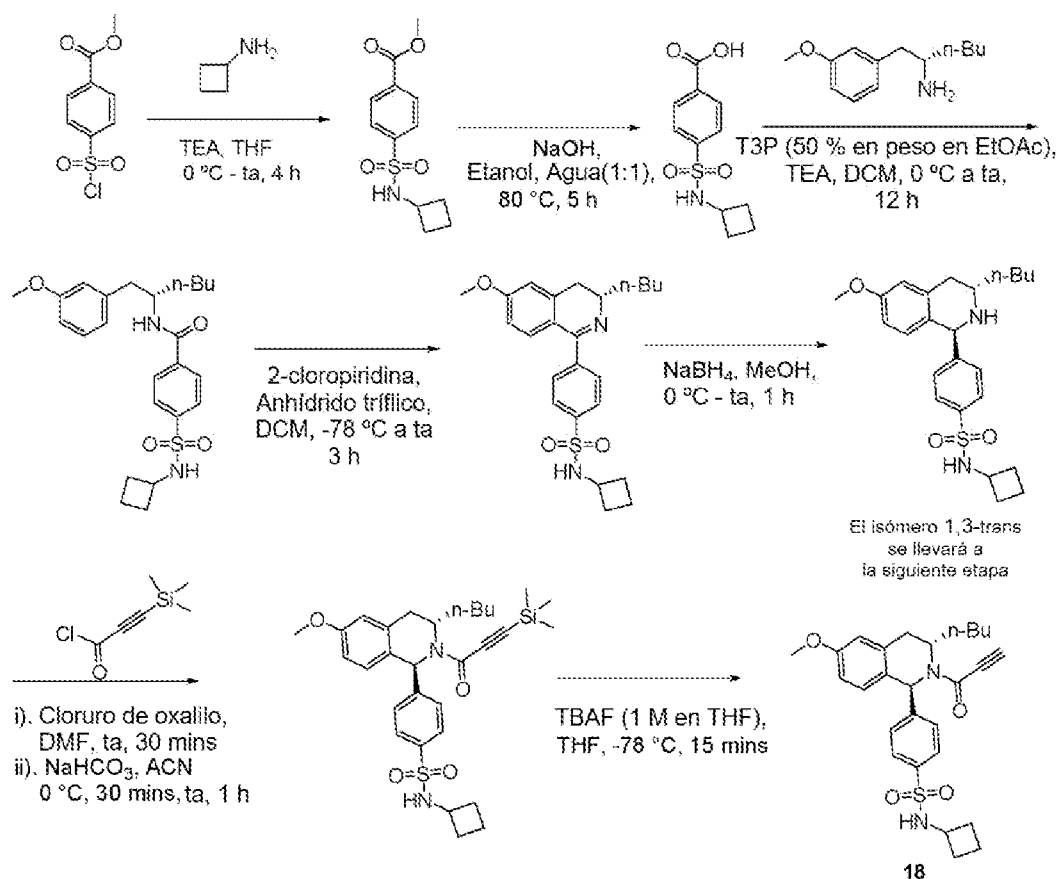
65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,81-0,85 (m, 3H), 0,93-0,95 (m, 1H), 1,2-1,2 (m, 6H), 1,38-1,56 (m, 9H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,91-2,0 (m, 3H), 2,01 (s a, 5H), 2,17 (s, 1H), 2,67-2,82 (m, 2H), 2,88 (s, 1H), 3,80-3,81 (m, 3H), 4,48-4,61 (m, 4H), 6,29 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 6,93-7,08 (m, 4H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

N-(adamantan-1-il)-N-({4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}metil)-2,2,2-

trifluoroacetamida: A una solución agitada de ((1R,3R)-adamantan-1-il)(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)bencil)carbamato de *tert*-butilo (0,06 g, 0,098 mmol, 1 *eq*) en DCM (15 ml) se añadió TFA (0,2 ml) gota a gota en condiciones de enfriamiento (0 °C), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, el progreso de la reacción se comprobó mediante TLC (EA al 70 % en hexano), una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto, que se purificó adicionalmente mediante purificación previa por HPLC utilizando las siguientes condiciones analíticas para obtener la 1-((1S,3S)-1-(4-(((1R,3R)-adamantan-1-il)(2,2,2-trifluoroacetil)-4-azaneil)metil)fenil)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)prop-2-in-1-ona. Condiciones analíticas: columna: X-BridgeC-18 (250 mm X 4,6 mm X 5 µm); fase móvil (A): TFA al 0,1 % en agua; fase móvil (B): acetonitrilo; caudal: 1,0 ml/min; gradiente B: 0/20, 12/60, 22/95, 25/95, 27/20, 30/20. LCMS (ES) m/z = 511,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,80-0,84 (m, 3H), 0,90-1,2 (m, 7H), 1,5-1,67 (m, 6H), 1,86 (s, 4H), 1,90-2,1 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 2H), 3,0-3,16 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 4H), 4,01 (s a, 2H), 4,59-4,75 (m, 2H), 6,75-6,81 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,27-7,44 (m, 4H), 8,46 (s a, 2H).

Procedimiento 34: Síntesis del compuesto 18



4-(ciclobutilsulfamoil)benzoato de metilo: A una solución de 4-(clorosulfonil)benzoato de metilo (5,0 g, 21,3 mmol, 1,0 *eq*) en THF (50 ml) se añadió trietilamina (8,92 ml, 63,9 mmol, 3,0 *eq*) y ciclobutanamina (1,83 ml, 21,3 mmol, 1,0 *eq*) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, la TLC (EtOAc al 30 % en hexano) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando EtOAc al 15-20 % en hexano como eluyente para dar 4-(N-ciclobutilsulfamoil)benzoato de metilo. LCMS (ES) m/z : 270,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,56-1,67 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 2H), 2,10-2,14 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,67-4,69 (m, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

Ácido 4-(ciclobutilsulfamoil)benzoico: A una solución agitada de 4-(ciclobutilsulfamoil)benzoato de metilo (5 g, 18,6 mmol, 1 *eq*) en EtOH (25 ml) y agua (25 ml) se añadió hidróxido sódico (1,49 g, 37,1 mmol, 2 *eq*) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La TLC (EtOAc al 70 % en hexano) mostró que la reacción se

había completado después de 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La capa acuosa obtenida se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y a continuación la capa acuosa se acidificó con HCl 2 N (pH ~ 5) y después se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título, ácido 4-(ciclobutilsulfamoil)benzoico. LCMS (ES) m/z = 254 [M-H]⁻.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20-1,45 (m, 2H), 1,68-1,72 (m, 2H), 1,60-1,88 (m, 2H), 1,74-1,78 (m, 4H), 3,60-3,66 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 8,09-8,13 (m, 3H), 4,37 (s a, 1H), 13,5 (s a, 1H).

4-(ciclobutilsulfamoil)-N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]benzamida: A una solución de ácido 4-(ciclobutilsulfamoil)benzoico (3,69 g, 14,5 mmol, 1 eq) en DCM (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió trietilamina (6,06 ml, 43,4 mmol, 3,0 eq) a 0 °C, se agitó durante 10 min y a continuación se añadió anhídrido de ácido propanofosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (9,69 ml, 8,57 mmol, 2,0 eq) se añadió a 0 °C a la mezcla de reacción, se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación (2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (3,0 g, 14,5 mmol, 1 eq) disuelta en DCM (20,0 ml) se añadió a la mezcla de reacción a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La TLC (EtOAc al 40 % en hexano) mostró que la reacción se había completado después de 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (150 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 4-(ciclobutilsulfamoil)-N-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il]benzamida. LCMS (ES) m/z = 445,2 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,87-0,89 (m, 3H), 1,32-1,36 (m, 4H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,74-1,78 (m, 4H), 2,1 (s a, 2H), 2,86-2,94 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 4H), 4,37 (s a, 1H), 4,76 (s a, 3H), 5,58-5,89 (m, 1H), 6,74-6,67 (m, 3H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,74-7,75 (m, 2H), 7,84-7,86 (m, 2H).

(S)-4-(3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida: A una solución de (S)-4-(N-ciclobutilsulfamoil)-N-(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)benzamida (3 g, 6,75 mmol, 1 eq) en DCM (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloropiridina (1,28 ml, 13,5 mmol, 2 eq) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,27 ml, 13,5 mmol, 2 eq) a -78 °C, se agitó durante 5 min, después se calentó a 0 °C, se agitó durante 30 min a 0 °C y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La TLC (EtOAc al 100 %) mostró material de partida junto con nuevas manchas. La reacción se controló por LC-MS. La masa de reacción se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto, el residuo obtenido se interrumpió con solución de hidróxido sódico al 10 % (15 ml), se extrajo con (2 X 150 ml) de acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando acetato de etilo al 100 % en hexano como eluyente para obtener (S)-4-(3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida. LCMS (ES) m/z = 427,1 [M+H]⁺.

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,68-4,67 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56-3,52 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,62-2,46 (m, 1H), 2,18-2,16 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,61-1,56 (m, 3H), 1,49-1,35 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 3H).

4-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida: A una solución de (S)-4-(3-butyl-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida (1,5 g, 3,52 mmol, 1 eq) en metanol (15 ml) se añadió borohidruro sódico (0,388 g, 10,5 mmol, 3 eq) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (EA al 50 % en hexano). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se interrumpió con acetona (10 ml), se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa usando acetato de etilo al 50 % en n-hexano como eluyente para obtener 4-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida (isómero 1, 3 trans). LCMS (ES) (m/z)= 429 [M+H]⁺.

