



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015030095-2 B1

(22) Data do Depósito: 28/05/2014

(45) Data de Concessão: 28/02/2023

(54) Título: MODULADORES DO RECEPTOR DE CXCR7

(51) Int.Cl.: C07D 405/12; C07D 211/56; A61K 31/455.

(30) Prioridade Unionista: 30/05/2013 IB PCT/IB2013/054478.

(73) Titular(es): IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): FRETZ HEINZ; PHILIPPE GUERRY; THIERRY KIMMERLIN; FRANCOIS LEHEMBRE; JULIEN POTHIER; HERVÉ SIENDT; ANJA VALDENAIRE.

(86) Pedido PCT: PCT IB2014061774 de 28/05/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/191929 de 04/12/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/11/2015

(57) Resumo: MODULADORES DO RECEPTOR DE CXCR7 Refere-se a presente invenção aos derivados da fórmula (I) Fórmula (I) em que (R1) n, R2a, R2b, R3a, R3b, R4, L1, L2, X, Y e Ar1 são tais como se encontram descritos na descrição, à sua preparação, aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, e ao seu uso como produtos farmacêuticos, às composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos da fórmula (I) , e especialmente ao seu uso como moduladores do receptor de CXCR7.

MODULADORES DO RECEPTOR DE CXCR7

[0001] Refere-se a presente invenção a novos moduladores do receptor de CXCR7 da fórmula (I) e sua utilização como produtos farmacêuticos. A invenção também se relaciona a aspectos que incluem processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos da fórmula (I) , e sua utilização como moduladores do receptor de CXCR7. A presente invenção refere-se ainda aos compostos da fórmula (I) e seu uso como produtos farmacêuticos em combinação com um ou mais agentes terapêuticos e / ou radioterapia no tratamento de cânceres, especialmente no tratamento de glioma maligno, em particular glioblastoma multiforme.

[0002] Os receptores de quimiocinas são um grupo de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que se ligam a ligantes de quimiocinas peptídicas com alta afinidade. A função predominante dos receptores de quimiocinas é a de orientar o tráfico de leucócitos para os órgãos e tecidos linfóides sob condições de repouso, bem como durante a inflamação, mas também foi reconhecida uma função para determinados receptores de quimiocina em células não hematopoiéticas e seus progenitores.

[0003] As redes de sinalização e perfis metabólicos de células cancerosas diferem de uma maneira dependente de microambiente. Esta é uma razão principal para a ausência de resposta terapêutica de tumores em certos locais de órgãos e de metástases tumorais em comparação com tumores primários. O CXCL12 (aliás fator derivado de células do estroma 1, SDF-1; aliás fator estimulador de crescimento de células Pre-B, PBSF) , um quimio-atrator derivado de estroma, exerce efeitos anti-apoptóticos, apresenta propriedades pró-angiogênicas e

desempenha uma função chave na semeadura de células tumorais circulantes para locais metastáticos. O CXCL12 se liga e ativa a dois receptores, CXCR7 (aliás ACKR3, aliás RDC1, aliás CMKOR1, aliás GPR159) e CXCR4 (aliás Fusin, aliás Receptor de transmembrana de sete domínios derivados de leucócitos; LESTR, aliás D2S201E, aliás receptor de transmembrana de sete segmentos, aliás HM89, aliás proteína associada a lipopolissacárida 3; lap3, aliás proteína associada ao LPS 3) .

[0004] A expressão do CXCR7 receptor de CXCL12 relaciona-se com a progressão de doenças de câncer (entre outras do câncer de próstata refratário a hormônios, em carcinoma de células renais, câncer cervical, carcinoma papilar da tireóide, câncer da bexiga, sarcoma de Ewing, câncer colorretal, câncer de pulmão, meningiomas, linfoma do tipo MALT e em tumores no cérebro) . O CXCR7 também é expresso no carcinoma hepatocelular, câncer de mama, osteossarcoma, leucemia, câncer de vesícula biliar, rabdomiossarcoma alveolar, mieloma, câncer do pulmão de células não-pequenas, câncer oral e câncer de pâncreas (para uma revisão ver Sun et al.; CXCL12/CXCR4/CXCR7 Chemokine Axis e Cancer Progression; Cancer Metastasis Rev. 2010, 29(4) , 709-722) .

[0005] O silenciamento e segmentação de CXCR7 mostraram reduzir o crescimento tumoral em modelos de enfermidade experimentais como agentes únicos, ou em combinação com terapias citotóxicas [Wang et al.; A função do CXCR7/RDC1 como um receptor de quimiocina para CXCL12/SDF-1 em câncer de próstata; Journal of Biochemical Química 2008, 293(7) , 4283-4294; Ebsworth et al.; O efeito do CXCR7 inibidor de CCX662 na sobrevivência no modelo de glioblastoma em ratos ENU; J Clin Oncol 2012, 30, (suppl; abstr e13580) ; Zheng et al.; Receptor de quimiocina CXCR7

regula a invasão, angiogênese e crescimento tumoral de células de carcinoma hepatocelular humano; *Journal of Experimental e Clinical Cancer Research*. 2010, 29: 31; Miao et al.; CXCR7 (RDC1) promove o crescimento de tumor de mama e pulmão em vivo e é expresso em vasculature associada a tumores; *PNAS* 2007, 104(40) , 15735-15740; Burns et al.; Um novo receptor de quimiocina para SDF-1 e I-TAC envolvidos na sobrevivência celular, adesão celular, e desenvolvimento de tumores; *Journal of Experimental Medicine* 2006, 203(9) , 2201-2213; Walters et al.; "A inibição de CXCR7 prolonga a sobrevivência em seguida à irradiação de tumores cerebrais em camundongos e ratos", *British Journal de câncer* (2014) , 1-10 | doi: 10.1038/bjc.2013.830], incluindo entre outros carcinoma hepatocelular, sarcoma de Kaposi, leucemia das células "I", linfoma, carcinomas pulmonares, câncer de mama, rabdomiossarcoma, câncer de próstata, câncer pancreático e glioblastoma; para alterar os vasos sanguíneos associados a tumores; para reduzir a semeadura de células tumorais; para reduzir escores clínicos com artrite reumatóide; diminuir a gravidade clínica de encefalomielite autoimune experimental; atenuar hipertensão pulmonar induzida por hipoxia crônica, induzir comportamento ansiolítico, desencadear uma resposta endócrina para iniciar a regeneração do fígado e solucionar fibrose, e melhorar os efeitos benéficos de terapias baseadas em células-tronco mesenquimais para isquemia renal / reperfusão [Cruz-Orengo et al.; CXCR7 influencia entrada de leucócitos dentro do parênquima do SNC pelo controle da abundância de CXCL12 abluminal durante autoimunidade; *Journal of Experimental Medicine* 2011, 208(2) , 327-339; Sartina et al.; O antagonismo de CXCR7 atenua a hipertensão pulmonar induzida por hipoxia crônica; *Pediatric Research* 2012, 71(6) , 682-

688; Watanabe et al.; Função patogênica do CXCR7 em artrite reumatóide; *Arthritis e Rheumatism* 2010, 62(11) , 3211-3220; Ding et al, Sinais angiócrinos divergentes a partir de regeneração hepática por equilíbrio de nicho vascular e fibrose; *Nature* 2014; 505(7481) :97-102; Ikeda et al, Modulação da Oscilação Glicocorticóide Circadiana via Sinalização de -CXCR7 Opióide Adrenal Altera o Comportamento Emocional; *Cell* 2013, 155(6) :1323-36].

[0006] Estudos recentes proporcionaram a evidência crescente de que a ativação do caminho de CXCL12 constitui um mecanismo potencial da resistência dos tumores tanto às terapias convencionais quanto aos agentes biológicos por intermédio de várias ações complementares: (i) através da promoção diretamente a sobrevivência de células de câncer, invasão, e o tronco de câncer e / ou fenótipo de iniciação de células de tumor; (ii) através do recrutamento "de estroma distal" (ou seja, células derivadas de medula óssea mielóide) para facilitar indiretamente a recidiva tumoral e metástase; e (iii) pela promoção de angiogênese diretamente ou de uma forma parácrina. Duda DG et al (*Clin Cancer Res*; 2011, 17(8) ; 2074-80) discutiram recentemente sobre dados preclínicos e clínicos que sustentam o uso potencial de agentes anti-CXCL12 incluindo moduladores de CXCR7 como sensibilizadores para as terapias atualmente disponíveis nos tratamentos de cânceres. Os moduladores do caminho de CXCL12 foram descritos como conduzindo a mudanças nas propriedades dos tumores, pela alteração do recrutamento de células imunes e de infiltração inflamatórias e pela inibição de vasculogênese (*Brown BJ, Semin Radiat Oncol*; 2013, 23(4) ; 281-7) . Kioi et al (*J clin invest*; 2010, 120(3) ; 694-705) mostraram que a inibição farmacológica do caminho do CXCL12 impediu o fluxo de tumores de alguns monócitos e o

desenvolvimento da pós-irradiação de vasculatura tumoral funcional resultando na anulação do novo crescimento de tumores.

[0007] De uma forma específica, a função potencial do CXCR7 em tumores cerebrais, glioma maligno e em glioblastoma multiforme é conhecida a partir da literatura. Moduladores do caminho de CXCL12 incluindo moduladores de CXCR7 foram mencionados como agentes terapêuticos potenciais para o tratamento de câncer do cérebro em combinação com agentes quimioterapêuticos ou radioterapia. Por exemplo, Hattermann et al (Cancer research, 2010, 70 (8) :3299-3308) ensina que CXCL12 "estímulo impediu a apoptose induzida por camptotecina e temozolomida e que um antagonista de CXCR7 reduziu o efeito antiapoptótico do CXCL12". Os autores concluíram que "o CXCR7 é um receptor funcional para o CXCL12 em astrocitomas / glioblastomas e faz a mediação da resistência à apoptose induzida por fármacos". Além disso, Hattermann et al (Oncology reports, 27: 1348-1352, 2012) ensinam que "o CXCL12 revoga o efeito antiproliferante da temozolomida". Os autores também ensinam que este efeito poderia ser completamente abolido por meio de um antagonista específico de CXCR7, "indicando que o efeito anti-apoptótico do CXCL12 é mediado principalmente por intermédio do CXCR7". Ebsworth et al (Neuro Oncol (2013) 15 (suppl 3) :iii37-iii61. ET-023) ensinam que um antagonista de CXCR7 prolonga de forma significativa a sobrevivência quando administrado em combinação com radioterapia em um modelo de glioblastoma de rato. Esta descoberta é sustentada por outro estudo realizado por Ebsworth et al (J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e13580) o qual expõe que a inibição em vivo de CXCR7 em conjunto com radioterapia resulta em uma extensão significativa do tempo de sobrevivência em outro

modelo de glioblastoma de rato. Além disso, Liu SC et al (Neuro-Oncology 2014; 16(1) :21-28) ensinam que a inibição de CXCL12 depois de irradiação inibe a reincidência de tumor em tumores cerebrais autóctones em ratos. Liu SC et al (Neuro Oncol (2013) 15 (suppl 3) :iii189-iii190. RB-002. doi: 10.1093/neuonc/not188) também ensinam que a inibição de CXCL12 em um modelo de metástase cerebral depois de irradiação produziu uma inibição marcante do crescimento do tumor e prolongou o tempo de vida comparado com a irradiação somente. Calatuzzolo C et al (Cancer Biology e Therapi 2011, 11:2, 1-12) ensinam em experiências realizadas *in vitro* que os antagonistas de CXCR7 mostraram a inibição completa da proliferação de gliomas.

[0008] O CXCR7 também é reportado como sendo expresso em metástases do cérebro (Salmaggi et al, Cancer Biology e therapi 2009, 8:17, 1-7) . Os autores concluíram que o caminho do CXCL12/CXCR4/CXCR7 poderia ser um alvo interessante para outras pesquisas investigando o papel destas moléculas na invasão e proliferação de células metastáticas.

[0009] Além disso, o esgotamento do CXCL12 sensibiliza as células cancerígenas à quimioterapia *in vivo* e o tratamento de CXCL12 bloqueia a metástase do carcinoma colônico. O CXCR7 é também um receptor para o CXCL11 (aliás subfamília b da pequena citocina induzível, membro 11; scyb11, aliás proteína 9 induzível por interferon-gama-; ip9, aliás subfamília b da pequena citocina induzível, membro 9b; scyb9b) e por essa razão moduladores de atividade do CXCR7 também podem ser usados em indicações com patologia de CXCL11-associada. O CXCR7 funciona também como um receptor para o for o péptido opióide BAM22 e seus peptídeos relacionados (peptídeo E, peptídeos BAM12, BAM14, BAM18) e por essa razão moduladores

de atividade de CXCR7 possivelmente também podem ser usados em indicações com patologias de peptídeos opióides (Ikeda et al Cell 155, 1323-1336, December 5, 2013) . O CXCR7 também mostrou funcionar como um receptor de limpeza para o CXCL12. Deste modo, O direcionamento do CXCR7 mostrou alterar a concentração local de CXCL12 conduzindo a uma desregulação do gradiente de concentração de CXCL12. As propriedades biológicas dos moduladores de CXCR7 deste modo incluem, sendo que não se fica limitado às mesmas, qualquer função psicológica e / ou função celular ligada e / ou controlada por CXCL12 (Duda et al.; inibição de caminho de CXCL12 (SDF1 α) -CXCR4/CXCR7: um sensibilizador emergente para terapias anticâncer?; Clin. Cancer Res. 2011 17(8) 2074-2080; Naumann et al.; função de CXCR7 como um limpador para CXCL12 e CXCL11; Plos One 2010, 5(2) e9175) .

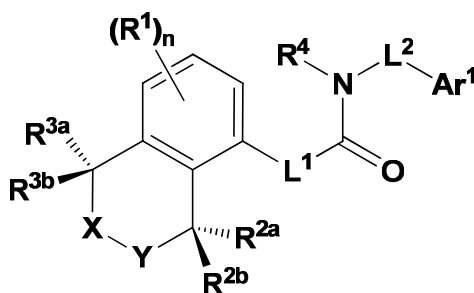
[00010] A modulação de CXCR7 (utilizando-se pequenas moléculas que antagonizam a ligação de CXCL12 em CXCR7, ou anticorpos anti-CXCR7, ou técnicas de interferência de RNA para silenciar a expressão de CXCR7) , modulação de atividade / expressão de CXCL12, ou expressão de CXCR7 pode, deste modo, estar associada com enfermidades e distúrbios incluindo câncer, notavelmente carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, metastases cerebrais, mielomas múltiplos, carcinoma de células claras renal, câncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastático, rabdomiosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, tumores orais, leucemia de células "T" de aduktos, câncer de vesícula biliar, tumores cerebrais, câncer esofágico, sarcoma de Ewing, câncer da bexiga, meningiomas, linfoma, tumores induzidos virais, linfoma de Burkitt, linfoma de

Hodgkin, linfoma do tipo MALT, carcinoma papilar de tireóide, câncer cervical, osteossarcoma, doença limfoproliferante, sarcoma de Kaposi', e coriocarcinoma; linfoma primário de célula B intra-ocular; inflamação; esclerose múltipla; rejeição de enxerto renal; artrites reumatóide; encefalomielite auto-imune; doenças desmielinizantes; lúpus eritematoso sistêmico; osteoartrites; enfermidades vasculares pulmonares; insuficiência renal aguda; isquemia; doença inflamatória do intestino; sistema nervoso central lesionado; insuficiência renal aguda; transplante de HSCs; isquemia cerebral; hipertensão pulmonar; Síndrome hemolítico-urêmica associada à toxina Shiga-; pré-eclampsia; rinossinusite crônica; HIV / AIDS; aterosclerose; lesão pulmonar aguda; asma; doenças que envolvem metástase mediada por CXCR7 e / ou CXCL12 e / ou CXCL11, quimiotaxia, aderência celular, migração trans-endotelial, a proliferação e / ou a sobrevivência de células. Outros distúrbios associados com a modulação de CXCR7 podem incluir retinopatia diabética proliferante, encefalite por vírus do Nilo Ocidental, lesão vascular e fibrose pulmonar. Ainda outros distúrbios associados com a modulação de CXCR7 podem incluir hipertensão; fibrose hepática; cirrose; síndrome aguda das coronárias; distúrbios relacionados com tensão; e enfermidades que envolvem peptídeos opióides.