4-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propiloil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)propiólico (0,2 g, 1,41 mmol, 1 eq) en DMF (0,04 ml, 0,56 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,69 mmol, 1,2 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo. Este cloruro ácido en bruto se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

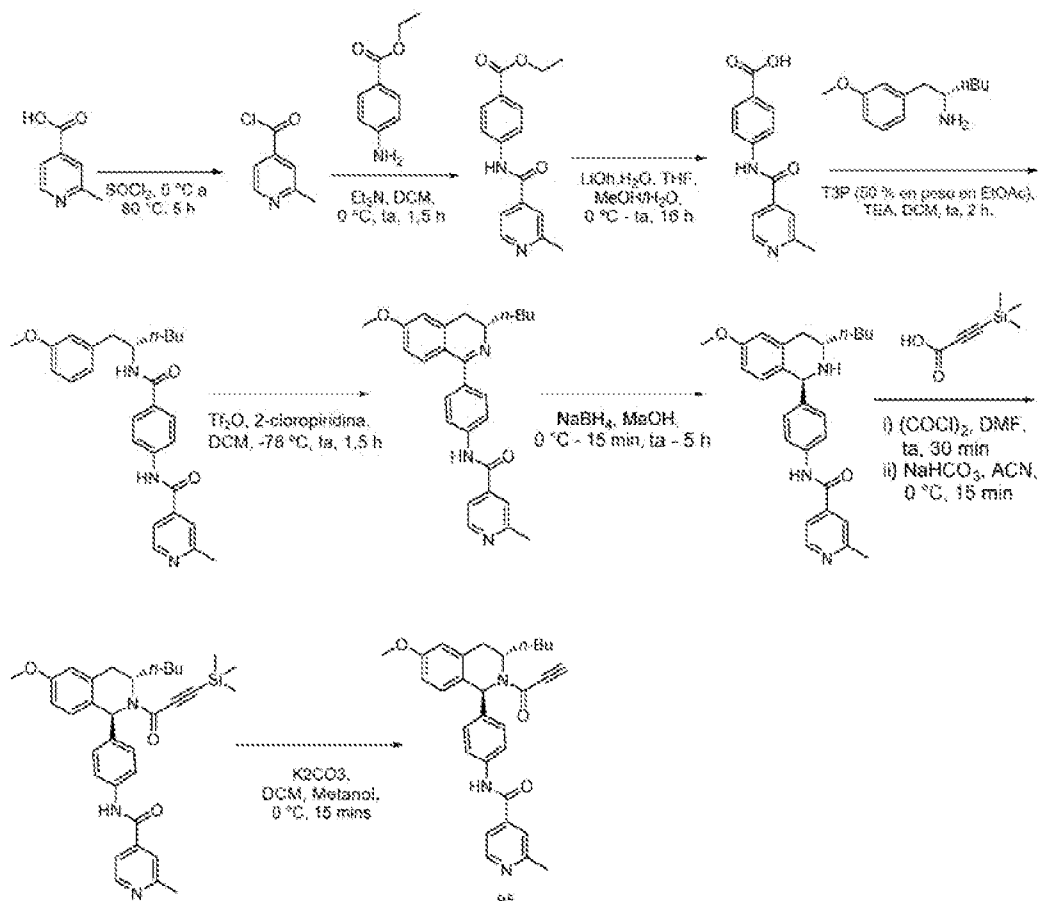
Segunda etapa: A una solución de 4-((1S,3S)-3-butyl-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida (0,2 g, 0,467 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato ácido de sodio (0,298 g, 3,5 mmol, 7,5 eq) a 0 °C, seguido de cloruro de 3-(trimetilsilil)propiloilo (0,09 g, 0,56 mmol, 1,2 eq) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y a continuación se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Después se diluyó la mezcla de reacción en agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en

bruto de 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida. LCMS (ES) (m/z) = 553 [$M+H$]⁺.

4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida: Isómero trans: A una solución agitada de 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida (0,200 g, 0,362 mmol, 1,0 eq) en THF (5,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (0,43 ml, 0,43 mmol, 1,2 eq) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 60 % en n-hexano como eluyente para obtener el producto deseado 4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-N-ciclobutilbencenosulfonamida. LCMS (ES) m/z = 481,3 [$M+H$]⁺.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80-0,81 (m, 3H), 0,90-0,95 (m, 1H), 1,20-1,39 (m, 4H), 1,40-1,49 (m, 3H), 1,71-1,76 (m, 2H), 1,88-1,90 (m, 2H), 2,81-2,94 (m, 1H), 3,06-3,17 (m, 1H), 3,55-3,57 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 3H).

Procedimiento 35: Síntesis del compuesto de referencia 95



Cloruro de 2-metilpiridin-4-carbonilo: A una solución de ácido 2-metilpiridin-4-carboxílico (3,00 g, 21,9 mmol, 1,0 eq) en N,N-dimetilformamida (0,067, 0,87 mmol, 0,04 eq) se añadió SOCl₂ (40,0 ml) a 0 °C. Esta mezcla se sometió a reflujo durante 3 h a 80 °C, y el exceso de cloruro de tionilo se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 2-metilpiridin-4-carbonilo. Este producto en bruto pasó a la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

4-(2-metilpiridin-4-amido)benzoato de etilo: A una solución agitada de 4-aminobenzoato de etilo (3,19 g, 19,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (40,0 ml) se añadió trietilamina (15,0 ml, 116 mmol, 6 eq) 0 °C y la reacción se agitó durante 15 min. A continuación se añadió lentamente cloruro de 2-metilpiridin-4-carbonilo (20 ml de DCM) (3,00 g, 19,3 mmol, 1 eq). Después de este tiempo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió lentamente con agua, se diluyó con DCM (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100,0 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50,0 ml), se separaron las capas. Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto

en bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando MeOH al 10 %/DCM como eluyente para obtener 4-(2-metilpiridin-4-amido)benzoato de etilo. LCMS (ES) m/z = 285,2 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,28-1,31 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,25-4,30 (m, 2H), 7,62 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,89-7,97 (m, 4H), 8,61 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,72 (s, 1H),

Ácido 4-(2-metilpiridin-4-amido)benzoico: A una solución agitada de 4-(2-metilpiridin-4-amido)benzoato de etilo (2,50 g, 8,79 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20,0 ml), THF (20,0 ml) y agua (15,0 ml) se añadió LiOH.H₂O (0,76 g, 17,6 mmol, 2,0 eq) y la reacción se agitó a t.a. durante 16 h. La reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 %/DCM). Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida a t.a. y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con ácido cítrico al 5 % (Ph = 5), se filtró y se secó a presión reducida para obtener el ácido 4-(2-metilpiridin-4-amido)benzoico. LC-MS (ES) (m/z) = 257,2 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,57-7,64 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,87-7,95 (m, 4H), 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 10,69 (s, 1H), 12,71 (s, 1H).

N-{4-[(2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-il] carbamoil}fenil-2-metilpiridin-4-carboxamida: A una solución de (2S)-1-(3-metoxifenil)hexan-2-amina (1,0 g, 4,82 mmol, 1,0 eq), ácido 4-(2-metilpiridin-4-amido)benzoico (1,48 g, 5,79 mmol, 1,2 eq) en DCM (20,0 ml) se añadió trietilamina (2,69 ml, 19,3 mmol, 4 eq), se agitó durante 5 min y a continuación se añadió T3P (50 % en peso en EtOAc) (2,15 ml, 7,24 mmol, 1,5 eq) a 0 °C y se agitó durante otros 30 min. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (MeOH al 5 %/DCM). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se interrumpió con agua (20,0 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (15 ml) y solución de salmuera (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna utilizando metanol al 3-5 % en DCM como eluyente para producir etil (S)-N-{4-[(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil}fenil-2-metilisonicotinamida. LC-MS (m/z) = 446,3 $[M+H]^+$.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,13-1,31 (m, 5H), 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,08-4,15 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (s, 4H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H).

N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}-2-metilpiridin-4-carboxamida: A una solución agitada de (S)-N-{4-[(1-(3-metoxifenil)hexan-2-il)carbamoil}fenil-2-metilisonicotinamida (1,2 g, 2,69 mmol, 1 eq) y 2-cloropiridina (1,02 ml, 10,8 mmol, 4,0 eq) en diclorometano (25,0 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,81 ml, 10,8 mmol, 4,0 eq) lentamente gota a gota a -78 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se colocó en un baño de agua helada y se calentó a 0 °C, y la solución resultante se dejó agitar a 0 °C. Después de 1,5 h, la reacción se interrumpió con una solución acuosa de hidróxido sódico 1,0 N (15 ml) para neutralizar las sales de trifluorometanosulfonato. Se añadió diclorometano (2 X 15 ml) para diluir la mezcla de reacción y se separaron las capas. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar el producto en bruto de (S)-N-{4-[(3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)fenil]-2-metilisonicotinamida. LCMS (ES) m/z = 428,3 $[M+H]^+$.

N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}-2-metilpiridin-4-carboxamida: A una solución de N-{4-[(3S)-3-butil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il]fenil}-2-metilpiridin-4-carboxamida (260 mg, 0,608 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro sódico (69,0 mg, 1,82 mmol, 3 eq) en porciones a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (metanol al 5 % en DCM). Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto obtenido se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó mediante TLC preparativa utilizando metanol al 5 % en DCM. La fracción de producto se recogió y se concentró a presión reducida para obtener N-[biciclo[1.1.1]pentan-1-il]-N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}metil}carbamato de *terc*-butilo.

N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-[3-(trimetilsilil)prop-2-inoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}-2-metilpiridin-4-carboxamida: Primera etapa: A una solución de ácido 3-(trimetilsilil)prop-2-inoico (20 mg, 0,0141 mmol, 1,0 eq) en DMF (0,00043 ml, 0,00562 mmol, 0,04 eq) se añadió cloruro de oxalilo (0,013 ml, 0,155 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener cloruro de 3-(trimetilsilil)prop-2-inoilo. Este cloruro ácido pasó a la etapa siguiente sin ninguna otra purificación.

Segunda etapa: A una solución de N-{4-[(1S,3S)-3-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]fenil}-2-metilisonicotinamida (40 mg, 0,093 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (4,0 ml) se añadió bicarbonato sódico (59,4 mg, 0,698 mmol, 7,5 eq) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió a la masa de reacción anterior a 0 °C una solución de cloruro de 3-(trimetilsilil)prop-2-inoilo (22,4 mg, 0,140 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (2,0 ml). La mezcla resultante

se agitó a 0 °C durante 15 min. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo al 50 % en *n*-hexano). Después de este tiempo, la masa de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera (7,0 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto de N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-2-metilisonicotinamida. LCMS (ES) m/z = 554,4 [M+H]⁺.

- 5
- 10 N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(prop-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-2-metilpiridin-4-carboxamida: A una solución de N-(4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-(3-(trimetilsilil)propioil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-2-metilisonicotinamida (0,14 g, 0,253 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 ml) y metanol (2 ml) se añadió carbonato potásico (0,213 g, 1,52 mmol, 6,0 eq) a 0 °C. Esta mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. El progreso de la reacción se controló por LC-MS. Una vez terminado el material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (2 × 10,0 ml) y se separó con agua (10,0 ml) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto en bruto. El compuesto en bruto obtenido se purificó por el método de purificación HPLC previo utilizando las siguientes condiciones analíticas para obtener N-
- 15 (4-((1S,3S)-3-butil-6-metoxi-2-propioil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)fenil)-2-metilisonicotinamida. Condiciones analíticas: Columna: X-BridgeC-18 (250 mm × 4,6 mm × 5 µm); fase móvil (A): amoníaco al 0,1 % en agua; fase móvil (B): acetonitrilo; Caudal: 1,0 ml/min; gradiente B: 0/10, 12/60, 22/95, 25/95, 27/10, 30/10. LCMS (ES) m/z = 482,5 [M+H]⁺.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0,81 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (s a, 5H), 1,50 (s a, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,79 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,58 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H).
- 25 Los compuestos indicados en la Tabla 1, pueden ser o fueron, sintetizados según los procedimientos descritos anteriormente utilizando los reactivos y materiales de partida adecuados. Los datos seleccionados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

N.º	MS [M+H] ⁺
1	385,3
2	402
3	402
4	389
5	413,3
6	388,1
7	388,1
8	348,3
9	324
10	324,3
11	390
12	365
13	469
14	448
15	445
18	481,3
27	521,5
28	497
33	415,93
34	418,89
35	358,83
36	428,93
38	525,8
39	354,6

(continuación)

N.º	MS [M+H] ⁺
40	432,83
42	408,87
48	363,4
49	349,4
50	352,4
54	369
55	429,5
57	349
76	353,3
93	434,95
94	440
95	482
96	458
97	399
98	477
99	610
100	541
101	498
102	445

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

5 Ejemplo 1: Ensayo de proliferación celular (Alamar Blue)

Se realizó un ensayo de viabilidad celular para evaluar la potencia de los compuestos en líneas celulares de cáncer humano 786-O (carcinoma de células renales), SJSA-1 (osteosarcoma), y/o A431 (carcinoma epidermoide). Líneas celulares adicionales, tales como líneas celulares de cáncer de páncreas (p. ej., Panc 02.13, BxPC-3, Panc 12, Panc 02.03, Panc 6.03, PSN-1, HPAC, y Capan-1), líneas celulares de cáncer de próstata (p. ej., PC-3, DU145, 22Rv1, NCI-H660, BPH1, LNCaP, BM-1604, y MDA PCa 2b), etc, pueden someterse a prueba con un método similar.

Se sembraron células (SJSA-1, 786-O y/o A431) (5000 células/100 µl/pocillo) en una placa de cultivo tisular de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C/CO₂ al 5 % durante 16-24 horas. A continuación, las células se trataron con compuestos (25 µl de 5X). Las concentraciones de los compuestos fueron de 10-0,0005 µM preparadas en diluciones en serie triplicadas con una concentración final de DMSO del 1 %. A continuación, las placas se incubaron durante 24 h a 37 °C/CO₂ al 5 % en un ambiente húmedo. Después se añadió reactivo Alamar Blue™ (concentración final 1X-12,5 µl) a cada pocillo y se incubó durante 1,5 h a 37 °C/CO₂ al 5 %. Las placas se leyeron en un lector de fluorescencia a longitudes de onda de excitación de 540 nm y de emisión de 590 nm. Los valores de CI₅₀ se determinaron posteriormente utilizando una curva dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable) en el programa informático GraphPad Prism® 5. La Tabla 3 muestra datos de proliferación celular para compuestos de ejemplo como se describe en el presente documento.

Tabla 3

N.º	CI ₅₀ (µM)		
	786-O	SJSA-1	A431
1	2	2,8	-
2	0,742	0,855	8,7
3	0,512	0,736	>10
4	0,588	1	-
5	0,212	0,382	-
6	3	3,2	>10

(continuación)

N.º	Cl ₅₀ (µM)		
	786-O	SJSA-1	A431
7	0,137	0,22	7,8
8	0,181	0,183	7,9
9	0,223	0,436	4,9
10	0,164	0,278	8,6
11	0,016	0,018	>10
12	0,014	0,025	3,5
13	0,002	0,005	3,6
14	0,024	0,07	7,6
15	0,010	0,018	3,5
18	0,004	0,008	8,9
27	0,004	0,006	8,4
28	0,004	0,016	2,9
33	0,2591	-	-
34	0,5917	-	-
35	-	2,56	-
38	0,005	0,010	10
39	0,158	0,170	>10
44	0,592	0,599	-
45	5,891	>3	-
46	-	2,56	-
47	0,259	0,329	-
48	0,053	0,050	5
49	0,023	0,040	6,6
50	0,065	0,101	>10
54	0,743	0,659	5,8
55	0,027	0,032	2,3
57	0,023	0,040	6,6
76	0,187	0,623	>10
94	0,108	0,047	>10
95	0,037	0,2	>10
96	0,163	0,368	>10
97	0,026	0,068	>10
98	0,024	0,053	8,92
99	0,002	0,002	2,77
100	0,013	0,021	4,06
101	0,008	0,0115	6,87
102	0,021	0,021	6,13

Los compuestos seleccionados también se ensayaron (contraseleccionado) en una línea celular de cáncer de pulmón humano, A549, una línea celular menos sensible a los inhibidores de GPX4, como control para evaluar la actividad diferencial. Se sembraron células a una densidad de 800-2.000 células/pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C durante la noche. Se creó una serie de nueve concentraciones diferentes de reservas de compuestos (500x) mediante dilución en serie triplicada en DMSO. Estos compuestos se diluyeron de nuevo en medios de cultivo y a continuación se añadieron a las células de forma que la concentración final de DMSO fuera igual o inferior al 0,25 %. Después de 96 horas de incubación, se añadieron 50µl de reactivo CellTiter Glo (Promega) a cada pocillo y se midió la luminiscencia al cabo de 10 minutos utilizando EnVision (PerkinElmer). RSL3 (un prototipo de inhibidor de GPX4, también conocido como RSL-3) se utilizó como compuesto de referencia valorado desde una concentración máxima

de hasta 30 μM . Todos los compuestos se probaron inicialmente desde 30 μM como concentración máxima por duplicado (intervalo de 4,6 nM-30 μM). A continuación, la concentración máxima se ajustó a un valor superior (de hasta 1000 μM) o inferior para los compuestos que mostraron una potencia fuera del intervalo inicial. La luminiscencia de las células tratadas solo con DMSO se fijó como Max y el % de inhibición se calculó de la siguiente manera: % de Inhibición = (valor Máx-Muestra)/Máx*100. Los datos se analizaron con el programa informático XL-fit (ID Business Solutions Ltd.). Se calculó CI_{50} , CI_{50} relativa o el % de inhibición superior. Los datos mostrados en la Tabla 4.

Tabla 4

N.º	CI_{50} (μM)	
	A549	KP4
40	6,238 (RSL3 3,078)	0,019 (RSL3 0,002)
41	1,315 (RSL3 3,078)	0,042 (RSL3 0,002)
42	5,05 (RSL3 3,078)	0,0618 (RSL3 0,002)
43	10,3 (RSL3 3,078)	0,525 (RSL3 0,003)
44	6,575 (RSL3 2,735)	-
45	4,742 (RSL3 2,735)	-
46	3,825 (RSL3 3,667)	-
47	6,575 (RSL3 2,735)	-

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de GPX4

La Tabla 5 muestra que los compuestos proporcionados en el presente documento son inhibidores de GPX4. Los estudios han demostrado que los antioxidantes lipofílicos, tal como la Ferrostatina, pueden rescatar a las células de la ferroptosis inducida por la inhibición de GPX4. Por ejemplo, las células inactivadas por GPX4 en estado mesenquimatoso pueden sobrevivir en presencia de Ferrostatina, sin embargo, cuando se interrumpe el suministro de Ferrostatina, estas células sufren ferroptosis (véase, p. ej., Viswanathan *et al.*, Nature 547:453-7, 2017). También se ha determinado experimentalmente que GPX4i puede rescatarse bloqueando otros componentes de las vías de la ferroptosis, tales como los captadores de ROS lipídicos (Ferrostatina, Liproxstatina), inhibidores de la lipoxigenasa, quelantes del hierro e inhibidores de la caspasa, que un inhibidor apoptótico no rescata. Estos hallazgos son indicativos de muerte celular oxidativa no apoptótica, dependiente del hierro (es decir, ferroptosis). En consecuencia, la capacidad de una molécula para inducir la muerte ferroptótica de células cancerosas, y que dicha capacidad se ve amonestada por la adición de Ferrostatina, es un claro indicio de que la molécula es un inhibidor de la GPX4. Los datos de la Tabla 5 muestran que los compuestos proporcionados en el presente documento perdieron actividad inhibidora en presencia de Ferrostatina y son, por tanto, inhibidores eficaces de GPX4.

Tabla 5

Compuesto N.º	786-O (CI_{50} , μM)		SJSA-1 (CI_{50} , μM)	
	Sin ferrostatina	2 μM de ferrostatina	Sin ferrostatina	2 μM de ferrostatina
4	0,588	5,731	1	3,563
5	0,212	>10,00	0,382	>10,00
8	0,181	>10,00	0,183	>10,00
9	0,223	>10,00	0,436	3,744

Ejemplo 3: Métodos y resultados de transferencia Western - desplazamiento de movilidad en gel de GPX4

Se estableció un ensayo de transferencia Western con desplazamiento de movilidad de GPX4 para evaluar directamente la interacción con el objetivo en ensayos celulares tras la incubación con compuestos y en tumores de ratones tratados con compuestos. El desplazamiento de movilidad puede usarse como marcador farmacodinámico de los inhibidores irreversibles de la GPX4. Para ensayos basados en células, las células sensibles a los inhibidores de GPX4 (p. ej. MiaPaCa-2) se sembraron en 10 cm ($2-8 \times 10^6$ células) y se cultivaron durante la noche. El número de células sembradas puede ajustarse proporcionalmente en función de la superficie si se utilizan placas más pequeñas. Al día siguiente, se trataron con DMSO y diversos compuestos a las concentraciones indicadas durante un periodo de tiempo (p. ej. 0,5, 1, 2, 4, 6 o hasta 72 horas). A continuación, las células se lisaron en 0,3-0,5 ml de tampón RIPA (Sigma) suplementado con inhibidores de la proteasa (Roche) e inhibidores de la fosfatasa (Sigma). Se analizó la concentración de proteínas de los lisados utilizando el kit BCA (Pierce). La cantidad normalizada de lisados (20-40 μg de proteína/carril) se corrió en gel NuPage al 4-12 % o al 12 % (Life Technologies) y las proteínas se transfirieron a la membrana de fluoruro de polivinilideno (PVDF) o de nitrocelulosa utilizando iBlot® Transfer Stack (Life Technologies). Las membranas se sondearon con los anticuerpos primarios indicados en la Tabla 6 a 4 °C durante la noche después de bloquearlas con 1×TBST que contenía un 5 % de leche descremada durante una hora a temperatura ambiente.