[00011] A WO2009/076404 expõe determinados compostos de carboxamida que compreendem um anel bicíclico, que são antagonistas do receptor de quimioquina CCR2. A WO1999/042456 e WO2002/046164 expõem determinados compostos de tetraidroisoquinolina os quais são ativos como moduladores do receptor de AMPA positivo, respectivamente, como as ligandos de receptor de estrogênio- β .

[00012] A presente invenção proporciona novos moduladores do receptor de CXCR7 que atuam como agonistas de receptor de CXCR7 e / ou como antagonistas funcionais, e podem ser de utilidade para a prevenção ou tratamento de enfermidades que respondem à ativação dos receptores de CXCL12 e / ou CXCL11; incluindo distúrbios autoimunes (por exemplo, artrite reumatóide, esclerose múltipla, enfermidade inflamatória do intestino, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite lúpica, cistite intersticial, enfermidade celíaca, enfermidades inflamatórias (por exemplo, asma, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico, aterosclerose, miocardite, sarcoidose, rejeição de transplantes, transplante de células-tronco hematopoiéticas, fibrose (por exemplo, cirrose hepática) , e especialmente câncer.

[00013] 1) Um primeiro aspecto relates to compostos da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I)



Fórmula (I)

- em que
- **X** representa NR^5 , e **Y** representa CHR^Y em que R^Y representa hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metila) ; e

➤ R^{3a} e R^{3b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

➤ dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

- X representa CHR^x em que R^x representa hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) , e Y representa NR^5 ; e

➤ R^{2a} e R^{2b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

➤ dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

- X representa NR^5 e Y representa uma ligação direta; R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; e R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; ou

- X representa NR^5 , Y representa $-C(O)-$; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos eles representam hidrogênio; ou

- X representa $-C(O)-$, Y representa NR^5 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos eles representam hidrogênio;

R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila;
- (C_{1-4}) alquila mono-substituído por (C_{1-3}) alcoxila, ciano, vinil; etinil, ou (C_{1-3}) alcoxila -carbonil;
- $-CO-R^{10}$ em que R^{10} representa (C_{1-5}) alquila; (C_{1-5}) alcoxila; fenil; fenil -oxi-; fenil $-(C_{1-3})$ alquila -; fenil $-(C_{1-3})$ alquila -oxi-; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-4}) alquenoxi; (C_{3-4}) alquinox; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-3}) alcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são compreendidos por flúor ou (C_1) fluoroalquila; heteroaril de 5 elementos não substituído (especialmente furanil) ; ou $-NR^{10a}R^{10b}$ em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila ou (C_{3-6}) cicloalquila, ou R^{10a} e R^{10b} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 5- até 7- elementos;
- $-SO_2-R^{11}$ em que R^{11} representa (C_{1-5}) alquila ou fenil;
- (C_{2-4}) fluroroalquila;
- (C_{3-6}) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel;
- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila, em que o grupo (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila

é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes de metil;

- fenil $-(C_{0-3})$ alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos $-(C_{0-3})$ alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é especialmente não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxila) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

$(R^1)_n$ representa um ou dois substituintes opcionais (ou seja, n representa o inteiro 0, 1, ou 2) selecionado independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

L^1 representa a um grupo ligante de um ou dois elementos selecionados a partir de $-NH-CH_2-^*$; $-NR^{16a}-CH_2-^*$ em que R^{16a} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil ou etil) ; $-NH-CHR^{16b}-^*$ em que R^{16b} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; $-NH-CR^{16c}R^{16d}-^*$ em que R^{16c} e R^{16d} em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de (C_{3-6}) cicloalquila (especialmente a ciclopropil) ; $-CH_2-NH-^*$; $-O-CH_2-^*$; $-O-CHR^{17a}-^*$ em que R^{17a} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; $-O-CR^{17b}R^{17c}-^*$ em que R^{17b} e R^{17c} em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de (C_{3-6}) cicloalquila (especialmente um anel

de ciclobutil) ; $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; e $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-*$; em que os asteriscos indicam a ligação à qual o grupo L^1 está vinculado ao grupo carbonil;

L^2 representa $-(\text{C}_{1-4})$ alquilenos ou $-(\text{C}_{3-4})$ alquenilenos (especialmente um grupo de ligação selecionado a partir de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $*-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, e $*-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo L^2 é vinculado ao átomo de amida nitrogênio) ;

Ar^1 representa fenil, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos (especialmente piridinil) ; em que dito fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) ; (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) ; (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) ; (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) ; halogênio; ciano; ou $\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$ em que R^{18a} e R^{18b} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila (especialmente $\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$ representa dimetilamino) ; e

R^4 representa

- (C_{2-6}) alquila;
- (C_{2-5}) alquila que é mono-substituído por (C_{1-4}) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidroxila; ou disubstituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-3}) alcoxi, ou hidroxila
- (C_{2-3}) fluoroalquila que é opcionalmente ainda substituído por um hidroxila;

- $-(C_{2-4})$ alquilenos- NR^6R^7 , em que R^6 e R^7 representam independentemente hidrogênio; (C_{1-4}) alquila; $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi; (C_{3-5}) alquenila; (C_{3-4}) alquinila; benzil; $-SO_2-(C_{1-3})$ alquila; (C_{2-3}) fluoroalquila; ou (C_{3-6}) cicloalquila ou grupo (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila, em que nos grupos mencionados acima o grupo (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel, e em que o dito grupo (C_{3-6}) cicloalquila é opcionalmente substituído por metil;

- $-(C_{1-3})$ alquilenos- $CO-R^8$, em que R^8 representa (C_{1-4}) alcoxi (especialmente etoxila) ; ou R^8 representa $NR^{81}R^{82}$ em que R^{81} e R^{82} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, ou R^{81} e R^{82} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 4- até 6- elementos opcionalmente substituído por dois substituintes flúor (especialmente tal como $NR^{81}R^{82}$ representa amino, 3,3-difluoroazetidil) ;

- $-(C_{1-3})$ alquilenos $-SO_2-R^9$ em que R^9 representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) , ou amino;

- (C_{3-6}) cicloalquila ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi ou hidroxila;

- (C_{4-7}) heterociclil ou (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquila, em que nos grupos acima o (C_{4-7}) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que nos grupos mencionados anteriormente o dito (C_{4-7}) heterociclil

independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ um substituinte oxo anexado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso de um segundo nitrogênio de anel se encontrar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

➤ dois substituintes metil ligados a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo $-C(CH_3)_2-N-$) ; e / ou

➤ dois substituintes oxo no átomo do anel de enxofre de anel (formando deste modo um grupo $-SO_2-$) ; e / ou

➤ (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) ou $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; e/or

➤ dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel ; e / ou

➤ no caso de um grupo (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquila, metil ligado a um átomo de carbono de anel que está ligado ao grupo (C_{1-3}) alquila de ligação;

- 2-oxo-2,3-diidropiridin-4-il- (C_{1-2}) alquila;

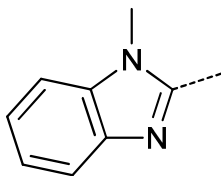
- fenil -(C₁₋₃) alquila -, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil, etil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano.

[0014] Os compostos da fórmula (I) podem conter um ou mais centros estereogênicos ou assimétricos, tais como um ou mais átomos de carbono assimétricos. Deste modo, os compostos da fórmula (I) podem estar presentes como misturas de estereoisômeros ou de preferência na forma de estereoisômeros puros. Misturas de estereoisômeros podem ser separadas de uma maneira conhecida de uma pessoa versada na técnica.

[0015] A presente invenção também inclui compostos marcados isotopicamente, especialmente compostos marcados por ²H (deutério) da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) to33) , compostos esses que são idênticos aos compostos da fórmula (I) com a exceção de que um ou mais átomos foram substituídos por um átomo que tem o mesmo número atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Compostos da fórmula (I) marcados isotopicamente, especialmente marcados por ²H (deutério) e os seus sais estão dentro do escopo da presente invenção. A substituição de hidrogênio por um isótopo mais pesado ²H (deutério) pode conduzir a uma maior estabilidade metabólica, resultando, por exemplo, em meia-

vida aumentada *in-vivo* ou em requisitos de dosagem reduzidos, ou pode conduzir a inibição reduzida das enzimas de citocromo P450, resultando, por exemplo, em um perfil de segurança aperfeiçoado. De acordo com uma concretização da invenção, os compostos da fórmula (I) não são marcados isotopicamente, ou eles são marcados somente com um ou mais átomos de deutério. De acordo com uma sub-concretização, os compostos da fórmula (I) não são marcados isotopicamente de forma alguma. Os compostos marcados isotopicamente da fórmula (I) podem ser preparados em analogia aos métodos descritos adiante neste contexto, mas utilizando-se variação isotópica apropriada de reagentes ou materiais de partida adequados.

[0016] Neste pedido de patente, uma ligação traçada como uma linha pontilhada mostra o ponto de vinculação do radical traçado. Por exemplo, o radical traçado em seguida



é o grupo 1-metil-1H-benzoimidazol-2-il.

[0017] Onde se utiliza a forma plural para compostos, sais, composições farmacêuticas, enfermidades e assemelhadas, isto pretende significar, também, um único composto, sal ou assemelhado.

[0018] Qualquer referência aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) até 33) deve ser compreendido que se referem também aos sais (e especialmente aos sais farmacêuticamente aceitáveis) desses compostos, como for apropriado e conveniente.

[0019] O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se aos sais que retenham a atividade biológica desejada dos ditos compostos e que exibam efeitos toxicológicos mínimos indesejados. Tais sais incluem ácidos orgânicos ou inorgânicos e/ou sais de adição de base dependendo na presença de grupos básicos e/ou ácidos no dito composto. Para referência vide, por exemplo, '*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection e Use.*', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.) , Wiley-VCH (2008) e '*Pharmaceutical Salts e Co-crystals*', Johan Wouters e Luc Quéré (Eds.) , RSC Publishing (2012) .

[0020] As definições proporcionadas neste contexto destinam-se a aplicar uniformidade ao compostos da fórmula (I) , como definido em qualquer uma das concretizações 1) até 31) , e, *mutatis mutandis*, por toda a descrição e nas reivindicações a não ser que uma definição de outro modo expressamente estabelecida definition proporciona uma definição mais ampla ou mais limitada. É amplamente compreendido que uma definição ou definição preferida de um termo define e pode substituir o respectivo termo independentemente de (e em combinação com) qualquer definição ou definição preferida de qualquer ou de todos os outros termos tais como aqui definidos.

[0021] O termo "halogênio" significa flúor, cloro, ou bromo, de preferência flúor ou cloro.

[0022] O termo "alquila", usado isoladamente ou em combinação, refere-se ao a saturated straight ou branched chain grupo de hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada saturada que contém de um até seis átomos de carbono. O termo "(C_{x-y}) alquila" (sendo cada um de x e y um inteiro) , refere-se a um grupo alquila ral como definido anteriormente, que contém de x até y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C₁₋₆) alquila

contém de um até seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila são metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc.-butil, 3-metil-butil, 2,2-dimetil-propil e 3,3-dimetil-butil. Para evitar qualquer dúvida, no caso de um grupo ser referido como por exemplo, propil ou butil, isso significa ser n-propil, respectivamente n-butil. Preferidos são metil e etil. De maior preferência é metil. Exemplos de grupos (C_{2-6}) alquila da forma que é utilizado neste contexto, para R^4 são etil, 3-metil-butil e, além disso, 3,3-dimetil-butil. Exemplos de grupos (C_{1-6}) alquila da forma que são utilizados neste contexto, para R^5 são metil, etil, isopropil, isobutil, 2,2-dimetil-propil, 3,3-dimetil-butil, e, além disso, propil, 1-metil-propil, e 1,2-dimetil-propil; grupos R^5 alquila preferidos são etil, isobutil e, além disso, propil. Exemplos de grupos (C_{1-5}) alquila da forma que é utilizado para R^{10} são metil, etil, isopropil, isobutil, e, além disso, propil, terc.-butil, e 2,2-dimetil-propil, preferidos são metil e etil.

[0023] Exemplos de grupos (C_{2-5}) alquila substituídos da forma que é utilizado neste contexto, para R^4 são 2-metoxi-etil, 2-hidroxi -etil, 2-ciano-etil, 2-benziloxi-etil, 2-hidroxi-propil, 2-hidroxi-2-metil-propil, 3-hidroxi-3-metil-butil, 2-metoxi-etil, e 2-hidroxi-3-metoxi-propil; especialmente 2-hidroxi-3-metoxi-propil e 2-hidroxi-2-metil-propil. Preferidos são os grupos (C_{2-4}) alquila mono-substituído por hidroxi, tais como especialmente 2-hidroxi-2-metil-propil.

[0024] O termo "-(C_{x-y}) alquileno-", usado isoladamente ou em combinação, refere-se ao group alquila ligado de forma bivalente como definido antes de conter átomos de carbono x até y. De preferência, os pontos de vinculação de um grupo -(C_{1-y}) alquileno são na disposição 1,1-diil, na 1,2-diil, ou na 1,3-diil. De preferência, os

pontos de vinculação de um grupo-(C_{2-y}) alquilenos são na disposição 1,2-diil ou na 1,3-diil. Para o ligante **L**², exemplos de grupos -(C₁₋₄) alquilenos são metileno, etileno, etano-1,1-diil, e propileno. Para o substituinte -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷ da forma que é utilizada neste contexto, para os exemplos R⁴ de grupos -(C₂₋₄) alquilenos são notavelmente etileno e propileno, preferido é etileno.

[0025] Exemplos de grupos -(C₁₋₃) alquilenos-CO-R⁸ da forma que é utilizada neste contexto, para R⁴ são etoxicarbonil-metil, 3-amino-3-oxopropil, e, além disso, (3,3-difluoroazetidil) -3-oxo-propil.

[0026] Exemplos de grupos -(C₁₋₃) alquilenos-SO₂-R⁹ da forma que é utilizada neste contexto, para R⁴ são 2-(metano-sulfonil) -etil e 2-(sulfamoyl) -etil.