También podrían usarse anticuerpos similares de otros proveedores en el análisis transferencia Western. Después de lavar 5 veces con 1X TBS que contenía Tween20 al 0,1 %, las membranas se sondearon con una segunda aplicación de anticuerpo (p. ej., Anti-ratón-HRP, Anti-conejo-HRP, Anti-Cabra-HRP, conjugado Anti-ratón IgG Dylight 800 o conjugado Anti-conejo IgG DyLight 680) (1:10000; señalización celular o IR similares a los anticuerpos de distintos proveedores) a temperatura ambiente durante una hora. Después de lavar 5 veces, las membranas se escanearon utilizando ImageQuant-LAS-4010 (quimioluminiscencia) (GE Healthcare) si se utilizaban anticuerpos secundarios conjugados con HRP u Odyssey® Imaging System (Licor Biosciences) si se utilizaban anticuerpos secundarios conjugados con infrarrojos.

Tabla 6: Anticuerpos primarios utilizados para el análisis de transferencia Western

Nombre del anticuerpo	Proveedor	N.º de cat.	Especie	MW	Dilución
β-Actina (control de carga)	Sigma	A5441	Ratón	43kd	1:10000
Vinculina (control de carga)	Sigma	V9131	Ratón	116KD	1:2000
GPX4	Abcam	ab125066	Conejo	22kd	1:1000
GPX4	Abcam	ab41787	Conejo	22kd	1:1000

El compuesto 40 se evaluó en el análisis de transferencia Western de GPX4 basado en células y el resultado se muestra en la Figura 1. En la muestra tratada con DMSO, GPX4 funcionó como doblete - la mayor banda inferior libre o no unida de GPX4 y la menor banda superior (probablemente GPX4 unida a glutatión (Cozza *et al.*, Free Radical Biology and Medicine, Vol. 112, páginas 1-11, 2017). La cantidad de banda superior puede reducirse si las muestras se hierven en una cantidad excesiva del agente reductor ditioneitol (DTT). La GPX4 en el gel reductor SDS-PAGE se movía más lentamente (aparecía como una proteína de mayor peso molecular) cuando se trataba con inhibidores irreversibles covalentes de GPX4 (p. ej. RSL-3 y ML162) pero no inhibidores reversibles (p. ej. ML210), presumiblemente debido a la adición de la pequeña molécula unida covalentemente a GPX4. A diferencia de la GPX4 unida al glutatión, la banda superior de GPX4 unida al inhibidor irreversible no puede reducirse con una cantidad excesiva de DTT. Además, la distancia del desplazamiento de movilidad de GPX4 está correlacionada con el peso molecular del inhibidor irreversible de GPX4 - la distancia desplazada es mayor con inhibidores irreversibles más grandes. Por tanto, este sencillo desplazamiento de movilidad de transferencia Western de GPX4 puede utilizarse para evaluar convenientemente la interacción con el objetivo directa *in vitro*, en las células y en los tumores mediante inhibidores irreversibles. Tal como se muestra en la Figura 1, el tratamiento de las células MiaPaCa-2 con el Compuesto 40 dio como resultado un desplazamiento de movilidad de la GPX4 dependiente de la dosis, desde las bandas inferiores no unidas a las superiores unidas. A concentraciones superiores a 50 nM, el compuesto 40 convirtió casi toda la GPX4 en las bandas superiores.

Ejemplo 4: Determinación de Kinact/Ki para inhibidores de GPX4

El siguiente ejemplo muestra que la interacción con el objetivo con GPX4 es muy rápida.

Día 1 - células sembradas: Las células se sembraron con 5×10^5 células Calu6/pocillo en placas de 5 × 6 pocillos.

Día 2 - tratar las células con Comp., preparar muestras para geles: Las células se trataron con 1, 0,75, 0,5, 0,25 y 0,1 µM de inhibidor + 2 µM de ferostatina-1 durante 0, 10, 20, 30, 45 y 60 minutos. Se prepararon 10 µl de soluciones madre de DMSO 1000x para cada dilución de compuesto (1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1 mM). Se prepararon medios de cultivo celular completos (EMEM + 10 % FBS) con 2 µM de concentración final de ferostatina-1. Se prepararon soluciones de fármacos añadiendo inhibidores 1000x a los medios suplementados con Ferrostatina-1 a 1x concentración final (1, 0,75, 0,5, 0,25, 0,1 µM) más DMSO para usar como control negativo.

El tampón de lisis celular se preparó diluyendo 5x de tampón de lisis celular (Cell Signaling Technology n.º 9803) y 100x de cóctel inhibidor de proteasa/fosfatasa (Cell Signaling Technology n.º 5872) a 1x con agua desionizada.

Las células se trataron con soluciones de fármacos en un intervalo de tiempo de 1 hora. Una concentración de fármaco añadida a cada placa de 6 pocillos en t = 60, 45, 30, 20, 10, 0 minutos. Se aspiró el medio de las células en 1 pocillo de cada placa de 6 pocillos y se añadió 1 ml de medio c/fármaco + Ferrostatina (t = 60 min). Las células se devolvieron a la incubadora entre los puntos temporales. Se aspiró el medio y se añadió fármaco a las células en cada punto temporal posterior. A t = 10 min se añadió DMSO como control negativo a un pocillo adicional.

En t = 0 se aspiró el medio de las células, las células se lavaron con PBS helado y se aspiraron, se añadieron 75 µl de tampón de lisis celular 1x por pocillo, se raspó el fondo de las placas con un raspador de células y se transfirieron los lisados a tubos Eppendorf de 1,5 ml que se conservan a -20 °C.

Se preparó el tampón de SDS-PAGE (2 l de tampón de 1x MES Bolt (ThermoFisher Scientific n.º B0002), conservación a 4 °C durante la noche para usar al día siguiente).

Día 3 - Realizar ensayo BCA y correr geles: Los lisados se descongelaron en hielo, se centrifugaron a $18.000 \times g$ a 4°C durante 10 minutos y se realizó el ensayo BCA en el sobrenadante siguiendo el protocolo del fabricante (ThermoFisher Scientific n.º 23225). El tampón de muestra 3,6x LDS/BME se preparó mezclando el tampón de muestra Bolt 4x LDS (ThermoFisher Scientific n.º B0008) con 2-mercaptoetanol en una proporción de 10:1. En una placa de PCR de 96 pocillos se añadieron 19 μl de tampón de muestra 3,6x LDS/BME y 50 μl de muestras de lisado. Los lisados se diluyeron a 1 mg/ml con 1x LDS/BME, las placas se calentaron a 95°C durante 10 min en la máquina de PCR, se cargaron 15 μl /pocillo (15 μg de lisado total) en geles Bis-Tris Bolt al 12 %, y los geles corrieron a 200 V durante ~35 minutos (hasta que el frente del colorante alcanzara el fondo del gel) con tampón de migración 1x MES frío. Tiempo tras el cual, los geles se lavaron 5 minutos en agua, 10 minutos en etanol al 20 %/agua, y se transfirieron a una membrana con iBlot2 (ThermoFisher Scientific). La membrana se bloqueó 1 h a temperatura ambiente con tampón de bloqueo de TBS de Licor (Licor n.º 927-60001) y se incubó con una dilución 1:1000 de anticuerpo anti-GPX4 (Abcam n.º ab125066) en tampón de bloqueo de TBS de Licor a 4°C durante toda la noche con agitación suave.

Día 4 - desarrollar transferencias, cuantificar el desplazamiento de gel: La membrana se lavó con 1x TBST durante 30 minutos (cambio del tampón de lavado 3-4 veces), se incubó con anticuerpo secundario Licor (Licor n.º 926-68021) 1:40.000 en tampón de bloqueo de TBS de Licor durante 1 h a TA con agitación suave, se lavó con 1x TBST durante 30 minutos, se raspó con Licor imager y las bandas se cuantificaron con Image studio.

Los datos Kinact/Ki para RSL3 y los Compuestos 13 y 15 se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 5: Estudios farmacocinéticos

El Comité Ético Institucional de Animales (AICEA) de Jubilant Biosys (AICEA/JDC/2019/188R (para ratones) y AICEA/JDC/2019/189R (para ratas) designado por el CPCSEA (Comité con fines de Control y Supervisión de Experimentos con Animales) aprobó los experimentos farmacocinéticos con ratones y ratas. Los ratones macho Balb/c (~6-8 semanas de edad con un intervalo de peso corporal de 22-25 g) y las ratas macho SD (6-8 semanas de edad con un intervalo de peso corporal de 200-250 g) se obtuvieron de Vivo Biotech, Hyderabad, India. Los animales fueron puestos en cuarentena en la casa para animales Jubilant Biosys durante un período de 7 días con ciclos de luz: oscuridad de 12:12 h, y antes del estudio se clasificaron los animales según su peso corporal.

Alojamiento: Los animales se alojaron en grupo en jaulas estándar de policarbonato, con rejilla superior de acero inoxidable donde se colocan los alimentos granulados y la botella de agua potable; se utilizó mazorca de maíz como material de lecho y se cambió al menos dos veces por semana o según las necesidades.

Dieta *ad libitum*: Se proporcionó pienso para roedores fabricado por Altromin Spezialfutter GmbH & Co. KG., ImSeelenkamp20. D-32791 Lage.