[0027] Exemplos de grupos -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷ da forma que são utilizados neste contexto, para R⁴ são 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 2-(butilmetilamino) -etil, 3-dimetilamino-propil, e 2-[(*terc.*-butoxicarbonil) -amino]-etil. Além disso, outros exemplos são compreendidos por 2-[(*terc.*-butoxicarbonil) -metilamino]-etil, 2-[(*terc.*-butoxicarbonil) -etilamino]-etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-(alil-metilamino) -etil, 2-(metil-prop-2-yl-amino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-metanosulfonilamino-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil, 2-[metil-(tetrahydrofuran-3-yl) -amino]-etil, 2-[etil-(3-metil-

oxetan-3-il-metil) -amino]-etil. Preferidos são 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, e 2-etilamino-etil; especialmente 2-dimetilamino-etil.

[0028] O termo "alcoxi", usado isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila-O- em que o grupo alquila é tal como definido anteriormente. O termo " (C_{x-y}) alcoxi" (sendo cada um de x e y um inteiro) refere-se a um grupo alcoxi tal como se definiu anteriormente que contém de x até y átomos de carbono. Por exemplo um grupo (C_{1-4}) alcoxi significa um grupo da fórmula (C_{1-4}) alquila-O- em que o termo " (C_{1-4}) alquila" tem o significado indicado anteriormente. Exemplos de grupos alcoxi são metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi e terc.-butoxi. Preferidos são etoxi e especialmente metoxi. Exemplos de grupos (C_{1-5}) alcoxi da forma usada para R^{10} são metoxi, etoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc.-butoxi, 2,2-dimetil-propoxi, e, além disso, propoxi.

[0029] O termo "alquenila", usado individualmente ou em combinação, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto normal ou ramificado que contém de dois até cinco átomos de carbono e uma ligação dupla de carbono-carbono. O termo " (C_{x-y}) alkenyl" (sendo cada um x e y compreendido por um inteiro), refere-se a um grupo alquenila tal como se definiu anteriormente que contém de x até y átomos de carbono. Por exemplo um grupo (C_2-C_5) alquenila contém desde dois até cinco átomos de carbono. Exemplos de grupos alquenila são compreendidos por vinil, prop-1-en-1-il, 2-metilprop-1-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, e especialmente alila.

[0030] O termo "alquinil", usado isoladamente ou em combinação, refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto normal ou ramificada que contém de dois até

cinco átomos de carbono e uma ligação tripla de carbono-carbono. O termo " (C_{x-y}) alquinila" (com cada um x e y sendo compreendido por um inteiro) , refere-se a um grupo alquinila tal como se definiu anteriormente, que contém de x até y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_2-C_5) alquinil contém de dois até cinco átomos de carbono. Um exemplo de um grupo alquinil é compreendido por prop-2-in-1-il.

[0031] O termo " $-(C_{3-4})$ alquenileno-", usado isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo alquenila ligado de forma bivalente tal como se definiu anteriormente que contém três ou quatro átomos de carbono. De preferência, os pontos de ligação de qualquer grupo alquenila ligado de forma bivalente estão na disposição 1,3-diil. Para o ligante L^2 , exemplos de grupos $-(C_{1-4})$ alquenileno são $^*-CH_2-CH=CH-$, e $^*-CH_2-C(CH_3)=CH-$, em que os asteriscos indicam a ligação com que o grupo L^2 está ligado ao átomo de nitrogênio da amida.

[0032] O termo "fluoroalquila" refere-se a um grupo alquila tal como se definiu anteriormente que contém de um até três átomos de carbono em que um ou mais (e possivelmente todos) os átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. O termo " (C_{x-y}) fluoroalquila" (sendo cada um de x e y compreendido por um inteiro) refere-se a um grupo fluoroalquila tal como se definiu anteriormente que contém de x até y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-3}) fluoroalquila contém de um até três átomos de carbono em que de um a sete átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. Exemplos representativos de grupos flúor alquila incluem trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil e 2,2,2-trifluoroetil. Preferidos são (C_1) grupos flúor alquila tais como trifluorometil. Exemplos de (C_{2-4}) grupos flúor alquila tais como usados

para R^5 são 2,2,2-trifluoroetil, e, além disso, 2-fluoroetil e especialmente 3-fluoropropil. Um exemplo de (C_{1-3}) fluoroalquila tal como usado para o substituinte R^{10} é 1,1-difluoroetil. Exemplos de grupos (C_{2-3}) flúor alquila opcionalmente substituídos tais como usados para R^4 são 3,3,3-trifluoro-propil e 2-hidroxi -3,3,3-trifluoro-propil.

[0033] O termo "fluoroalcoxi" refere-se a um grupo alcoxi tal como se definiu anteriormente que contém de um a três átomos de carbono em que um ou mais (e possivelmente todos) os átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. O termo " (C_{x-y}) fluoroalcoxi" (sendo cada um de x e y compreendido por um inteiro) refere-se a um grupo fluoroalcoxi tal como se definiu anteriormente que contém x até y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-3}) fluoroalcoxi contém de um até três átomos de carbono em que de um até sete átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluem trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi e 2,2,2-trifluoroetoxi. Preferidos são os grupos (C_1) fluoroalcoxi tais como trifluorometoxi e difluorometoxi.

[0034] O termo "ciano" refere-se a um grupo -CN.

[0035] O termo "cicloalquila", usado isoladamente ou em combinação, refere-se a um anel de hidrocarbonetos monocíclicos saturados que contém de três até seis átomos de carbono. O termo " (C_{x-y}) cicloalquila" (sendo cada um de x e y compreendido por um inteiro) , refere-se a um cicloalquilum grupo tal como se definiu anteriormente que contém de x até y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{3-6}) cicloalquila contém desde três até seis átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila

são compreendidos por ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, e cicloeptil. Preferidos são ciclopropil, ciclopentil e cicloexil; especialmente ciclopropil. Exemplos de grupos (C₃₋₆) cicloalquila da forma que é utilizado neste contexto para o grupo **R**⁵ são ciclobutil e ciclopentil; especialmente ciclobutil. No caso em que o grupo (C₃₋₆) cicloalquila da forma que é utilizado neste contexto, para o grupo **R**⁴ é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi ou hidroxila, um exemplo é 4-hidroxil - cicloexil.

[0036] O termo "(C_{x-y}) cicloalquila-(C_{x-y}) alquila" refere-se a um grupo (C_{x-y}) cicloalquila tal como se definiu anteriormente, que é ligado através de um grupo (C_{x-y}) alquileno tal como se definiu anteriormente ao restante da molécula. Um exemplo particular desses grupos é compreendido por ciclopropil-metil. Exemplos de grupos (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila da forma que são utilizados neste contexto para o grupo **R**⁵ são ciclopropil-metil e cicloexil-metil; preferido é ciclopropil-metil. Um exemplo de grupos (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila da forma que são utilizados neste contexto, para o grupo **R**¹⁰ é cicloexil-metil. Um exemplo de grupos (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila da forma que são utilizados neste contexto, para o grupo **R**⁴ é compreendido por ciclopropil-metil. No caso em que o cicloalquila de um grupo (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, da forma que é usado para o grupo **R**⁴ é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi ou hidroxila, exemplos são (2-(ethoxycarbonil) ciclopropil) metil e, especialmente (1-hidroxil -ciclopentil) -metil.

[0037] O termo "cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel", usado isoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo cicloalquila tal como se definiu anteriormente. Além

disso, um átomo de carbono de anel do dito cicloalquila pode ser substituídos por um átomo de oxigênio. Exemplos de tais grupos são especialmente grupos cicloalquila tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, e cicloeptil; bem como oxigênio que contém grupos tais como oxetanil, tetraidrofuranil, e tetraidro-2H-piranil. Da forma que é usado for o substituinte R^5 (ou seja, o dito cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel é vinculado a um átomo de nitrogênio) um átomo de oxigênio do anel, se presente, é de preferência separado do dito átomo de nitrogênio por meio de pelo menos dois átomos de carbono do anel. Exemplos de tais grupos da forma que é usado para o substituinte R^5 são compreendidos especialmente por grupos cicloalquila tais como ciclobutil e ciclopentil; da mesma forma que oxetan-3-il, e tetraidrofuran-3-il. Preferred is ciclobutil. Exemplos of optionally substituído cicloalquila optionally que contém um átomo de oxigênio de anel da forma que é usado para o grupo R^{10} são ciclopropil, ciclobutil, 2-fluorociclopropil, 2,2-difluorociclopropil, 1-trifluorometil-ciclopropil, e tetraidrofuran-3-il. Preferidos são 2-fluorociclopropil, e 2,2-difluorociclopropil.

[0038] Exemplos de grupos (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila opcionalmente substituídos que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel da forma que é usado para o substituinte R^5 são ciclopropil-metil, ciclobutilmetil, cicloexil-metil, 1-ciclopropil-etil, e (3-metil-oxetan-3-il) -metil; notavelmente grupos (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila não substituído tais como definidos anteriormente neste contexto, tais como especialmente ciclopropil-metil, e ciclobutilmetil.

[0039] O termo "heterociclí", usado isoladamente ou em combinação e se não estiver

explicitamente definido de uma forma mais estreita, refere-se a um anel de hidrocarbonetos monocíclicos saturados que contém um ou dois (especialmente um) heteroátomos de anel selecionado independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre (especialmente um ou dois átomos de nitrogênios, ou um átomo de nitrogênio e um átomo de oxigênio, ou um átomo de enxofre). O termo "(C_{x-y}) heterociclil" refere-se a um tal grupo heterociclil que contém de x até y átomos de anel. Os grupos heterociclil são não substituídos ou substituídos tal como definido explicitamente. Exemplos de grupos heterociclil da forma que é usada para o grupo **R**⁴ são compreendidos por pirrolidin-3-il, 1-il, e 1,1-dimetil-pirrolidin-3-il, 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, tetrahydro-piran-4-ioxo-tetrahidrotiofen-3-il, e, além disso, 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-piperidin-4-il. Preferidos são 1-metil-pirrolidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-4-il, e especialmente pirrolidin-3-il.

[0040] O termo "(C_{x-y}) heterociclil-(C_{x-y}) alquila" refere-se a um grupo (C_{x-y}) heterociclil tal como se definiu anteriormente, que é ligado através de um grupo (C_{x-y}) alquilenos tal como se definiu anteriormente ao restante da molécula. Para os grupos (C₄₋₆) heterociclil-(C₁₋₃) alquila da forma que é usado para **R**⁴ exemplos de grupos -(C₁₋₃) alquilenos são especialmente metileno, e etileno. Exemplos de grupos heterociclil com particularidade desses grupos (C₄₋₆) heterociclil-(C₁₋₃) alquila da forma que são usados para o grupo **R**⁴ são pirrolidin-1-il, 1-metil-pirrolidin-2-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, 2-oxo-pirrolidin-1-il, 1-(*terc.*-butoxicarbonil)-pirrolidin-3-il, 3-(*terc.*-butoxicarbonil)-

-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il, 2-oxo-imidazolidin-1-il, piperidin-1-il, 1-metil-piperidin-2-il, 1-metil-piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-4-il, morfolin-4-il, e, além disso 3-metil-oxetan-3-il, pirrolidin-3-il, [1,4]dioxan-2-il, piperazin-1-il, azepan-1-il, 3,3-difluoroazetidín-1-il, 3,3-difluoropirrolidin-1-il, 3,3-difluoropiperdin-1-il, 4,4-difluoropiperdin-1-il, e 1-(*terc.*-butoxicarbonil) -piperazin-4-il. Exemplos particulares dos grupos (C_{4-6}) heterociclílicos (C_{1-3}) alquila da forma que é usado para R^4 são compreendidos por 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, e (3-(*terc.*-butoxicarbonil) -2,2-dimetil-oxazolidin-4-il) -metil, e, além disso, 3-metil-oxetan-3-il-metil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperdin-1-il) -etil, 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil, (1-(*terc.*-butoxicarbonil) -pirrolidin-3-il) -metil, 2-(1-(*terc.*-butoxicarbonil) -piperazin-4-il) -etil. Preferidos são 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, e 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil; especialmente 2-(pirrolidin-1-il) -etil.

[0041] O termo "arila", usado isoladamente ou em combinação, significa fenil ou naftila, especialmente fenil. Os grupos aril mencionados anteriormente são não substituídos ou substituídos tal como definido explicitamente.

[0042] Exemplos do substituinte Ar^1 representando fenil são especialmente aqueles que são não substituídos ou mono-, ou di-substituídos, em que os

substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano. De acordo com uma subconcretização, os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; e halogênio. Exemplos particulares são fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, e, além disso, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, e 4-trifluorometoxi-fenil. Preferidos são 2-cloro-fenil, 2-trifluorometil-fenil, e 2-bromo-fenil.

[0043] O termo "aril-(C_{x-y}) alquila-" refere-se a um grupo aril tal como se definiu anteriormente; no caso particular de um grupo "fenil-(C_{x-y}) alquila-" ele refere-se a um grupo fenil, que é ligado ao restante da molécula através de um grupo (C_{x-y}) alquileno tal como se definiu anteriormente (especialmente através de um grupo metileno ou etileno) . O grupo aril / fenil com particularidade de aril / fenil-(C_{x-y}) alquila- é não substituído ou substituído tal como definido explicitamente. Exemplos de grupos fenil -(C₀₋₃) alquila-da forma que é usado para o substituinte **R⁵** são compreendidos por benzil, e fenil -etil. Exemplos de grupos fenil-(C₁₋₃) alquila da forma que é usado para o substituinte **R⁴** são compreendidos por benzil, 2-trifluorometil-benzil, e 2-(4-fluoro-fenil) -etil.

[0044] O termo "heteroarila", usado isoladamente ou em combinação, significa um anel aromático monocíclico ou bicíclico de 5- até 10-elementos que contém de um até um máximo de quatro heteroátomos, cada um selecionado independentemente a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de tais grupos heteroarila são compreendidos por furanil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiofenil, tiazolil, isotiazolil, tiadiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, piridinil, pirimidinil, piridazinil, pirazinil, indolil, isoindolil, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotiofenil, indazolil, benzimidazolil, benzoxazolil, benzisoxazolil, benzotiazolil, benzoisotiazolil, benzotriazolil, benzoxadiazolil, benzotiadiazolil, quinolinil, isoquinolinil, naftiridinil, cinolinil, quinazolinil, quinoxalinil, ftalazinil, pirrolopiridinil, pirazolopiridinil, pirazolopirimidinil, pirrolopirazinil, imidazopiridinil, imidazopiridazinil, e imidazotiazolil. Os grupos heteroarila mencionados anteriormente são não substituídos ou substituídos tal como se encontra definido explicitamente. No caso em que **Ar¹** representa "5- ou o heteroaril de 6 elementos", o termo significa os grupos de 5 ou 6 elementos mencionado anteriormente. Notavelmente, o termo refere-se a um heteroaril de 5 elementos que contém pelo menos um átomo de nitrogênio e optionalmente um heteroátomo mais selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio ou enxofre; tais como especialmente pirazolil, imidazolil, ou tiazolil; ou ao heteroaril de 6 elementos que contém um de dois átomo de nitrogênios; tais como pirimidinil, pirazinil, ou piridinil; especialmente piridinil. Para o substituinte **Ar¹**, esse grupo de 5- ou o heteroaril de 6 elementos é não substituído ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados

independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano. De acordo com uma sub-concretização, os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; e halogênio; especialmente (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₃) fluoroalquila; e halogênio. Exemplos são compreendidos por 1-metil-imidazol-2-il, 1-etil-1H-pirazol-3-il, 4-metil-tiazol-2-il, piridin-2-il, 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, e, além disso, tiazol-2-il, isoxazol-5-il, 5-metil-isoxazol-3-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoro-piridin-2-il, 5-fluoro-piridin-2-il, 3-cloro-piridin-5-il, 5-cloro-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-4-il, 3-metil-piridin-2-il, 5-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il, 2-dimetilamino-pirimidin-5-il, 5-(4-fluorofenil-amino) -piridin-2-il; preferidos são 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il.