Agua *ad libitum*: Se suministró agua purificada *ad libitum* a los animales en botellas de policarbonato con tubos de acero inoxidable.

A) Procedimiento para ratones: El estudio farmacocinético intravenoso, oral e intraperitoneal se realizó a dosis de 5, 20 y 10 mg/kg, respectivamente, con un volumen de dosis de 10 ml/Kg por vía oral e intraperitoneal y de 5 ml/kg por vía intravenosa. Se realizó un muestreo disperso y en cada punto temporal se utilizaron tres ratones para el muestreo de sangre (~100 μl) se recogieron del plexo retro-orbital a 0,083 (Solo para IV), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 (solo para PO) y 24 h. Las muestras de sangre se recogieron en tubos que contenían K_2EDTA como anticoagulante y se centrifugaron durante 5 min a 10.000 rpm en una centrifugadora refrigerada (Biofuge, Heraeus, Alemania) mantenida a 4°C para la separación del plasma.

El Grupo I (IV) recibió el compuesto de prueba por vía intravenosa por la vena caudal a 5 mg/Kg en una formulación de solución preparada utilizando Kolliphore EL al 30 % en WFI; volumen de la dosis: 5 ml/Kg; presentación: 1 mg/ml.

El Grupo II (PO) recibió el compuesto de prueba por vía oral utilizando una aguja de sonda oral a 20 mg/Kg en una formulación de solución preparada utilizando Kolliphore EL al 30 % en WFI; volumen de la dosis: 10 ml/Kg; presentación: 2 mg/ml.

El Grupo III (IP) recibió el compuesto de prueba por vía intraperitoneal a 10 mg/Kg en una formulación de solución preparada utilizando Kolliphore EL al 30 % en WFI; volumen de la dosis: 10 ml/Kg; presentación: 1 mg/ml.

B) Procedimiento para ratas: El estudio farmacocinético intravenoso y oral se realizó a una dosis de 2 y 10 mg/kg a un volumen de dosis de 2 y 10 ml/Kg. Se tomaron muestras seriadas de sangre y en cada punto temporal (~200 μl) se recogieron del plexo retro-orbital a 0,083 (solo para IV), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 (sólo para PO) y 24 h. Las muestras de sangre se recogieron en tubos que contenían K_2EDTA como anticoagulante y se centrifugaron durante 5 min a 10.000 rpm en una centrifugadora refrigerada (Biofuge, Heraeus, Alemania) mantenida a 4°C para

la separación del plasma.

El Grupo I (IV) recibió el compuesto de prueba por vía intravenosa por la vena caudal a 2 mg/Kg en una formulación de solución preparada utilizando Kolliphore EL al 30 % en WFI; volumen de la dosis: 2 ml/Kg; presentación: 1 mg/ml.

El Grupo II (PO) recibió el compuesto de prueba mediante una aguja de sonda oral a 10 mg/Kg (formulación de solución preparada utilizando EL Kolliphore al 30 % en WFI; volumen de la dosis: 10 ml/Kg; presentación: 1 mg/ml.

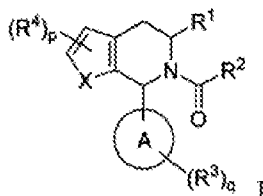
Los datos de concentración-tiempo en sangre del compuesto de prueba se analizaron mediante el método no compartimental utilizando Phoenix WinNonlin Versión 8.1. Los datos se muestran a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7

Compuesto	12	28
Ratón IV-PK (5 mg/kg)	$T_{1/2}$: 0,5 h, $C_{\text{máx}}$: 882 ng/ml, ABC: 181 ng*h/ml, LC: 454 ml/min/kg, Vd: 19,5 l/kg.	$T_{1/2}$: 3,5 h, $C_{\text{máx}}$: 5446 ng/ml, ABC: 1635 ng*h/ml, LC: 49 ml/min/kg, Vd: 14,7 l/kg
Rata IV-PK (2 mg/kg):		$T_{1/2}$: 3,15 h, $C_{\text{máx}}$: 3529 ng/ml, ABC: 1082 ng*h/ml, LC: 30 ml/min/kg, Vd: 8,2 l/kg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

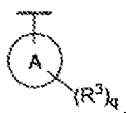


en donde:

- 10 el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;
p es 0, 1 o 2;
q es 0, 1, 2 o 3;
R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;
R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alquenilo C₂-C₃, -haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el alquilhalo C₁-C₂ y el -alquenilhalo C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquinilo C₂ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;
20 cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o alquenilheteroarilo -C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;
25 cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;
30 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenilheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenilheteroarilo C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;
35 cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;
cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo;
40 R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
cada R¹⁰ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;
45 cada R¹¹ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;
 cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;
 cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y
 cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenoarilo
 C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆ y -alquenoilheteroarilo C₂-C₆; siempre que se cumpla al menos una de las siguientes:

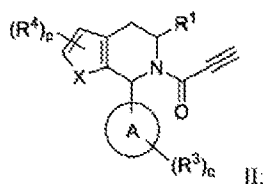
- 1) R¹ es distinto de -C(O)OCH₃;
- 2) R² es -alquino C₂ opcionalmente sustituido con un -CH₃; o
- 3) cuando R¹ es -C(O)OCH₃ y R² es -CH₂Cl, entonces el resto



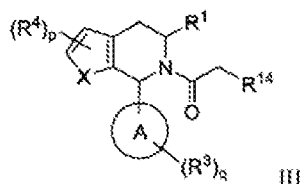
es distinto de 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-nitrofenilo, 4-bromofenilo, ciclohexilo, furilo o 4-metoxifenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, representado por:

i) un compuesto de Fórmula II, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

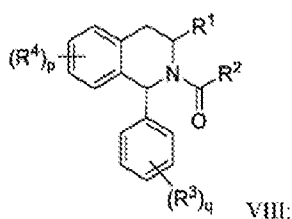


o
 ii) es un compuesto de Fórmula III, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

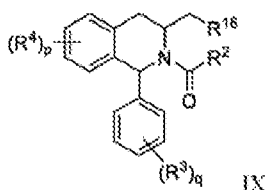


en donde R¹⁴ es halo;

o
 iii) es un compuesto de Fórmula VIII, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



o
 iv) es un compuesto de Fórmula IX, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

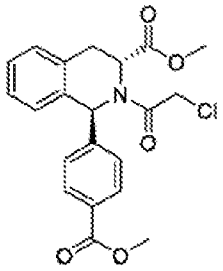
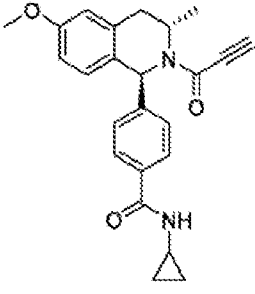
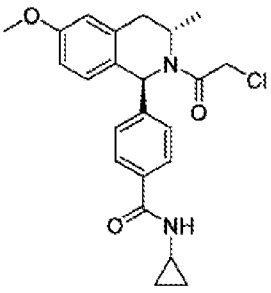
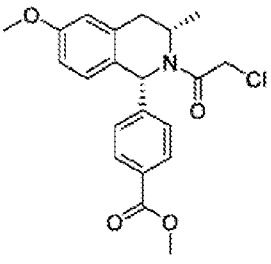
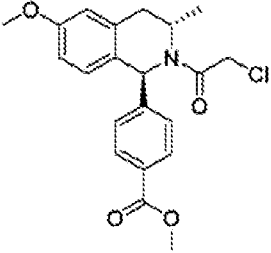


en donde R^{16} es hidrógeno o alquilo C_2-C_5 .

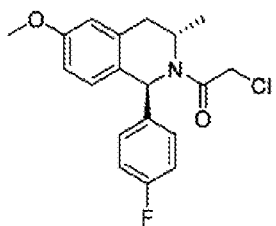
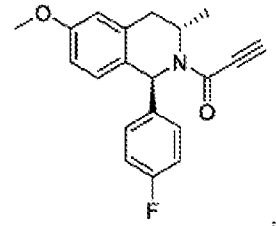
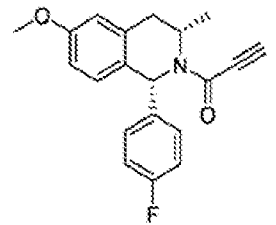
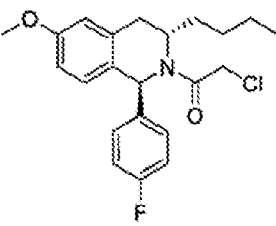
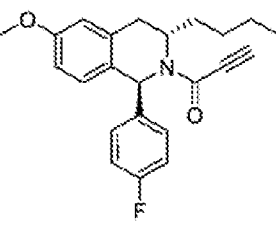
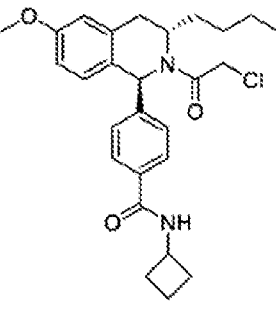
- 5 3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- 10 i) el anillo A es cicloalquilo C_4-C_{10} ; o
ii) el anillo A es heterociclilo; o
iii) el anillo A es arilo; o
iv) el anillo A es heteroarilo.
- 15 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquénilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , $-CN$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)_2$, $-OR^7$ o $-alquil\ C_1-C_6-OR^7$; en donde preferentemente (i) R^1 es $-C(O)OR^6$ o $-C(O)N(R^7)_2$; o (ii) R^1 es alquilo C_1-C_6 .
- 20 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 0 o 1.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde (i) q es 2 o 3; o (ii) q es 0.
- 25 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada R^4 es independientemente halo, $-CN$, $-OR^7$, alquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_{10} ; en donde cada alquilo C_1-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o cicloalquilo C_3-C_{10} de R^4 está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R^{10} .
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto es:

1	
2	

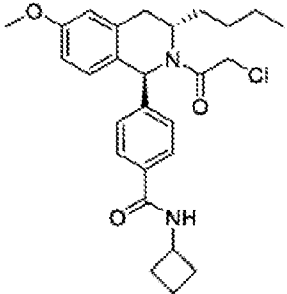
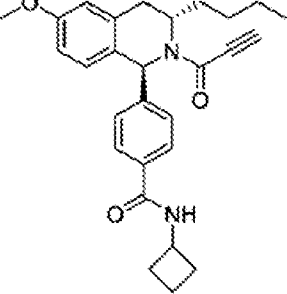
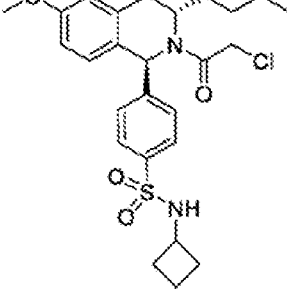
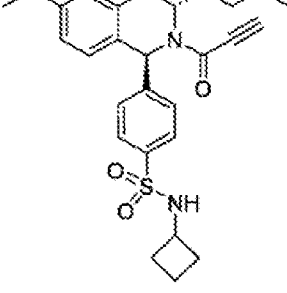
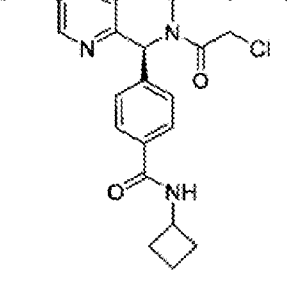
(continuación)

3	
4	
5	
6	
7	

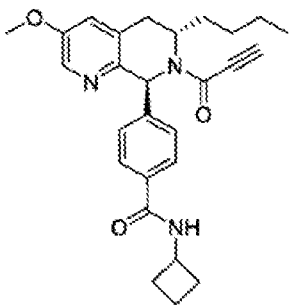
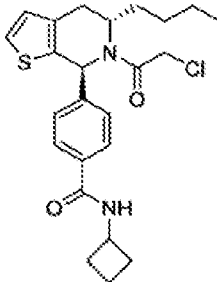
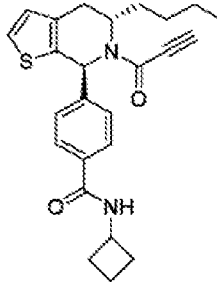
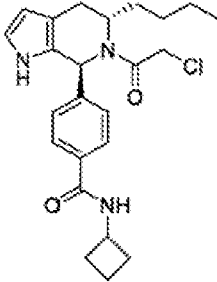
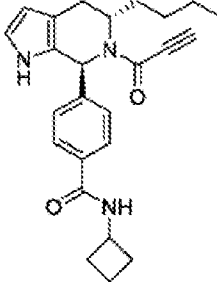
(continuación)

8	
9	
10	
11	
12	
13	

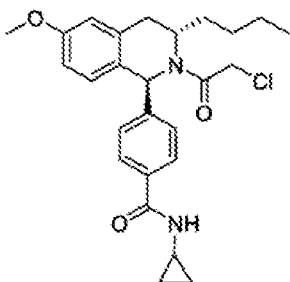
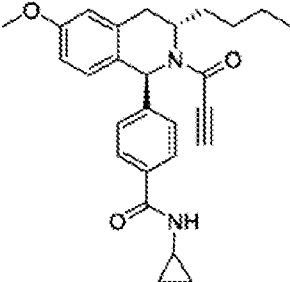
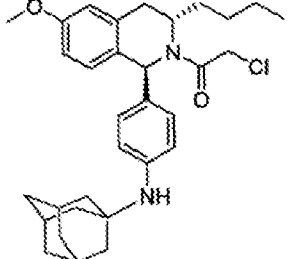
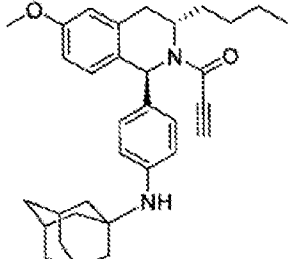
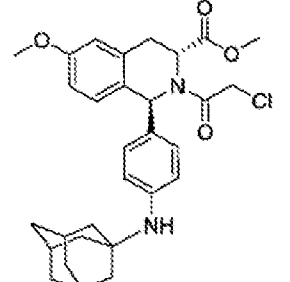
(continuación)

15	
16	
17	
18	
19	

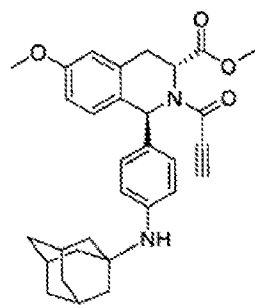
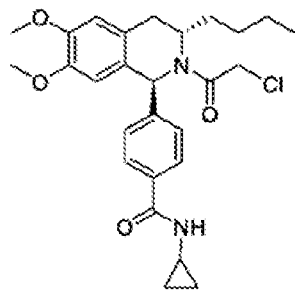
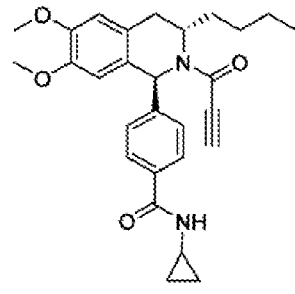
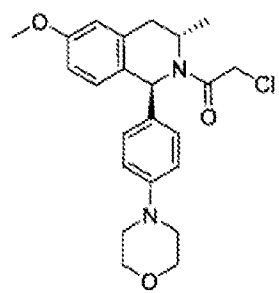
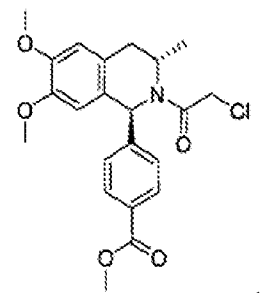
(continuación)

20	
21	
22	
23	
24	

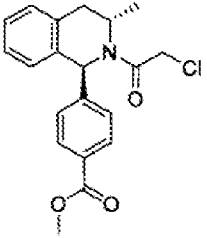
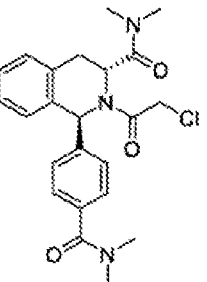
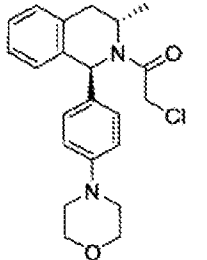
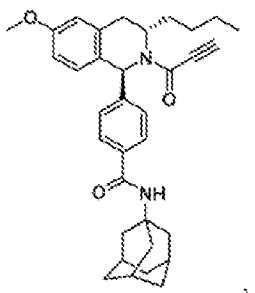
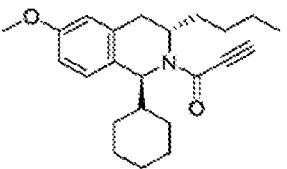
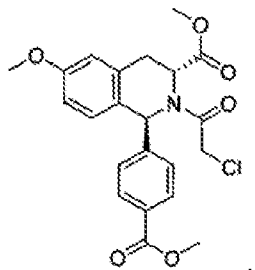
(continuación)

25	
26	
27	
28	
29	

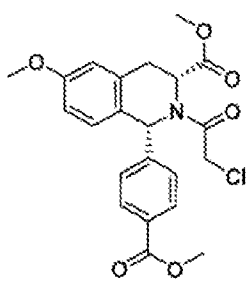
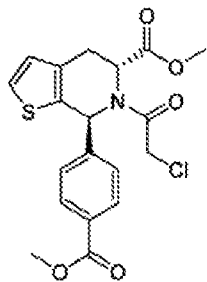
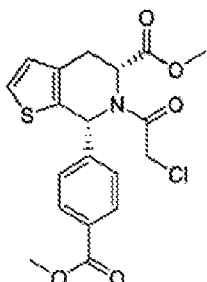
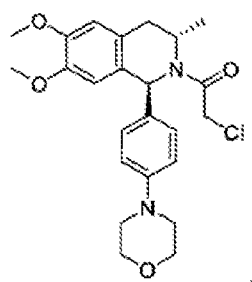
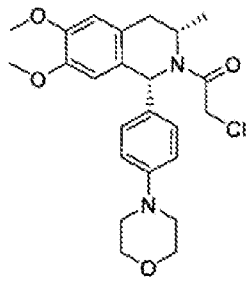
(continuación)

30	
31	
32	
33	
34	

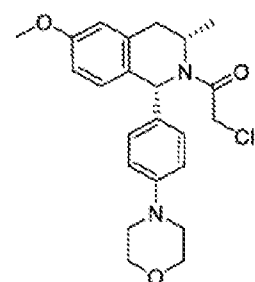
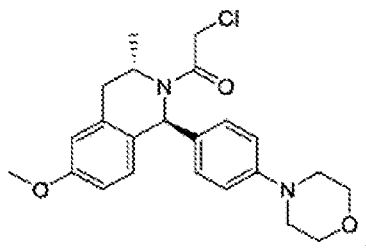
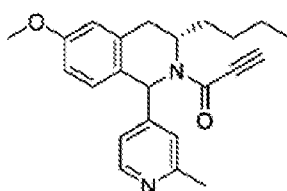
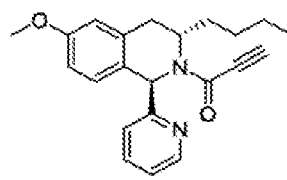
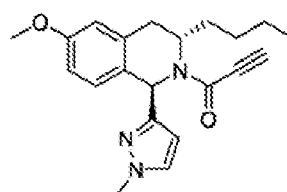
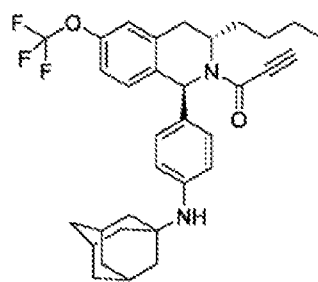
(continuación)