[0045] O termo "heteroaril-(C_{x-y}) alquila-" refere-se a um grupo heteroarila tal como se definiu anteriormente que é ligado ao restante da molécula através de um grupo (C_{x-y}) alquileno tal como se definiu anteriormente (especialmente através de um grupo metileno ou etileno) . O grupo heteroarila com particularidade de heteroarila -(C_{x-y}) alquila- é não substituído ou substituído tal como se encontra definido explicitamente. Especialmente ele é não substituído ou mono-substituído por (C₁₋₄) alquila. Exemplos de grupos heteroarila -(C₁₋₃) alquila- da forma que é usado para o substituinte **R⁴** são compreendidos por (1-metil-imidazol-2-il) -metil, 1-(1-

etil-1H-pirazol-3-il) -etan-1-il, (4-metil-thiazol-2-il) -metil, (piridin-2-il) -metil e, além disso, isoxazol-5-ilmetil. Exemplos de grupos heteroaril-(C₀₋₃) alquila da forma que é usado para o substituinte **R**⁵ são compreendidos por furan-2-il-metil e especialmente os grupos heteroaril-(C₀) alquila- tiazolil, piridinil, pirimidinil; em particular 5-trifluorometil-tiazol-2-il, piridin-2-il, e pirimidin-2-il.

[0046] Outras concretizações da invenção são apresentadas mais adiante neste contexto:

[0047] 2) Uma segunda concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1) , em que

- **X** representa **NR**⁵, e **Y** representa **CHR**^Y em que **R**^Y representa hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ; e

- **R**^{3a} e **R**^{3b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de **R**^{2a}, **R**^{2b}, **R**^{3a} e **R**^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de **R**^{2a}, **R**^{2b}, **R**^{3a} e **R**^{3b} representam hidrogênio; ou

- **X** representa **CHR**^X em que **R**^X representa hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) , e **Y** representa **NR**⁵; e

- **R**^{2a} e **R**^{2b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

➤ dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} represent hidrogênio; ou

- X representa NR^5 , Y representa $-C(O) -$; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} all represent hidrogênio; ou
- X representa $-C(O) -$, Y representa NR^5 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos representam hidrogênio;

em que na primeira sub-concretização X representa NR^5 , e em uma segunda sub-concretização Y representa NR^5 , em que R^X , R^Y , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} são tais como definidos anteriormente.

[0048] 3) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1) , em que

- X representa NR^5 e:

➤ Y representa CH_2 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio; ou

➤ Y representa CHR^Y em que R^Y representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio; ou

➤ Y representa CH_2 ; R^{2a} e R^{2b} os dois representam (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; e R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; ou

➤ Y representa CH_2 ; R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; um de R^{3a} e R^{3b} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) , e o restante de R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio;

- ou **Y** representa NR^5 e:

➤ **X** representa CH_2 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio; ou

➤ **X** representa CHR^x em que R^x representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio; ou

➤ **X** representa CH_2 ; R^{3a} e R^{3b} os dois representam (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; e R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; ou

➤ **X** representa CH_2 ; R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; um de R^{2a} e R^{2b} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) , e o restante de R^{2a} e R^{2b} representa hidrogênio;

em que na primeira sub-concretização **X** representa NR^5 , e em uma segunda sub-concretização **Y** representa NR^5 , em que R^x , R^y , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} são tais como definidos anteriormente.

[0049] 4) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1) , em que

- **X** representa NR^5 e

➤ **Y** representa CH_2 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} represent hidrogênio; ou

➤ **Y** representa CH_2 ; R^{2a} e R^{2b} os dois representam (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; e R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; ou

➤ **Y** representa CH_2 ; R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; um de R^{3a} e R^{3b} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) , e o restante de R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio;

- ou **Y** representa NR^5 e:

➤ **X** representa CH_2 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio;

em que na primeira sub-concretização **X** representa NR^5 , e em uma segunda sub-concretização **Y** representa NR^5 , em que R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} são tais como definidos anteriormente.

[0050]

5) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 4) , em que R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila; [em particular metil, etil, propil, isopropil, isobutil, 1-metil-propil, 1,2-dimetil-propil, 2,2-dimetil-propil, 3,3-dimetil-butil];

- (C_{1-4}) alquila mono-substituído por (C_{1-3}) alcoxi, ciano, vinil; etinil, ou (C_{1-3}) alcoxi-carbonil; [em particular alil, prop -2-inil, cianometil, 2-metoxi-etil, 2-metoxi-1-metil-etil, metoxicarbonil-metil, etoxicarbonil-metil];

- $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ em que R^{10} representa (C_{1-5}) alquila; (C_{1-5}) alcoxi; fenil; fenil-oxi-; fenil- (C_{1-3}) alquila-; fenil- (C_{1-3}) alquila-oxi-; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-4}) alquenoxi; (C_{3-4}) alquinox; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-3}) alcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila optionally que contém um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são flúor ou (C_1) fluoroalquila; heteroaril de 5 elementos não

substituído (especialmente furanil) ; ou $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila ou (C_{3-6}) cicloalquila, ou R^{10a} e R^{10b} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 5- até 7- elementos; [em particular esse $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ é compreendido por metil-carbonil, etil-carbonil, propil-carbonil, isopropil-carbonil, isobutil-carbonil, *terc.*-butil-carbonil, (2,2-dimetil-propil) -carbonil, metoximetil-carbonil, ciclopropil-carbonil, ciclobutil-carbonil, (2-fluorociclopropil) -carbonil, (ciclohexil-metil) -carbonil, (2,2-difluorociclopropil) -carbonil, (1-trifluorometil-ciclopropil) -carbonil, (tetrahydrofuran-3-il) -carbonil, (1,1-difluoroetil) -carbonil, carbamoil, metilcarbamoil, etilcarbamoil, isopropilcarbamoil, butil-carbamoil, *terc.*-butil-carbamoil, ciclohexil-carbamoil, dimetilcarbamoil, (pirrolidin-1-il) -carbonil, metoxicarbonil, ethoxycarbonil, propoxycarbonil, isopropoxycarbonil, isobutoxycarbonil, *terc.*-butoxycarbonil, (2,2-dimetil-propoxi) -carbonil, allyloxi-carbonil, prop-2-iniloxycarbonil, (2-fluoro-ethoxi) -carbonil, (2-metoxi-etoxi) -carbonil, furan-2-il-carbonil, benzoil, fenoxi-carbonil, benzil-carbonil, benziloxi-carbonil];

- $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ em que R^{11} representa (C_{1-5}) alquila ou fenil; [em particular esse $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ é compreendido por metilsulfonil, etilsulfonil, fenilsulfonil];

- (C_{2-4}) fluororoalquila; [em particular 2-fluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3-fluoropropil];

- (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel; [em particular

ciclobutil, oxetan-3-il, ciclopentil, tetraidrofuran-3-il];

- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, em que o grupo (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila é opcionalmente substituído por um substituinte de metil; [em particular esse (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila é compreendido por ciclopropil-metil, ciclobutilmetil, ciclohexil-metil, 1-ciclopropil-etil, (3-metil-oxetan-3-il) -metil];

- fenil-(C₀₋₃) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₀₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano [em particular fenil-(C₁₋₂) alquila não substituído -; ou tiazolil, piridinil, ou pirimidinil which são independentemente não substituído ou mono-substituído por trifluorometil; especialmente benzil ou fenetil; ou 5-trifluorometil-tiazol-2-il, piridin-2-il, ou pirimidin-2-il];

[0051] 6) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 4) , em que **R⁵** representa

- (C₁₋₆) alquila; [em particular metil, etil, propil, isopropil, isobutil, 1-metil-propil,

1,2-dimetil-propil, 2,2-dimetil-propil, 3,3-dimetil-butyl; especialmente etil, propil, ou isobutil];

- (C₁₋₄) alquila mono-substituído por (C₁₋₃) alcoxi; [em particular 2-metoxi-etil];

- -CO-R¹⁰ em que R¹⁰ representa (C₁₋₅) alquila; (C₁₋₅) alcoxi; fenil; fenil-oxi-; fenil-(C₁₋₃) alquila-; fenil-(C₁₋₃) alquila-oxi-; (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila; (C₃₋₄) alquenoxi; (C₃₋₄) alquinox; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; (C₁₋₃) alcoxi-(C₂₋₃) alcoxi; (C₁₋₃) alcoxi-(C₁₋₃) alquila; (C₃₋₆) cicloalquila optionally que contém um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são flúor ou (C₁) fluoroalquila; ou -NR^{10a}R^{10b} em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄) alquila ou (C₃₋₆) cicloalquil, ou R^{10a} e R^{10b} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 5- até 7-elementos; [em particular esse -CO-R¹⁰ é compreendido por metil-carbonil, etil-carbonil, propil-carbonil, isopropil-carbonil, isobutil-carbonil, terc.-butil-carbonil, (2,2-dimetil-propil) -carbonil, metoximetil-carbonil, ciclopropil-carbonil, ciclobutil-carbonil, (2-fluorociclopropil) -carbonil, (ciclohexil-metil) -carbonil, (2,2-difluorociclopropil) -carbonil, (1-trifluorometil-ciclopropil) -carbonil, (tetrahidrofuran-3-il) -carbonil (1,1-difluoroetil) -carbonil, carbamoil, metilcarbamoil, etilcarbamoil, isopropilcarbamoil, butil-carbamoil, terc.-butil-carbamoil, ciclohexil-carbamoil, dimetilcarbamoil, (pirrolidin-1-il) -carbonil, metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil, isopropoxycarbonil,

isobutoxicarbonil, *terc.*-butoxicarbonil, (2,2-dimetil-propoxi) -carbonil, allyloxi-carbonil, prop-2-iniloxicarbonil, (2-fluoro-etoxi) -carbonil, (2-metoxi-etoxi) -carbonil, furan-2-il-carbonil, benzoil, fenoxi-carbonil, benzil-carbonil, benziloxi-carbonil];

- $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ em que R^{11} representa (C_{1-5}) alquila ou fenil; [em particular esse $-\text{SO}_2-\text{R}^{11}$ é compreendido por metilsulfonil, etilsulfonil, fenilsulfonil];

- (C_{2-4}) fluroroalquila; [em particular 2-fluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3-fluoropropil];

- (C_{3-6}) cicloalquila optionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel; [em particular ciclobutil, oxetan-3-il, ciclopentil, tetraidrofuran-3-il];

- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo (C_{3-6}) cicloalquila optionalmente contém um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila é optionalmente substituído por um substituinte de metil; [em particular esse (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila é compreendido por ciclopropil-metil, ciclobutilmetil, ciclohexil-metil, 1-ciclopropil-etil, (3-metil-oxetan-3-il) -metil];

- fenil- (C_{1-3}) alquila-, em que o fenil é não substituído [em particular benzil ou fenetil]; or

- 5- ou o heteroaril de 6 elementos (especialmente tiazolil, piridinil, pirimidinil) em que o 5- ou o heteroaril de 6 elementos é não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3})

fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi), e ciano [em particular tiazolil, piridinil, ou pirimidinil que são independentemente não substituídos ou mono-substituídos por trifluorometil; especialmente 5-trifluorometil-tiazol-2-il, piridin-2-il, ou pirimidin-2-il].

[0052] 7) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 4) , em que **R⁵** representa

- (C₁₋₆) alquila; [em particular metil, etil, propil, isopropil, isobutil, 1-metil-propil, 1,2-dimetil-propil, 2,2-dimetil-propil, 3,3-dimetil-butil; especialmente etil, propil, ou isobutil];
- (C₁₋₄) alquila mono-substituído por (C₁₋₃) alcoxi [em particular 2-metoxi-etil];
- -CO-**R¹⁰** em que **R¹⁰** representa (C₁₋₅) alquila; (C₁₋₃) alcoxi-(C₁₋₃) alquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é não substituído, ou mono- ou di-substituído por flúor; [em particular esse CO-**R¹⁰** é compreendido por metil-carbonil, etil-carbonil, propil-carbonil, isopropil-carbonil, isobutil-carbonil, terc.-butil-carbonil, (2,2-dimetil-propil) -carbonil, metoximetil-carbonil, ciclopropil-carbonil, ciclobutil-carbonil, (2-fluorociclopropil) -carbonil, (2,2-difluorociclopropil) -carbonil, (tetrahidrofuran-3-il) -carbonil, (1,1-difluoroetil) -carbonil; especialmente metil-carbonil, etil-carbonil, metoximetil-carbonil,

(2-fluorociclopropil) -carbonil, ou (2,2-difluorociclopropil) -carbonil];

- (C₂₋₄) fluroroalquila; [em particular 2-fluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3-fluoropropil; especialmente 3-fluoropropil];

- (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel; [em particular ciclobutil, oxetan-3-il, ciclopentil, tetrahidrofuran-3-il; especialmente ciclobutil]; ou

- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila [em particular ciclopropil-metil, ciclobutilmetil, ciclohexil-metil, 1-ciclopropil-etil; especialmente ciclopropil-metil, ou ciclobutilmetil].

[0053] 8) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 7) , em que (**R**¹)_n representa um substituinte opcionalmente (ou seja, n representa o inteiro 0, ou 1) selecionado independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano; (especialmente (**R**¹)_n está ausente, ou it representa um metil, metoxi halogênio, ou substituinte de trifluorometil; de preferência (**R**¹)_n está ausente) .

[0054] 9) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 8) , em que **L**¹ representa um grupo ligante de dois elementos selecionado a partir de -NH-CH₂-, -N**R**^{16a}-CH₂-* em que **R**^{16a} representa (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) , -O-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, e -CH=C(CH₃) -*; em que o

asterisco indica a ligação com a qual o grupo L^1 é ligado ao grupo carbonil.

[0055] 10) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 8) , em que L^1 representa um grupo ligante de dois elementos selecionado a partir de $-NH-CH_2-^*$, $-O-CH_2-^*$, $-CH_2CH_2-$, e $-CH=CH-$ (notavelmente L^1 representa $-NH-CH_2-^*$ ou $-CH_2CH_2-$) ; em que o asterisco indica a ligação com a qual o grupo L^1 é ligado ao grupo carbonil.

[0056] 11) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 8) , em que L^1 representa $-NH-CH_2-^*$ ou $-CH_2CH_2-$; em que o asterisco indica a ligação com a qual o grupo L^1 é ligado ao grupo carbonil.