35	
36	
37	
38	
39	
40	

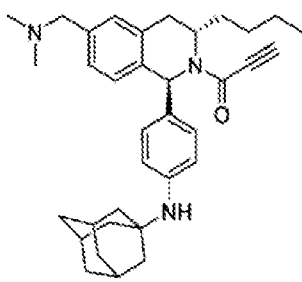
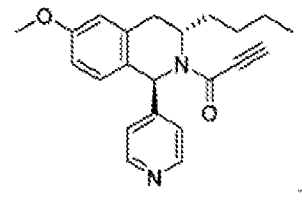
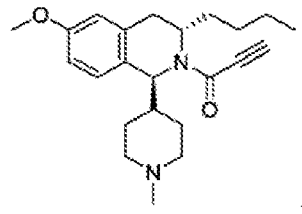
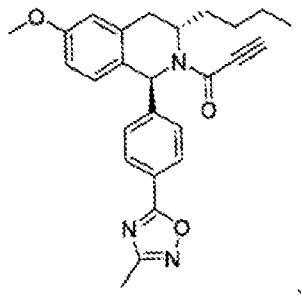
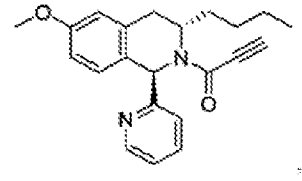
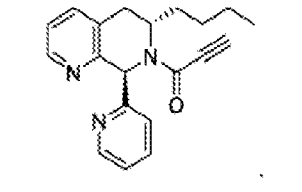
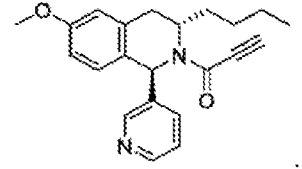
(continuación)

41	
42	
43	
44	
45	

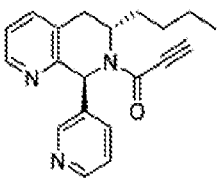
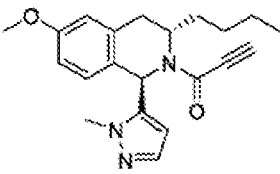
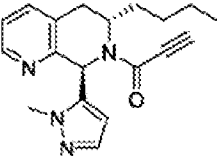
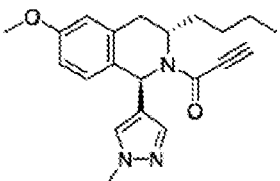
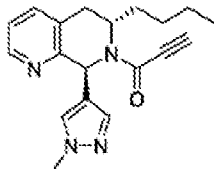
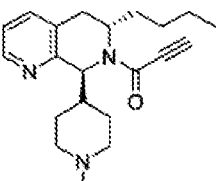
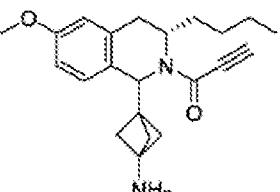
(continuación)

46	
47	
48	
49	
50	
51	

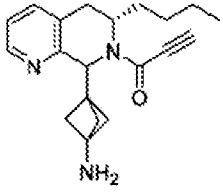
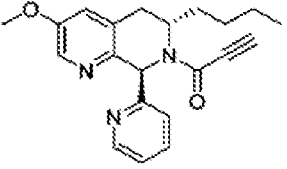
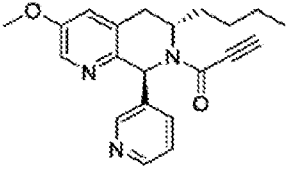
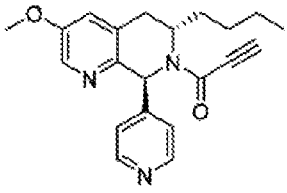
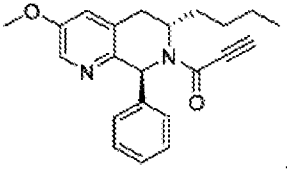
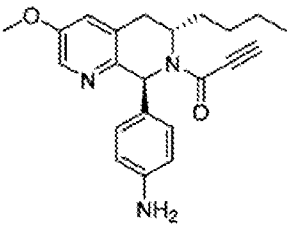
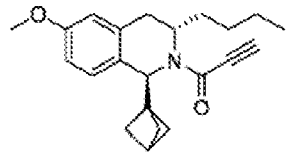
(continuación)

52	
53	
54	
55	
57	
58	
59	

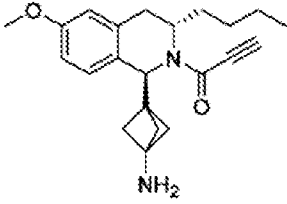
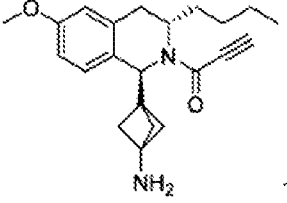
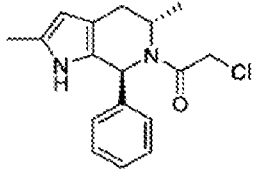
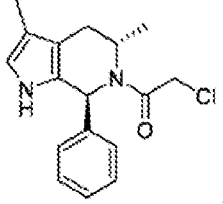
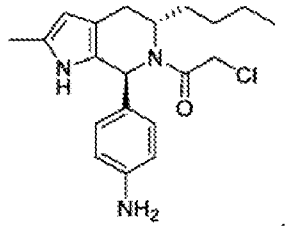
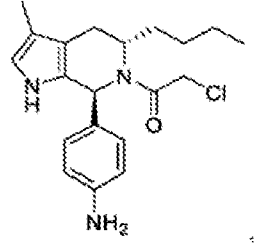
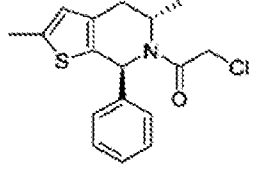
(continuación)

60	
61	
62	
65	
66	
67	
68	

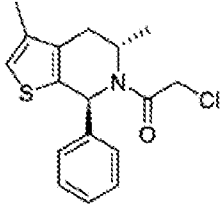
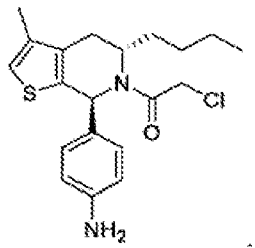
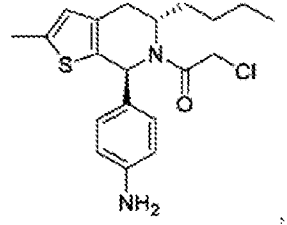
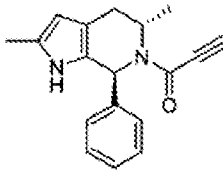
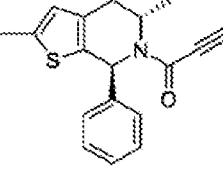
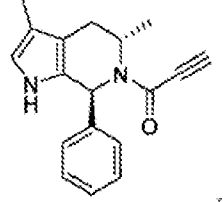
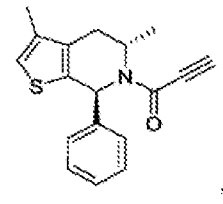
(continuación)

69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

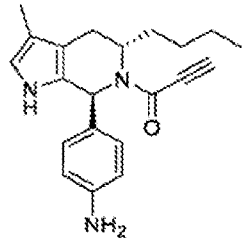
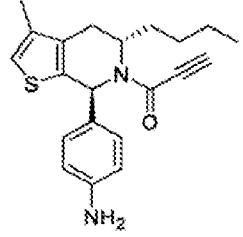
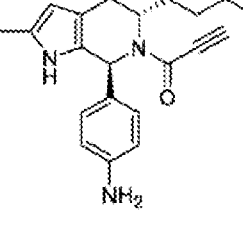
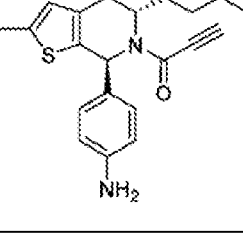
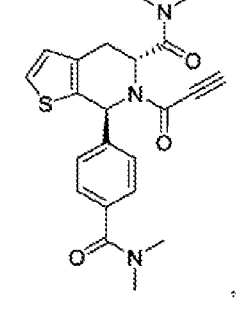
(continuación)

76A	
76	 TFA
77	
78	
79	
80	
81	

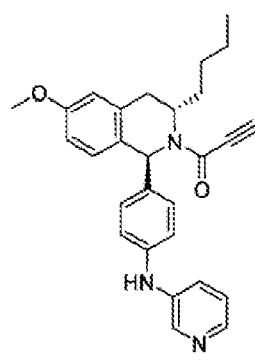
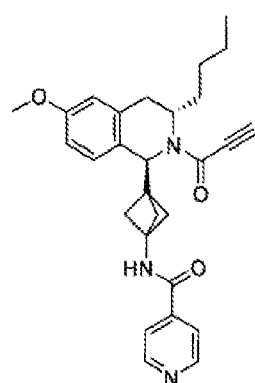
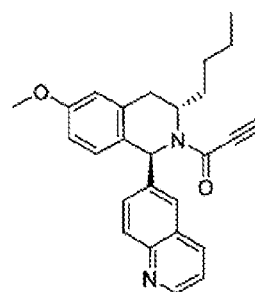
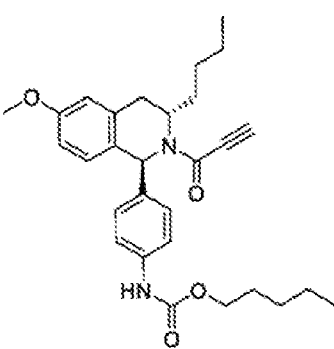
(continuación)

82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	

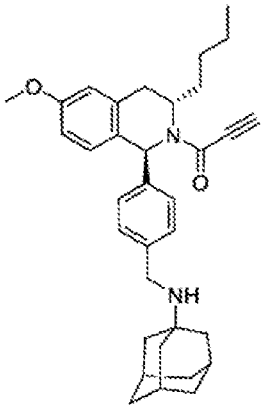
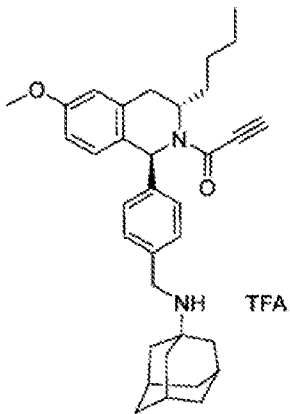
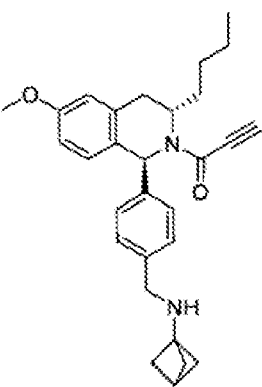
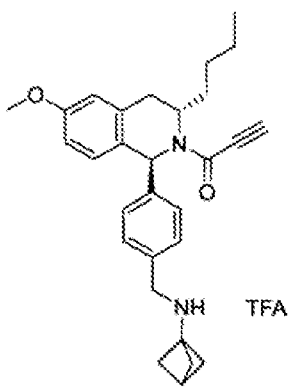
(continuación)