[0057] 12) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 11) , em que L^2 representa um grupo de ligação selecionado a partir de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $^*-CH_2-CH=CH-$, e $^*-CH_2-C(CH_3)=CH-$, em que o asterisco indica a ligação com a qual o grupo L^2 é ligado ao átomo de nitrogênio amida.

[0058] 13) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 11) , em que L^2 representa $-(C_{1-3})$ alquilenos (de forma notável um grupo de ligação selecionado a partir de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-$; especialmente $-CH_2-$).

[0059] 14) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 11) , em que L^2 representa $-CH_2-$.

[0060] 15) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 14) , em que Ar^1 representa fenil, ou 5- ou o

heteroaril de 6 elementos (especialmente piridinil) ; em que o dito fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ; (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) ; (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) ; (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) ; halogênio; ciano; ou NR^{18a}R^{18b} em que R^{18a} e R^{18b} representam independentemente (C₁₋₃) alquila (especialmente NR^{18a}R^{18b} representa dimetilamino) ; [em particular Ar¹ representa fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, 4-trifluorometoxi-fenil; ou Ar¹ representa 1-metil-imidazol-2-il, 1-etil-1H-pirazol-3-il, 4-metil-tiazol-2-il, piridin-2-il, 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, thiazol-2-il, isoxazol-5-il, 5-metil-isoxazol-3-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoro-piridin-2-il, 5-fluoro-piridin-2-il, 3-cloro-piridin-5-il, 5-cloro-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-4-il, 3-metil-piridin-2-il, 5-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il, 2-dimetilamino-pirimidin-5-il, 5-(4-fluorofenil-amino) -piridin-2-il].

[0061] 16) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 14) , em que **Ar¹** representa

- fenil que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano (especialmente mono-substituído por metil; metoxi; trifluorometil, trifluorometoxi; ou halogênio) ; [em particular esse **Ar¹** representa fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, 4-trifluorometoxi-fenil; especialmente 2-cloro-fenil, 2-bromo-fenil, 2-trifluorometil-fenil]; ou

- o heteroaril de 6 elementos (em particular piridinil); que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano (especialmente mono-substituído por metil, trifluorometil ou halogênio) ; [em particular esse **Ar¹** representa piridin-2-il, 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, pirimidin-2-il,

pirimidin-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoro-piridin-2-il, 5-fluoro-piridin-2-il, 3-cloro-piridin-5-il, 5-cloro-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-4-il, 3-metil-piridin-2-il, 5-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il, 2-dimetilamino-pirimidin-5-il, 5-(4-fluorofenil-amino) -piridin-2-il; especialmente 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il]; ou

- heteroarila de 5-elementos (em particular imidazolil, pirazolil, tiazolil ou isoxazolil) ; que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano (especialmente mono-substituído por (C₁₋₂) alquil) ; [em particular esse **Ar**¹ representa 1-metil-imidazol-2-il, 1-etil-1H-pirazol-3-il, 4-metil-tiazol-2-il, tiazol-2-il, isoxazol-5-il, 5-metil-isoxazol-3-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il].

[0062] 17) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 15) , em que **Ar**¹ representa

- fenil que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano (especialmente mono-substituído por metil; metoxi; trifluorometil, trifluorometoxi; ou halogênio) ; [em particular esse **Ar**¹ representa fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil,

4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, 4-trifluorometoxi-fenil; especialmente 2-cloro-fenil, 2-bromo-fenil, 2-trifluorometil-fenil]; ou

- o heteroaril de 6 elementos (em particular piridinil) ; que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano (especialmente mono-substituído por metil, trifluorometil ou halogênio) ; [em particular esse Ar¹ representa piridin-2-il, 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoro-piridin-2-il, 5-fluoro-piridin-2-il, 3-cloro-piridin-5-il, 5-cloro-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-4-il, 3-metil-piridin-2-il, 5-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il, 2-dimetilamino-pirimidin-5-il, 5-(4-fluorofenil-amino) -piridin-2-il; especialmente 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il].

[0063] 18) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 17) , em que R^4 representa

- (C_{2-5}) alquila que é mono-substituído por (C_{1-4}) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidroxí; ou disubstituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-3}) alcoxi ou hidroxí (especialmente mono-substituído por hidroxí; ou disubstituído em que os substituintes são independentemente metoxi ou hidroxí) ; [em particular esse (C_{2-5}) alquila substituído é 2-metoxi-etil, 2-hidroxí-etil, 2-hidroxí-propil, 2-hidroxí-2-metil-propil, 3-hidroxí-3-metil-butil, 2-metoxi-etil, 2-hidroxí-3-metoxi-propil];

- $-(C_{2-4})$ alquilenó- NR^6R^7 , em que R^6 e R^7 representam independentemente hidrogênio; (C_{1-4}) alquila; (C_{2-3}) fluoroalquila; (C_{3-6}) cicloalquila; ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; [em particular esse $-(C_{2-4})$ alquilenó- NR^6R^7 é compreendido por 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil];

- (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente mono-substituído por hidroxil; [em particular ciclopropil, ou 4-hidroxil-ciclohexil];

- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi ou hidroxil; [em particular ciclopropil-metil, (1-hidroxil-ciclopentil) -metil, (2-(etoxicarbonil) -ciclopropil) -metil]; ou

- (C₄₋₇) heterociclil ou (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquil, em que nos grupos expostos anteriormente o (C₄₋₇) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio e oxigênio; em que nos grupos retro o dito (C₄₋₇) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

- um oxo substituinte ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso de o segundo nitrogênio do anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

- dois substituintes de metil ligados a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo -C(CH₃)₂-N- group) ; e / ou

➤ (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de valência livre; e / ou

➤ dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel; e / ou

➤ no caso de um grupo (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila, metil ligado a um átomo de carbono de anel que é ligado ao grupo de ligação de (C₁₋₃) alquila;

[em particular esse (C₄₋₇) heterociclil é compreendido por pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, tetrahidropiran-4-il, ; e esse (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila is 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morpholin-4-il) -etil, 3-metil-oxetan-3-il-metil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperdin-1-il) -etil, 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil].

[0064] 19) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) até 17) , em que **R⁴** representa

• (C₂₋₅) alquila que é mono-substituído por hidroxil; ou di-substituído em que os substituintes são independentemente metoxil ou hidroxil; [em particular such substituído (C₂₋₅) alquila is 2-metoxil-

etil, 2-hidroxi-etil, 2-hidroxi-propil, 2-hidroxi-2-metil-propil, 3-hidroxi-3-metil-butil, 2-metoxi-etil, 2-hidroxi-3-metoxi-propil];

- $-(C_{2-4})$ alquilenos- NR^6R^7 , em que R^6 representa hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) ; e R^7 representa (C_{1-4}) alquila; (C_{2-3}) fluoroalquila; (C_{3-6}) cicloalquila; ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; [em particular such $-(C_{2-4})$ alquilenos- NR^6R^7 é compreendido por 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil];

- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por hidróxi; [em particular ciclopropil-metil, ou (1-hidróxi-ciclopentil) -metil];

- (C_{4-7}) heterociclil ou (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquil, em que nos grupos acima o (C_{4-7}) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio e oxigênio; em que nos grupos retro o dito (C_{4-7}) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, ou di-substituído em que os

substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ Um substituinte oxo ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (deste modo formando em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso de um segundo nitrogênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

➤ (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; or

➤ Dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel;

[em particular esse (C₄₋₇) heterociclil é compreendido por pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, tetrahidro-piran-4-il; e such (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila is 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morpholin-4-il) -etil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperdin-1-il) -etil, 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil].

[0065] 20) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) até 17) , em que R^4 representa

- (C_{2-5}) alquila que é mono-substituído por hidróxi (em particular 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-hidróxi-propil, 2-hidróxi-2-metil-propil, 3-hidróxi-3-metil-butil, 2-metoxi-etil, especialmente 2-hidróxi-2-metil-propil];
- (C_{2-5}) alquila que é di-substituído em que os substituintes são independentemente metoxi ou hidróxi; [em particular 2-hidróxi-3-metoxi-propil];
- $-(C_{2-4})$ alquilenos- NR^6R^7 , em que R^6 representa hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila (especialmente metil); e R^7 representa (C_{1-4}) alquila; (C_{2-3}) fluoroalquila; (C_{3-6}) cicloalquila; ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; [em particular esse $-(C_{2-4})$ alquilenos- NR^6R^7 is 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil; especialmente 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, ou 2-etilamino-etil];
- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo cicloalquila é mono-substituído por hidróxi; [em particular (1-hidróxi-ciclopentil) -metil];

- (C₄₋₇) heterociclil em que o (C₄₋₇) heterociclil contém um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio ou oxigênio; em que nos grupos retro o dito said (C₄₋₇) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-substituído por (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; [em particular pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, ou tetrahydro-piran-4-il; especialmente pirrolidin-3-il];

- (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquil, em que o (C₄₋₇) heterociclil contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio e oxigênio; em que nos grupos retro o dito (C₄₋₇) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, ou di-substituído em que os substituintes são selecionados a partir de:

- (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; ou

- dois fluoro substituintes ligado a um átomo de carbono de anel;

[em particular 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(morpholin-4-il) -etil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperdin-1-il) -etil, ou 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil; especialmente 2-

(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morpholin-4-il) -etil, pirrolidin-3-il-metil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil].

[0066] 21) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma de concretizações 1) to 17) , em que R^4 representa

- 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-hidróxi-propil, 2-hidróxi-2-metil-propil, 3-hidróxi-3-metil-butil, ou 2-metoxi-etil (especialmente 2-hidróxi-2-metil-propil) ;

- 2-hidróxi-3-metoxi-propil;

- $-(C_{2-4})$ alquileno- NR^6R^7 selecionado a partir de 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, e 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil; especialmente 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, ou 2-etilamino-etil;

- (1-hidróxi-ciclopentil) -etil;

- (C_{4-7}) heterociclil selecionado a partir de pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-

il, 1-metil-piperidin-4-il, e tetrahydro-piran-4-il; especialmente pirrolidin-3-il;

- (C₄₋₇) heterociclíil-(C₁₋₃) alquila selecionado a partir de 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperdín-1-il) -etil, e 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il) -etil; especialmente 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, pirrolidin-3-il-metil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, ou 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il) -etil.

[0067] 22) Deste modo, a invenção, refere-se aos compostos da fórmula (I) tais como definidos na concretização 1) , ou aos compostos que são ainda limitados pelas características de qualquer uns das concretizações 2) até 21), sob a consideração de suas respectivas dependências; aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis; e ao uso de tais compostos na forma de medicamentos especialmente no tratamento de distúrbios relacionados com uma disfunção do receptor de CXCR7 ou seus ligantes descritos adiante. Para evitar qualquer dúvida, especialmente as seguintes concretizações relativas aos compostos da fórmula (I) são deste modo possíveis e pretendidas e com isto expostas especificamente na forma individualizada:

1, 3+1, 4+1, 5+1, 5+3+1, 5+4+1, 6+1, 6+3+1,
6+4+1, 7+1, 7+3+1, 7+4+1, 8+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1,
8+5+3+1, 8+5+4+1, 8+6+1, 8+6+3+1, 8+6+4+1, 8+7+1, 8+7+3+1,
8+7+4+1, 10+1, 10+3+1, 10+4+1, 10+5+1, 10+5+3+1, 10+5+4+1,
10+6+1, 10+6+3+1, 10+6+4+1, 10+7+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1,
10+8+1, 10+8+3+1, 10+8+4+1, 10+8+5+1, 10+8+5+3+1,
10+8+5+4+1, 10+8+6+1, 10+8+6+3+1, 10+8+6+4+1, 10+8+7+1,
10+8+7+3+1, 10+8+7+4+1, 13+1, 13+3+1, 13+4+1, 13+5+1,
13+5+3+1, 13+5+4+1, 13+6+1, 13+6+3+1, 13+6+4+1, 13+7+1,
13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+8+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1,
13+8+5+3+1, 13+8+5+4+1, 13+8+6+1, 13+8+6+3+1, 13+8+6+4+1,
13+8+7+1, 13+8+7+3+1, 13+8+7+4+1, 13+10+1, 13+10+3+1,
13+10+4+1, 13+10+5+1, 13+10+5+3+1, 13+10+5+4+1, 13+10+6+1,
13+10+6+3+1, 13+10+6+4+1, 13+10+7+1, 13+10+7+3+1,
13+10+7+4+1, 13+10+8+1, 13+10+8+3+1, 13+10+8+4+1,
13+10+8+5+1, 13+10+8+5+3+1, 13+10+8+5+4+1, 13+10+8+6+1,
13+10+8+6+3+1, 13+10+8+6+4+1, 13+10+8+7+1, 13+10+8+7+3+1,
13+10+8+7+4+1, 17+1, 17+3+1, 17+4+1, 17+5+1, 17+5+3+1,
17+5+4+1, 17+6+1, 17+6+3+1, 17+6+4+1, 17+7+1, 17+7+3+1,
17+7+4+1, 17+8+1, 17+8+3+1, 17+8+4+1, 17+8+5+1, 17+8+5+3+1,
17+8+5+4+1, 17+8+6+1, 17+8+6+3+1, 17+8+6+4+1, 17+8+7+1,
17+8+7+3+1, 17+8+7+4+1, 17+10+1, 17+10+3+1, 17+10+4+1,
17+10+5+1, 17+10+5+3+1, 17+10+5+4+1, 17+10+6+1,
17+10+6+3+1, 17+10+6+4+1, 17+10+7+1, 17+10+7+3+1,
17+10+7+4+1, 17+10+8+1, 17+10+8+3+1, 17+10+8+4+1,
17+10+8+5+1, 17+10+8+5+3+1, 17+10+8+5+4+1, 17+10+8+6+1,
17+10+8+6+3+1, 17+10+8+6+4+1, 17+10+8+7+1, 17+10+8+7+3+1,
17+10+8+7+4+1, 17+13+1, 17+13+3+1, 17+13+4+1, 17+13+5+1,
17+13+5+3+1, 17+13+5+4+1, 17+13+6+1, 17+13+6+3+1,
17+13+6+4+1, 17+13+7+1, 17+13+7+3+1, 17+13+7+4+1,
17+13+8+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+4+1, 17+13+8+5+1,
17+13+8+5+3+1, 17+13+8+5+4+1, 17+13+8+6+1, 17+13+8+6+3+1,
17+13+8+6+4+1, 17+13+8+7+1, 17+13+8+7+3+1, 17+13+8+7+4+1,

17+13+10+1, 17+13+10+3+1, 17+13+10+4+1, 17+13+10+5+1,
17+13+10+5+3+1, 17+13+10+5+4+1, 17+13+10+6+1,
17+13+10+6+3+1, 17+13+10+6+4+1, 17+13+10+7+1,
17+13+10+7+3+1, 17+13+10+7+4+1, 17+13+10+8+1,
17+13+10+8+3+1, 17+13+10+8+4+1, 17+13+10+8+5+1,
17+13+10+8+5+3+1, 17+13+10+8+5+4+1, 17+13+10+8+6+1,
17+13+10+8+6+3+1, 17+13+10+8+6+4+1, 17+13+10+8+7+1,
17+13+10+8+7+3+1, 17+13+10+8+7+4+1, 19+1, 19+3+1, 19+4+1,
19+5+1, 19+5+3+1, 19+5+4+1, 19+6+1, 19+6+3+1, 19+6+4+1,
19+7+1, 19+7+3+1, 19+7+4+1, 19+8+1, 19+8+3+1, 19+8+4+1,
19+8+5+1, 19+8+5+3+1, 19+8+5+4+1, 19+8+6+1, 19+8+6+3+1,
19+8+6+4+1, 19+8+7+1, 19+8+7+3+1, 19+8+7+4+1, 19+10+1,
19+10+3+1, 19+10+4+1, 19+10+5+1, 19+10+5+3+1, 19+10+5+4+1,
19+10+6+1, 19+10+6+3+1, 19+10+6+4+1, 19+10+7+1,
19+10+7+3+1, 19+10+7+4+1, 19+10+8+1, 19+10+8+3+1,
19+10+8+4+1, 19+10+8+5+1, 19+10+8+5+3+1, 19+10+8+5+4+1,
19+10+8+6+1, 19+10+8+6+3+1, 19+10+8+6+4+1, 19+10+8+7+1,
19+10+8+7+3+1, 19+10+8+7+4+1, 19+13+1, 19+13+3+1,
19+13+4+1, 19+13+5+1, 19+13+5+3+1, 19+13+5+4+1, 19+13+6+1,
19+13+6+3+1, 19+13+6+4+1, 19+13+7+1, 19+13+7+3+1,
19+13+7+4+1, 19+13+8+1, 19+13+8+3+1, 19+13+8+4+1,
19+13+8+5+1, 19+13+8+5+3+1, 19+13+8+5+4+1, 19+13+8+6+1,
19+13+8+6+3+1, 19+13+8+6+4+1, 19+13+8+7+1, 19+13+8+7+3+1,
19+13+8+7+4+1, 19+13+10+1, 19+13+10+3+1, 19+13+10+4+1,
19+13+10+5+1, 19+13+10+5+3+1, 19+13+10+5+4+1, 19+13+10+6+1,
19+13+10+6+3+1, 19+13+10+6+4+1, 19+13+10+7+1,
19+13+10+7+3+1, 19+13+10+7+4+1, 19+13+10+8+1,
19+13+10+8+3+1, 19+13+10+8+4+1, 19+13+10+8+5+1,
19+13+10+8+5+3+1, 19+13+10+8+5+4+1, 19+13+10+8+6+1,
19+13+10+8+6+3+1, 19+13+10+8+6+4+1, 19+13+10+8+7+1,
19+13+10+8+7+3+1, 19+13+10+8+7+4+1, 19+17+1, 19+17+3+1,
19+17+4+1, 19+17+5+1, 19+17+5+3+1, 19+17+5+4+1, 19+17+6+1,
19+17+6+3+1, 19+17+6+4+1, 19+17+7+1, 19+17+7+3+1,

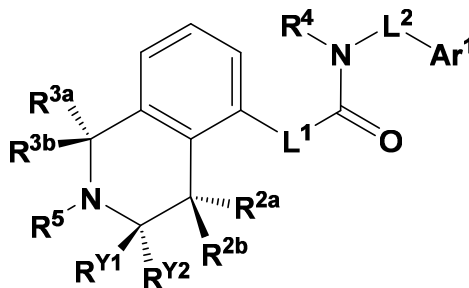
19+17+7+4+1, 19+17+8+1, 19+17+8+3+1, 19+17+8+4+1,
19+17+8+5+1, 19+17+8+5+3+1, 19+17+8+5+4+1, 19+17+8+6+1,
19+17+8+6+3+1, 19+17+8+6+4+1, 19+17+8+7+1, 19+17+8+7+3+1,
19+17+8+7+4+1, 19+17+10+1, 19+17+10+3+1, 19+17+10+4+1,
19+17+10+5+1, 19+17+10+5+3+1, 19+17+10+5+4+1, 19+17+10+6+1,
19+17+10+6+3+1, 19+17+10+6+4+1, 19+17+10+7+1,
19+17+10+7+3+1, 19+17+10+7+4+1, 19+17+10+8+1,
19+17+10+8+3+1, 19+17+10+8+4+1, 19+17+10+8+5+1,
19+17+10+8+5+3+1, 19+17+10+8+5+4+1, 19+17+10+8+6+1,
19+17+10+8+6+3+1, 19+17+10+8+6+4+1, 19+17+10+8+7+1,
19+17+10+8+7+3+1, 19+17+10+8+7+4+1, 19+17+13+1,
19+17+13+3+1, 19+17+13+4+1, 19+17+13+5+1, 19+17+13+5+3+1,
19+17+13+5+4+1, 19+17+13+6+1, 19+17+13+6+3+1,
19+17+13+6+4+1, 19+17+13+7+1, 19+17+13+7+3+1,
19+17+13+7+4+1, 19+17+13+8+1, 19+17+13+8+3+1,
19+17+13+8+4+1, 19+17+13+8+5+1, 19+17+13+8+5+3+1,
19+17+13+8+5+4+1, 19+17+13+8+6+1, 19+17+13+8+6+3+1,
19+17+13+8+6+4+1, 19+17+13+8+7+1, 19+17+13+8+7+3+1,
19+17+13+8+7+4+1, 19+17+13+10+1, 19+17+13+10+3+1,
19+17+13+10+4+1, 19+17+13+10+5+1, 19+17+13+10+5+3+1,
19+17+13+10+5+4+1, 19+17+13+10+6+1, 19+17+13+10+6+3+1,
19+17+13+10+6+4+1, 19+17+13+10+7+1, 19+17+13+10+7+3+1,
19+17+13+10+7+4+1, 19+17+13+10+8+1, 19+17+13+10+8+3+1,
19+17+13+10+8+4+1, 19+17+13+10+8+5+1, 19+17+13+10+8+5+3+1,
19+17+13+10+8+5+4+1, 19+17+13+10+8+6+1,
19+17+13+10+8+6+3+1, 19+17+13+10+8+6+4+1,
19+17+13+10+8+7+1, 19+17+13+10+8+7+3+1,
19+17+13+10+8+7+4+1, 21+1, 21+3+1, 21+4+1, 21+5+1,
21+5+3+1, 21+5+4+1, 21+6+1, 21+6+3+1, 21+6+4+1, 21+7+1,
21+7+3+1, 21+7+4+1, 21+8+1, 21+8+3+1, 21+8+4+1, 21+8+5+1,
21+8+5+3+1, 21+8+5+4+1, 21+8+6+1, 21+8+6+3+1, 21+8+6+4+1,
21+8+7+1, 21+8+7+3+1, 21+8+7+4+1, 21+10+1, 21+10+3+1,
21+10+4+1, 21+10+5+1, 21+10+5+3+1, 21+10+5+4+1, 21+10+6+1,

21+10+6+3+1, 21+10+6+4+1, 21+10+7+1, 21+10+7+3+1,
21+10+7+4+1, 21+10+8+1, 21+10+8+3+1, 21+10+8+4+1,
21+10+8+5+1, 21+10+8+5+3+1, 21+10+8+5+4+1, 21+10+8+6+1,
21+10+8+6+3+1, 21+10+8+6+4+1, 21+10+8+7+1, 21+10+8+7+3+1,
21+10+8+7+4+1, 21+13+1, 21+13+3+1, 21+13+4+1, 21+13+5+1,
21+13+5+3+1, 21+13+5+4+1, 21+13+6+1, 21+13+6+3+1,
21+13+6+4+1, 21+13+7+1, 21+13+7+3+1, 21+13+7+4+1,
21+13+8+1, 21+13+8+3+1, 21+13+8+4+1, 21+13+8+5+1,
21+13+8+5+3+1, 21+13+8+5+4+1, 21+13+8+6+1, 21+13+8+6+3+1,
21+13+8+6+4+1, 21+13+8+7+1, 21+13+8+7+3+1, 21+13+8+7+4+1,
21+13+10+1, 21+13+10+3+1, 21+13+10+4+1, 21+13+10+5+1,
21+13+10+5+3+1, 21+13+10+5+4+1, 21+13+10+6+1,
21+13+10+6+3+1, 21+13+10+6+4+1, 21+13+10+7+1,
21+13+10+7+3+1, 21+13+10+7+4+1, 21+13+10+8+1,
21+13+10+8+3+1, 21+13+10+8+4+1, 21+13+10+8+5+1,
21+13+10+8+5+3+1, 21+13+10+8+5+4+1, 21+13+10+8+6+1,
21+13+10+8+6+3+1, 21+13+10+8+6+4+1, 21+13+10+8+7+1,
21+13+10+8+7+3+1, 21+13+10+8+7+4+1, 21+17+1, 21+17+3+1,
21+17+4+1, 21+17+5+1, 21+17+5+3+1, 21+17+5+4+1, 21+17+6+1,
21+17+6+3+1, 21+17+6+4+1, 21+17+7+1, 21+17+7+3+1,
21+17+7+4+1, 21+17+8+1, 21+17+8+3+1, 21+17+8+4+1,
21+17+8+5+1, 21+17+8+5+3+1, 21+17+8+5+4+1, 21+17+8+6+1,
21+17+8+6+3+1, 21+17+8+6+4+1, 21+17+8+7+1, 21+17+8+7+3+1,
21+17+8+7+4+1, 21+17+10+1, 21+17+10+3+1, 21+17+10+4+1,
21+17+10+5+1, 21+17+10+5+3+1, 21+17+10+5+4+1, 21+17+10+6+1,
21+17+10+6+3+1, 21+17+10+6+4+1, 21+17+10+7+1,
21+17+10+7+3+1, 21+17+10+7+4+1, 21+17+10+8+1,
21+17+10+8+3+1, 21+17+10+8+4+1, 21+17+10+8+5+1,
21+17+10+8+5+3+1, 21+17+10+8+5+4+1, 21+17+10+8+6+1,
21+17+10+8+6+3+1, 21+17+10+8+6+4+1, 21+17+10+8+7+1,
21+17+10+8+7+3+1, 21+17+10+8+7+4+1, 21+17+13+1,
21+17+13+3+1, 21+17+13+4+1, 21+17+13+5+1, 21+17+13+5+3+1,
21+17+13+5+4+1, 21+17+13+6+1, 21+17+13+6+3+1,

21+17+13+6+4+1, 21+17+13+7+1, 21+17+13+7+3+1,
 21+17+13+7+4+1, 21+17+13+8+1, 21+17+13+8+3+1,
 21+17+13+8+4+1, 21+17+13+8+5+1, 21+17+13+8+5+3+1,
 21+17+13+8+5+4+1, 21+17+13+8+6+1, 21+17+13+8+6+3+1,
 21+17+13+8+6+4+1, 21+17+13+8+7+1, 21+17+13+8+7+3+1,
 21+17+13+8+7+4+1, 21+17+13+10+1, 21+17+13+10+3+1,
 21+17+13+10+4+1, 21+17+13+10+5+1, 21+17+13+10+5+3+1,
 21+17+13+10+5+4+1, 21+17+13+10+6+1, 21+17+13+10+6+3+1,
 21+17+13+10+6+4+1, 21+17+13+10+7+1, 21+17+13+10+7+3+1,
 21+17+13+10+7+4+1, 21+17+13+10+8+1, 21+17+13+10+8+3+1,
 21+17+13+10+8+4+1, 21+17+13+10+8+5+1, 21+17+13+10+8+5+3+1,
 21+17+13+10+8+5+4+1, 21+17+13+10+8+6+1,
 21+17+13+10+8+6+3+1, 21+17+13+10+8+6+4+1,
 21+17+13+10+8+7+1, 21+17+13+10+8+7+3+1,
 21+17+13+10+8+7+4+1.

[0068] Na lista exposta anteriormente os números referem-se às concretizações de acordo com sua numeração proporcionada anteriormente enquanto que "+" indica a dependência em relação a outra concretização. As diferentes concretizações individualizadas são separadas por meio de vírgulas. Em outras palavras, "17+13+4+1", por exemplo, refere-se à concretização 17) dependente da concretização 13), dependente da concretização 4), dependente da concretização 1), ou seja, a concretização "17+13+4+1" corresponde aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) limitados ainda por todos os aspectos das concretizações 4) , 13) , e 17) .

[0069] 23) Um segundo aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) que são também compostos da fórmula (II)



Fórmula (II)

em que

- um de R^{Y1} e R^{Y2} representa hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ; e o outro representa hidrogênio; e

- R^{3a} e R^{3b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

- R^{Y1} e R^{Y2} em conjunto com o carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos eles representam hidrogênio;

R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila; [em particular esse (C_{1-6}) alquila é compreendido por metil, etil, propil, isopropil, isobutil, 1-metil-propil, 1,2-dimetil-propil, 2,2-dimetil-propil, 3,3-dimetil-butil];
- (C_{1-4}) alquila mono-substituído por (C_{1-3}) alcoxi, ciano, vinil; ethinil, ou (C_{1-3}) alcoxi-carbonil; [em particular (C_{1-4}) alquila esse mono-substituído é allil, prop-2-inil, cianometil, 2-metoxi-etil, 2-metoxi-1-metil-etil, metoxycarbonil-metil, etoxycarbonil-metil];
- $-CO-R^{10}$ em que R^{10} representa (C_{1-5}) alquila; (C_{1-5}) alcoxi; fenil; fenil-oxi-; fenil- (C_{1-3}) alquila-; fenil- (C_{1-3}) alquila-oxi-; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-4}) alquenoxi; (C_{3-4}) alquinox; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-3}) alcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, em que said cicloalquila is opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são flúor ou (C_1) fluoroalquila; heteroaril de 5 elementos não substituído (especialmente furanil) ; ou $-NR^{10a}R^{10b}$ em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila ou (C_{3-6}) cicloalquil, ou R^{10a} e R^{10b} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 5- até 7- elementos; [em particular esse $-CO-R^{10}$ é compreendido po4 metil-carbonil, etil-carbonil, propil-carbonil, isopropil-carbonil, isobutil-carbonil, terc.-butil-carbonil, (2,2-dimetil-propil) -carbonil, metoximetil-carbonil, ciclopropil-carbonil, ciclobutil-carbonil,

(2-fluorociclopropil) -carbonil, (ciclohexil-metil) -carbonil, (2,2-difluorociclopropil) -carbonil, (1-trifluorometil-ciclopropil) -carbonil, (tetrahidrofuran-3-il) -carbonil, (1,1-difluoroetil) -carbonil, carbamoil, metilcarbamoil, etilcarbamoil, isopropilcarbamoil, butil-carbamoil, *terc.*-butil-carbamoil, ciclohexil-carbamoil, dimetilcarbamoil, (pirrolidin-1-il) -carbonil, metoxicarbonil, etoxicarbonil, propoxicarbonil, isopropoxicarbonil, isobutoxicarbonil, *terc.*-butoxicarbonil, (2,2-dimetil-propoxi) -carbonil, alliloxi-carbonil, prop-2-iniloxicarbonil, (2-fluoro-ethoxi) -carbonil, (2-metoxi-ethoxi) -carbonil, furan-2-il-carbonil, benzoil, phenoxi-carbonil, benzil-carbonil, benziloxi-carbonil];