89	
90	
91	
92	
93	

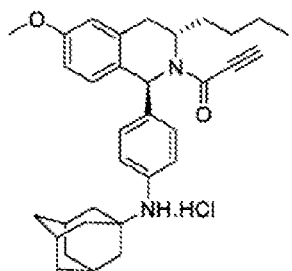
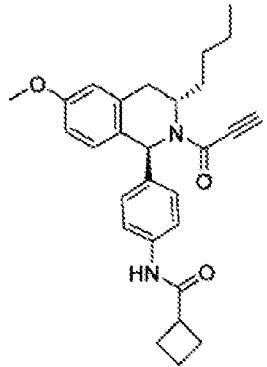
(continuación)

94	
96	
97	
98	

(continuación)

99A	
99	 TFA
100A	
100	 TFA

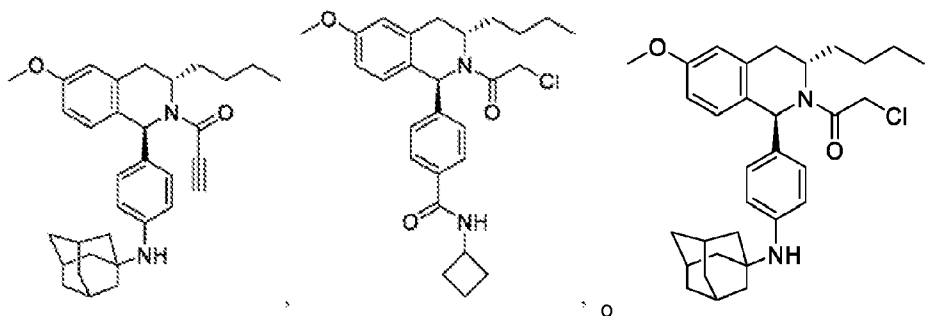
(continuación)

101	
102	

o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

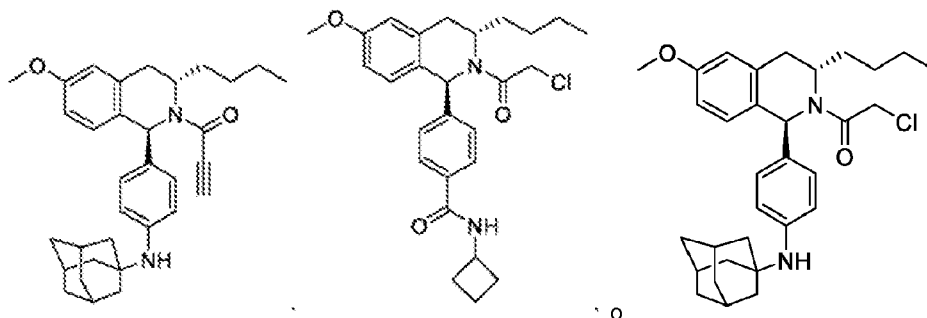
5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

i) en donde el compuesto es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
ii) en donde el compuesto es:

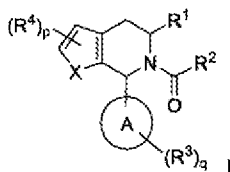


15

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 11. Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde dicho uso comprende administrar a un sujeto que tiene cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto;

en donde dicho compuesto es un compuesto, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o un compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 en donde:

el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;

p es 0, 1 o 2;

20 q es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;

R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alquenilo C₂-C₃, -haloalquenilo C₂-C₃, alquinilo C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el alquilhalo C₁-C₂y el -alquenalhalo C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquinilo C₂y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;

25 cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenalheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenalilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenalheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenalheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenalilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenalheteroarilo C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

30 cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenalheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenalilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenalheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenalheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenalilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alquenalheteroarilo C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

45 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenalheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenalilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenalheteroarilo C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquenil C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alquenalheterociclilo C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenalilarilo C₂-C₆, alquilheteroarilo 1-C₆, o -alquenalheteroarilo C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

50 cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

55 cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

60 cada R¹⁰ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆,

alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

cada R¹¹ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alquenilarilo C₂-C₆, -aquilheteroarilo C₁-C₆ y -alqueniilheteroarilo C₂-C₆.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde:

i) el cáncer es cáncer corticosuprarrenal, cáncer anal, cáncer biliar, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer cervicouterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de intestino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de garganta, cáncer de tiroides, cáncer de útero, cáncer de vagina, sarcoma o un carcinoma de tejidos blandos; o

ii) el cáncer es un osteosarcoma, glioma, astrocitoma, neuroblastoma, cáncer del intestino delgado, cáncer bronquial, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma basocelular o melanoma; o

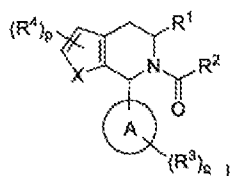
iii) el cáncer es un cáncer hematológico; o

iv) el cáncer es un cáncer hematológico que es la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma (p. ej., linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia mielógena crónica (LMC) de células pilosas o mieloma múltiple.

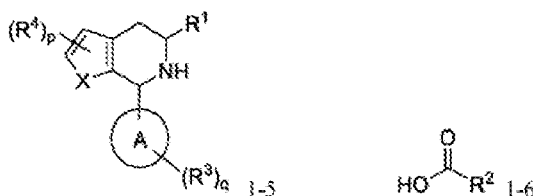
13. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en donde dicho uso comprende además administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente terapéutico.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el segundo agente terapéutico es un agente platinante, agente alquilante, antibiótico anticanceroso, antimetabolito, inhibidor de la topoisomerasa I, inhibidor de la topoisomerasa II, o agente antimicrotúbulo.

15. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal del mismo:



que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula 1-5 con un compuesto de Fórmula 1-6:



en condiciones de reacción suficientes para proporcionar el compuesto de Fórmula I, o un tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, análogo enriquecido isotópicamente, o sal del mismo; en donde:

el anillo A es cicloalquilo C₄-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

X es -O-, -S-, -NR⁹-, -CR⁵=CR⁵-, o -CR⁵=N-;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1, 2 o 3;

R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -CN, -OR⁷, -C(O)OR⁸, -C(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁶, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -S(O)R⁸, -N(R⁷)₂, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-OR⁷, o -Si(R¹⁵)₃;

R² es -haloalquilo C₁-C₂, -alqueno C₂-C₃, -haloalqueno C₂-C₃, alquino C₂, o -CH₂OS(O)₂-fenilo, en donde el alquilhalo C₁-C₂ y el -alqueno C₂-C₃ están opcionalmente sustituidos con uno o dos -CH₃, y el alquino C₂ y el fenilo están opcionalmente sustituidos con un -CH₃;

cada R³ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹²)₃, -SF₅, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alqueno C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alqueno C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alqueno C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o alqueno C₂-C₆ de R³ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁴ es independientemente halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alqueno C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alqueno C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alqueno C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alqueno C₂-C₆ de R⁴ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, halo, -CN, -OH, -OR⁸, -NH₂, -NHR⁸, -N(R⁸)₂, -S(O)₂R⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂N(R⁷)₂, -S(O)N(R⁷)₂, -NO₂, -Si(R¹⁵)₃, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁷)₂, -NR¹²C(O)R⁸, -OC(O)R⁸, -C(O)R⁶, -NR¹²C(O)OR⁸, -OC(O)N(R⁷)₂, -OC(O)CHR⁸N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alqueno C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alqueno C₂-C₆; en donde cada alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alqueno C₂-C₆cicloalquilo C₃-C₁₀, -alquilheterociclilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, alquilheteroarilo C₁-C₆, o -alqueno C₂-C₆ de R⁵ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;

cada R⁶ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

cada R⁸ es independientemente alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R¹⁰ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo, en donde cada alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo de R¹⁰ está opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹;

cada R¹¹ es independientemente halo, -CN, -OR¹², -NO₂, -N(R¹²)₂, -S(O)R¹³, -S(O)₂R¹³, -S(O)N(R¹²)₂, -S(O)₂N(R¹²)₂, -Si(R¹²)₃, -C(O)R¹², -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)R¹², -OC(O)R¹², -OC(O)OR¹², -OC(O)N(R¹²)₂, -NR¹²C(O)OR¹², -OC(O)CHR¹²N(R¹²)₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

cada R¹² es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀;

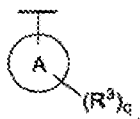
cada R¹³ es independientemente alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₀; y

cada R¹⁵ es independientemente alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo, heteroarilo, -alquilarilo C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, -alquilheteroarilo C₁-C₆ y -alqueno C₂-C₆; siempre que se cumpla al menos una de las siguientes:

1) R¹ es distinto de -C(O)OCH₃;

2) R² es -alquino C₂ opcionalmente sustituido con un -CH₃; o

3) cuando R¹ es -C(O)OCH₃ y R² es -CH₂Cl, entonces el resto



es distinto de 1,3-benzodioxol-5-ilo, 4-nitrofenilo, 4-bromofenilo, ciclohexilo, furilo o 4-metoxifenilo.

FIG 1

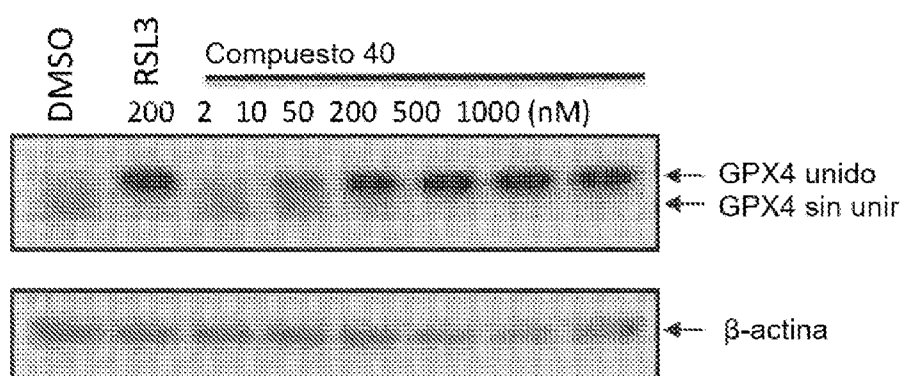


FIG. 2