- $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$ em que R^{11} representa (C_{1-5}) alquila ou fenil; [em particular esse $\text{-SO}_2\text{-R}^{11}$ é metilsulfonil, etilsulfonil, fenilsulfonil];

- (C_{2-4}) fluroalquila; [em particular esse (C_{2-4}) fluroalquila é compreendido por 2-fluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3-fluoropropil];

- (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel; [em particular esse (C_{3-6}) cicloalquila é ciclobutil, oxetan-3-il, ciclopentil, tetrahidrofuran-3-il];

- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes de metil; [em particular esse (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila é compreendido por

ciclopropil-metil, ciclobutilmetil, ciclohexil-metil, 1-ciclopropil-etil, (3-metil-oxetan-3-*i*) -metil];

- fenil-(C₀₋₃) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₀₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é especialmente não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

(R¹)_n representa um ou dois substituintes opcionais (ou seja, n representa o inteiro 0, 1, ou 2) independentemente selecionado a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

L¹ representa um grupo ligante de um ou dois elementos selecionado a partir de -NH-CH₂-*; -NR^{16a}-CH₂-* em que R^{16a} representa (C₁₋₃) alquila (especialmente metil ou etil) ; -NH-CHR^{16b}-* em que R^{16b} representa (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ; -NH-CR^{16c}R^{16d}-* em que R^{16c} e R^{16d} em conjunto com o carbono ao qual eles estão vinculados formam um anel de (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente a ciclopropil); -CH₂-NH-*; -O-CH₂-*; -O-CHR^{17a}-* em que R^{17a} representa (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ; -O-CR^{17b}R^{17c}-* em que R^{17b} e R^{17c} em conjunto com o carbono ao qual eles estão vinculados formam um (C₃₋₆) cicloalquila

(especialmente a anel de ciclobutil); $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; e $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$; em que o asterisco indica a ligação com a qual o grupo L^1 é ligado ao grupo carbonil;

L^2 representa $-(\text{C}_{1-4})$ alquilenos ou $-(\text{C}_{3-4})$ alquenilenos (especialmente um grupo de ligação selecionado a partir de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $^*-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, e $^*-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo L^2 é ligado ao átomo de nitrogênio de amida) ;

Ar^1 representa fenil, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos (especialmente piridinil); em que said fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) ; (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) ; (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) ; (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) ; halogênio; ciano; ou $\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$ em que R^{18a} e R^{18b} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila (especialmente $\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$ representa dimetilamino) ; [em particular Ar^1 representa fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, 4-trifluorometoxi-fenil; ou Ar^1 representa 1-metil-imidazol-2-il, 1-etil-1H-pirazol-3-il,

4-metil-thiazol-2-il, piridin-2-il, 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, tiazol-2-il, isoxazol-5-il, 5-metil-isoxazol-3-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoro-piridin-2-il, 5-fluoro-piridin-2-il, 3-cloro-piridin-5-il, 5-cloro-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-4-il, 3-metil-piridin-2-il, 5-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il, 2-dimetilamino-pirimidin-5-il, 5-(4-fluorofenil-amino) - piridin-2-il]; e

R⁴ representa

- (C₂₋₆) alquila [em particular esse (C₂₋₆) alquila é compreendido por etil, 3-metil-butil, 3,3-dimetil-butil];
- (C₂₋₅) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidróxi; ou di-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₃) alcoxi, ou hidróxi; [em particular esse substituído (C₂₋₅) alquila é 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-ciano-etil, 2-benziloxi-etil, 2-hidróxi-propil, 2-hidróxi-2-metil-propil, 3-hidróxi-3-metil-butil, 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-3-metoxi-propil];
- (C₂₋₃) fluoroalquila que é opcionalmente, além disso substituído por um hidróxi; [em particular esse (C₂₋₃) fluoroalquila is 3,3,3-trifluoro-propil, 2-hidróxi-3,3,3-trifluoro-propil];
- -(C₂₋₄) alquilenos-**NR⁶R⁷**, em que **R⁶** e **R⁷** representam independentemente hidrogênio; (C₁₋₄) alquila; -CO-(C₁₋₄) alcoxi; (C₃₋₅) alquenila; (C₃₋₄) alquinil; benzil; -SO₂-(C₁₋₃) alquila; (C₂₋₃)

fluoroalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que nos grupos retro o grupo (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, e em que o dito grupo (C₃₋₆) cicloalquila é opcionalmente substituído por metil; [em particular esse -(C₂₋₄) alquileno-NR⁶R⁷ é 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-[(*terc.*-butoxicarbonil) -metilamino]-etil, 2-[(*terc.*-butoxicarbonil) -amino]-etil, 2-[(*terc.*-butoxicarbonil) -etilamino]-etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-(alil-metilamino) -etil, 2-(metil-prop-2-inil-amino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-metanossulfonilamino-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil, 2-[metil-(tetrahidrofuran-3-il) -amino]-etil, 2-[etil-(3-metil-oxetan-3-il-metil) -amino]-etil];

- -(C₁₋₃) alquileno-CO-R⁸, em que R⁸ representa (C₁₋₄) alcoxi (especialmente etoxi) ; ou R⁸ representa NR⁸¹R⁸² em que R⁸¹ e R⁸² representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila, ou R⁸¹ e R⁸² em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 4- até 6- elementos opcionalmente substituído por dois fluoro substituents (especialmente esse NR⁸¹R⁸² representa amino, 3,3-difluoroazetidínil) ;

- $-(C_{1-3})$ alquilenos- SO_2-R^9 em que R^9 representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) , ou amino;

- (C_{3-6}) cicloalquila ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi ou hidróxi; [em particular esse (C_{3-6}) cicloalquila é ciclopropil, 4-hidróxi-ciclo hexil; e esse (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila é compreendido por ciclopropil-metil, (1-hidróxi-ciclopentil) -metil, (2-(etoxicarbonil) -ciclopropil) -metil];

- (C_{4-7}) heterociclil ou (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquil, em que em the above grupos the (C_{4-7}) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que nos grupos retro o dito (C_{4-7}) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

- um oxo substituinte ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso de um segundo nitrogênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

- dois substituintes de metil ligada a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio de anel (formando

deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo -C(CH₃)₂-N-) ; e / ou

➤ dois substituintes oxo em um átomo de anel de enxofre do anel (formando deste modo um grupo -SO₂-) ; e / ou

➤ (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; e / or

➤ dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel; e / ou

➤ no caso de um grupo (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila, metil ligado a um átomo de carbono de anel que é ligado ao grupo de ligação de (C₁₋₃) alquila;

[em particular esse (C₄₋₇) heterociclil é pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, 1-(*terc.*-butoxicarbonil) -pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, tetraidro-piran-4-il, 1,1-dioxo-tetraidrotiofen-3-il, 1-(*terc.*-butoxicarbonil) -piperidin-4-il; e esse (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila é 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(2-oxo-imidazolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, (3-(*terc.*-butoxicarbonil) -2,2-dimetil-oxazolidin-4-il) -metil, 3-metil-oxetan-3-il-metil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil,

difluoropiperdin-1-il) -etil, 2-(4,4-difluoropiperdin-1-il) -etil, (1-(*terc.*-butoxicarbonil) -pirrolidin-3-il) -metil, 2-(1-(*terc.*-butoxicarbonil) -piperazin-4-il) -etil];

- 2-oxo-2,3-diidropiridin-4-il-(C₁₋₂)
alquila;

- fenil-(C₁₋₃) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil, etil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

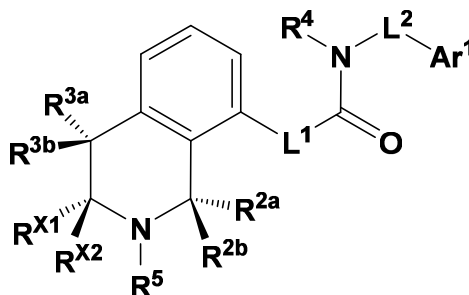
em que as características expostas nas concretizações 2) até 22) destinam-se a ser aplicadas também *mutatis mutandis* aos compostos da fórmula (II) de acordo com a concretização 23) ; em que especialmente as concretizações seguintes são deste modo possíveis e pretendidas e com isto expostas especificamente de forma individualizada:

23, 23+7, 23+10, 23+10+7, 23+13, 23+13+7,
23+13+10, 23+13+10+7, 23+17, 23+17+7, 23+17, 23+17+13,
23+17+13+7, 23+17+13+10, 23+17+13+10+7, 23+19, 23+19+7,
23+19, 23+19+13, 23+19+13+7, 23+19+13+10, 23+19+13+10+7,
23+19+17, 23+19+17+7, 23+19+17, 23+19+17+13, 23+19+17+13+7,
23+19+17+13+10, 23+19+17+13+10+7, 23+21, 23+21+7, 23+21,
23+21+13, 23+21+13+7, 23+21+13+10, 23+21+13+10+7, 23+21+17,

23+21+17+7, 23+21+17, 23+21+17+13, 23+21+17+13+7,
23+21+17+13+10, 23+21+17+13+10+7.

[0072] Na lista exposta anteriormente os números referem-se às concretizações de acordo com a sua numeração proporcionada aqui anteriormente enquanto que "+" indica as limitações tais como salientadas anteriormente neste contexto.

[0073] 24) Um terceiro aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) que são também compostos da fórmula (III)



Fórmula (III)

em que

- um de R^{X1} e R^{X2} representam hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ; e o outro representa hidrogênio; e

- R^{3a} e R^{3b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

- R^{x1} e R^{x2} em conjunto com o carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos eles representam hidrogênio;

R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila; [em particular esse (C_{1-6}) alquila is metil, etil, propil, isopropil, isobutil, 1-metil-propil, 1,2-dimetil-propil, 2,2-dimetil-propil, 3,3-dimetil-butil];

- (C_{1-4}) alquila mono-substituído por (C_{1-3}) alcoxi, ciano, vinil; ethinil, ou (C_{1-3}) alcoxi-carbonil; [em particular esse mono-substituído (C_{1-4}) alquila é allil, prop-2-inil, cianometil, 2-metoxi-etil, 2-metoxi-1-metil-etil, metoxicarbonil-metil, ethoxycarbonil-metil];

- $-CO-R^{10}$ em que R^{10} representa (C_{1-5}) alquila; (C_{1-5}) alcoxi; fenil; fenil-oxi-; fenil- (C_{1-3}) alquila-; fenil- (C_{1-3}) alquila-oxi-; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-4}) alquenoxi; (C_{3-4}) alquinox; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-3}) alcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são fluoro ou (C_1) fluoroalquila; heteroaril de 5 elementos não substituído (especialmente furanil) ; ou $-NR^{10a}R^{10b}$ em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila ou (C_{3-6}) cicloalquil, ou R^{10a}

^e **R^{10b}** em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 5- até 7- elementos; [em particular esse -CO-**R¹⁰** é compreendido por metil-carbonil, etil-carbonil, propil-carbonil, isopropil-carbonil, isobutil-carbonil, *terc.*-butil-carbonil, (2,2-dimetil-propil) -carbonil, metoximetil-carbonil, ciclopropil-carbonil, ciclobutil-carbonil, (2-fluorociclopropil) -carbonil, (ciclohexil-metil) -carbonil, (2,2-difluorociclopropil) -carbonil, (1-trifluorometil-ciclopropil) -carbonil, (tetrahidrofuran-3-il) -carbonil, (1,1-difluoroetil) -carbonil, carbamoil, metilcarbamoil, etilcarbamoil, isopropilcarbamoil, butil-carbamoil, *terc.*-butil-carbamoil, ciclohexil-carbamoil, dimetilcarbamoil, (pirrolidin-1-il) -carbonil, metoxycarbonil, ethoxycarbonil, propoxycarbonil, isopropoxycarbonil, isobutoxycarbonil, *terc.*-butoxycarbonil, (2,2-dimetil-propoxi) -carbonil, allyloxi-carbonil, prop-2-iniloxycarbonil, (2-fluoro-ethoxi) -carbonil, (2-metoxi-ethoxi) -carbonil, furan-2-il-carbonil, benzoil, phenoxi-carbonil, benzil-carbonil, benziloxi-carbonil];

- -SO₂-**R¹¹** em que **R¹¹** representa (C₁₋₅) alquila ou fenil; [em particular esse -SO₂-**R¹¹** é compreendido por metilsulfonil, etilsulfonil, fenilsulfonil];

- (C₂₋₄) fluroroalquila; [em particular esse (C₂₋₄) fluroroalquila é compreendido por 2-fluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 3-fluoropropil];

- (C₃₋₆) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; [em particular esse (C₃₋₆) cicloalquila é compreendido por

ciclobutil, oxetan-3-il, ciclopentil, tetrahidrofuran-3-il];

- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que o grupo (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes de metil; [em particular esse (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila é compreendido por ciclopropil-metil, ciclobutilmetil, ciclohexil-metil, 1-ciclopropil-etil, (3-metil-oxetan-3-il) -metil];

- fenil-(C₀₋₃) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₀₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente is especialmente não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

(R¹)_n representa um ou dois substituintes opcionais (ou seja, n representa o inteiro 0, 1, ou 2) selecionado independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi), halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

L¹ representa um grupo ligante de um ou dois-elementos selecionado a partir de -NH-CH₂-*; -NR^{16a}-CH₂-* em que R^{16a} representa (C₁₋₃) alquila (especialmente metil ou

etil) ; $-\text{NH}-\text{CHR}^{16b}-*$ em que R^{16b} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; $-\text{NH}-\text{CR}^{16c}\text{R}^{16d}-*$ em que R^{16c} e R^{16d} em conjunto com o carbon ao qual eles estão vinculados form a (C_{3-6}) cicloalquila (especialmente a ciclopropil) ring; $-\text{CH}_2-\text{NH}-*$; $-\text{O}-\text{CH}_2-*$; $-\text{O}-\text{CHR}^{17a}-*$ em que R^{17a} representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; $-\text{O}-\text{CR}^{17b}\text{R}^{17c}-*$ em que R^{17b} e R^{17c} em conjunto com o carbono ao qual eles estão vinculados formam um anel de (C_{3-6}) cicloalquila (especialmente um ciclobutil); $-\text{CH}_2-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$; e $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-*$; em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo L^1 é ligado ao grupo carbonil;

L^2 representa $-(\text{C}_{1-4})$ alquilenos ou $-(\text{C}_{3-4})$ alquenilenos (especialmente um grupo de ligação selecionado a partir de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $*-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, e $*-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo L^2 é ligado ao átomo de nitrogênio de amida) ;

Ar^1 representa fenil, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos (especialmente piridinil) ; em que o dito fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) ; (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) ; (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) ; (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi); halogênio; ciano; ou $\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$ em que R^{18a} e R^{18b} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-3}) alquila (especialmente $\text{NR}^{18a}\text{R}^{18b}$ representa dimetilamino) ; [em particular Ar^1 representa fenil, 2-fluoro-fenil, 3-fluoro-fenil, 4-fluoro-fenil, 2,4-difluoro-fenil, 2-cloro-fenil, 3-cloro-fenil, 4-cloro-fenil, 2-cloro-4-fluoro-

fenil, 2-metil-fenil, 3-metil-fenil, 4-metil-fenil, 2,3-dimetil-fenil, 2-metoxi-fenil, 3-metoxi-fenil, 4-metoxi-fenil, 3,4-dimetoxi-fenil, 2-trifluorometil-fenil, 3-trifluorometil-fenil, 4-trifluorometil-fenil, 4-fluoro-2-trifluorometil-fenil, 2-bromo-fenil, 3-bromo-fenil, 4-bromo-fenil, 2,6-difluoro-fenil, 2-trifluorometoxi-fenil, 3-trifluorometoxi-fenil, 4-trifluorometoxi-fenil; ou **Ar**¹ representa 1-metil-imidazol-2-il, 1-etil-1H-pirazol-3-il, 4-metil-tiazol-2-il, piridin-2-il, 3-cloro-piridin-2-il, 3-trifluorometil-piridin-2-il, 6-trifluorometil-piridin-2-il, thiazol-2-il, isoxazol-5-il, 5-metil-isoxazol-3-il, 1-metil-1H-pirazol-5-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 3-fluoro-piridin-2-il, 5-fluoro-piridin-2-il, 3-cloro-piridin-5-il, 5-cloro-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-2-il, 3-bromo-piridin-4-il, 3-metil-piridin-2-il, 5-metil-piridin-2-il, 6-metil-piridin-2-il, 2-dimetilamino-pirimidin-5-il, 5-(4-fluorofenil-amino) - piridin-2-il]; e

R⁴ representa

- (C₂₋₆) alquila [em particular esse (C₂₋₆) alquila é compreendido por etil, 3-metil-butil, 3,3-dimetil-butil];
- (C₂₋₅) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidróxi; ou disubstituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₃) alcoxi, ou hidróxi; [em particular esse substituído (C₂₋₅) alquila é compreendido por 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-ciano -etil, 2-benziloxi-etil, 2-hidróxi-propil, 2-hidróxi-2-metil-propil, 3-hidróxi-3-metil-butil, 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-3-metoxi-propil];

- (C₂₋₃) fluoroalquila que é opcionalmente ainda substituído por um hidróxi; [em particular esse (C₂₋₃) fluoroalquila é compreendido por 3,3,3-trifluoro-propil, 2-hidróxi-3,3,3-trifluoro-propil];

- -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ representam independentemente hidrogênio; (C₁₋₄) alquila; -CO-(C₁₋₄) alcoxi; (C₃₋₅) alquenila; (C₃₋₄) alquinil; benzil; -SO₂-(C₁₋₃) alquila; (C₂₋₃) fluoroalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, em que nos grupos acima referidos o grupo (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel, e em que o dito grupo (C₃₋₆) cicloalquila é opcionalmente substituído por metil; [em particular esse -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷ é compreendido por 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-[(terc.-butoxicarbonil) -metilamino]-etil, 2-[(terc.-butoxicarbonil) -amino]-etil, 2-[(terc.-butoxicarbonil) -etilamino]-etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-(alil-metilamino) -etil, 2-(metil-prop-2-inil-amino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-metanossulfonilamino-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil, 2-[metil-(tetrahydrofuran-3-il) -amino]-etil, 2-[etil-(3-metil-oxetan-3-il-metil) -amino]-etil];

- $-(C_{1-3})$ alquilenos- $CO-R^8$, em que R^8 representa (C_{1-4}) alcoxi (especialmente ethoxi); ou R^8 representa $NR^{81}R^{82}$ em que R^{81} e R^{82} representam independentemente hidrogênio ou (C_{1-4}) alquila, ou R^{81} e R^{82} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 4- até 6- elementos opcionalmente substituído por dois substituintes flúor (especialmente esse $NR^{81}R^{82}$ representa amino, 3,3-difluoroazetidínil) ;

- $-(C_{1-3})$ alquilenos- SO_2-R^9 em que R^9 representa (C_{1-3}) alquila (especialmente metil), ou amino;

- (C_{3-6}) cicloalquila ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi ou hidróxi; [em particular esse (C_{3-6}) cicloalquila é compreendido por ciclopropil, 4-hidróxi-ciclohexil; e esse (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila é compreendido por ciclopropil-metil, (1-hidróxi-ciclopentil) -metil, (2-(ethoxycarbonil) -ciclopropil) -metil];

- (C_{4-7}) heterociclil ou (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquil, em que nos grupos acima referidos o (C_{4-7}) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que nos grupos mencionados anteriormente o dito (C_{4-7}) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ um oxo substituinte ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um

nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso de um segundo nitrogênio de anel ficar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

➤ dois substituintes de metil ligada a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{N}-$) ; e / ou

➤ dois substituintes oxo em um átomo de anel de enxofre do anel (formando deste modo um grupo $-\text{SO}_2-$) ; e / ou

➤ (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) ou $-\text{CO}-\text{(C}_{1-4}\text{)}$ alcoxi ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; e / ou

➤ dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel; e / ou

➤ no caso de um grupo (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquila, metil ligado a um átomo de carbono de anel que é ligado ao grupo de ligação de (C_{1-3}) alquila;

[em particular esse (C_{4-7}) heterociclil é pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, 1-(*terc.*-butoxicarbonil) -pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, tetraidro-piran-4-il, 1,1-dioxo-tetraidrotiofen-3-il, 1-(*terc.*-butoxicarbonil) -piperidin-4-il; e esse (C_{4-7}) heterociclil- (C_{1-3}) alquila é 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(2-oxo-

imidazolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(2-oxo-pirrolidin-1-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, (3-(terc.-butoxicarbonil) -2,2-dimetil-oxazolidin-4-il) -metil, 3-metil-oxetan-3-il-metil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperdín-1-il) -etil, 2-(4,4-difluoropiperdín-1-il) -etil, (1-(terc.-butoxicarbonil) -pirrolidin-3-il) -metil, 2-(1-(terc.-butoxicarbonil) -piperazin-4-il) -etil];

- 2-oxo-2,3-diidropiridin-4-il-(C₁₋₂)
alquila;
- fenil-(C₁₋₃) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou disubstituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil, etil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

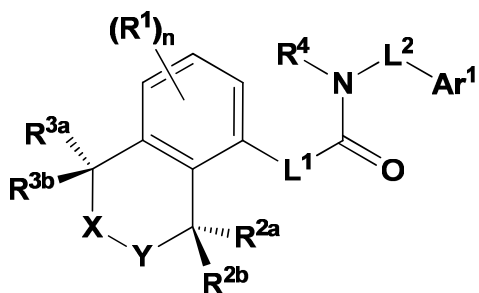
em que as características expostas nas concretizações 2) até 21) destinam-se a ser aplicadas também *mutatis mutandis* aos compostos da fórmula (IIIi) de acordo com a concretização 24) ; em que especialmente as concretizações seguintes são deste modo possíveis e

pretendidas e com isto expostas especificamente de forma individualizada:

24, 24+7, 24+10, 24+10+7, 24+13, 24+13+7, 24+13+10, 24+13+10+7, 24+17, 24+17+7, 24+17, 24+17+13, 24+17+13+7, 24+17+13+10, 24+17+13+10+7, 24+19, 24+19+7, 24+19, 24+19+13, 24+19+13+7, 24+19+13+10, 24+19+13+10+7, 24+19+17, 24+19+17+7, 24+19+17, 24+19+17+13, 24+19+17+13+7, 24+19+17+13+10, 24+19+17+13+10+7, 24+21, 24+21+7, 24+21, 24+21+13, 24+21+13+7, 24+21+13+10, 24+21+13+10+7, 24+21+17, 24+21+17+7, 24+21+17, 24+21+17+13, 24+21+17+13+7, 24+21+17+13+10, 24+21+17+13+10+7.

[0072] Na lista exposta anteriormente os número referem-se às concretizações de acordo com a sua numeração proporcionada aqui anteriormente enquanto que “+” indica as limitações tais como salientadas anteriormente neste contexto.

[0073] 25) Outro aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) que também são compostos da fórmula (I_P) ,



Fórmula (I_P)

em que

- **X** representa NR^5 , e **Y** representa CHR^Y em que R^Y representa hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ; e

- R^{3a} e R^{3b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} represent hidrogênio; ou

- **X** representa CHR^X em que R^X representa hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) , e **Y** representa NR^5 ; e

- R^{2a} e R^{2b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

- **X** representa NR^5 e **Y** representa uma ligação direta; R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; e R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio;

R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila;

- $-\text{CO}-\mathbf{R}^{10}$ em que $\mathbf{R}^{10}$ representa (C_{1-5}) alquil, (C_{1-5}) alcoxi, fenil, fenil-oxi-, fenil- (C_{1-3}) alquila-, fenil- (C_{1-3}) alquila-oxi-, ou (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil,
- $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$ em que $\mathbf{R}^{11}$ representa (C_{1-5}) alquila;
- (C_{2-4}) fluroroalquila;
- (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel;
- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel;
- fenil- (C_{1-3}) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos- (C_{1-3}) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é especialmente não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

$(\mathbf{R}^1)_n$ representa um ou dois substituintes opcionais (i.e. n representa o inteiro 0, 1, ou 2) independentemente selecionado a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3}) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

L¹ representa um grupo ligante de um ou dois-elementos selecionado a partir de -NH-CH₂-, -NR⁶-CH₂-* em que **R⁶** representa (C₁₋₃) alquil, -O-CH₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, e -CH=C(CH₃) -*; em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo **L¹** é ligado ao grupo carbonil group;

L² representa -(C₁₋₄) alquilenos- ou -(C₃₋₄) alquilenos- (especialmente um grupo de ligação selecionado a partir de -CH₂-, -CH(CH₃) -, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, *-CH₂-CH=CH-, e *-CH₂-C(CH₃) =CH-, em que os asteriscos indicam uma ligação com a qual o grupo **L²** é ligado ao átomo de nitrogênio de amida) ;

Ar¹ representa fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos; em que said fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano; e

R⁴ representa

- (C₂₋₆) alquila;
- (C₂₋₄) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidróxi;
- -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷, em que **R⁶** e **R⁷** representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄) alquil, ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- -(C₁₋₃) alquilenos-CO-R⁸, em que **R⁸** representa (C₁₋₄) alcoxi ou amino;

- (C₃₋₆) cicloalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi;

- (C₄₋₆) heterociclil ou (C₄₋₆) heterociclil-(C₁₋₃) alquila, em que nos grupos mencionados anteriormente o (C₄₋₆) heterociclil contém independentemente um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que nos grupos mencionados anteriormente o dito (C₄₋₆) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

- um substituinte oxo ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso do segundo nitrogênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

- dois substituintes de metil ligados a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo -C(CH₃)₂-N-) ; e / ou

- dois substituintes oxo em um átomo de anel de enxofre (formando deste modo um grupo -SO₂-) ; e / ou

- (C₁₋₄) alquila ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre;

- 2-oxo-2,3-diidropiridin-4-il-(C₁₋₂)
alquila;
- fenil-(C₁₋₃) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil, etil) , (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi), halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil), (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

em que as características expostas nas concretizações 2) até 21) destinam-se a ser aplicadas também *mutatis mutandis* aos compostos da fórmula (I_P) de acordo com a concretização 25).

[0074] Encontram-se expostos ainda compostos da fórmula (I_P) em que R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, L¹, X, Y e Ar¹ como definidos na concretização 25) , e em que **R⁴ e L²**, em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados, formam um anel de piperazin-1-il que é substituído na posição 2 por **Ar¹**, e substituído na posição 4 por (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) .

[0075] 26) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 25) , e, *mutatis mutandis*, a qualquer uma das concretizações 1) a 4) e 8) até 21) , em que **R⁵** representa

- (C₁₋₆) alquila (de forma notável metil, etil, isopropil, isobutil, 2,2-dimetil-propil ou 3,3-dimetil-butil; especialmente etil ou isobutil) ;

- (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopentyl) ; or
- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila (especialmente ciclopropil-metil) .

[0076] 27) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretizações 25) e 26), e, *mutatis mutandis*, a qualquer uma das concretizações 1) até 17) , em que **R⁴** representa

- (C₂₋₆) alquila;
- (C₂₋₄) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidróxi;
- -(C₂₋₄) alquilen-NR⁶R⁷, em que **R⁶** e **R⁷** representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄) alquil, ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi (de forma notável **R⁶** e **R⁷** representam independentemente (C₁₋₃) alquil, especialmente os dois representam metil) ;
- -(C₁₋₃) alquilen-CO-R⁸, em que **R⁸** representa (C₁₋₄) alcoxi ou amino;
- (C₃₋₆) cicloalquila (especialmente ciclopropil) ;
- (C₃₋₆) cicloalquila-CH₂- (especialmente ciclopropil-metil) ;
- (C₄₋₆) heterociclil em que the (C₄₋₆) heterociclil independentemente contém um heteroátomo de anel selecionado independentemente a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que dito (C₄₋₆) heterociclil é não substituído, ou mono-, ou di-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ dois oxo substituents sob um anel de átomo de enxofre do anel (formando deste modo um grupo $-\text{SO}_2-$) ; ou

➤ (C_{1-4}) alquila ligado a um átomo de nitrogênio do anel que é dotado de uma valência livre;

(especialmente esse (C_{4-6}) heterociclil é compreendido por pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-4-il, tetrahydro-piran-4-il, ou 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-il)

- (C_{4-6}) heterociclil- (C_{2-3}) alquil, em que o (C_{4-6}) heterociclil contém um átomo de nitrogênio do anel adicional e opcionalmente um átomo de nitrogênio ou oxigênio adicional; em que o dito (C_{4-6}) heterociclil é ligado de preferência ao grupo $\text{C}_{2-3})$ alquila sob um átomo de nitrogênio do anel; em que o dito (C_{4-6}) heterociclil é não substituído, ou mono-, ou di-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ um substituinte oxo ligado a um átomo de carbono do anel na posição alfa a um nitrogênio do anel; e / ou

➤ (C_{1-4}) alquila ligado a um átomo de nitrogênio do anel que é dotado de uma valência livre;

(especialmente o (C_{4-6}) heterociclil em um grupo (C_{4-6}) heterociclil- (C_{2-3}) alquila é compreendido por pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-2-il, 2-oxo-

pirrolidin-1-il, 2-oxo-imidazolidin-1-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, ou morfolin-4-il; em que o grupo (C₁₋₃) alquila para os grupos retro é especialmente etileno);

- fenil-(C₁₋₃) alquila- em que o fenil é não substituído, ou mono-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil), (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi), halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil), (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi), e ciano; ou

- 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₁₋₃) alquila-, em que o heteroaril de 5- ou de 6 elementos independentemente é não substituído, ou mono-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente from (C₁₋₄) alquila (especialmente metil, etil), (C₁₋₄) alcoxi (especialmente metoxi), halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila (especialmente trifluorometil), (C₁₋₃) fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi), e ciano.

[0077] 28) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com as concretizações 25) e 26), e, *mutatis mutandis*, a qualquer uma das concretizações 1) até 17), em que **R⁴** representa

- -(C₂₋₄) alquilen-N**R⁶R⁷**, em que **R⁶** e **R⁷** representam independentemente (C₁₋₃) alquila (especialmente dimetilamino-etil); ou
- (C₄₋₆) heterociclil-CH₂-CH₂-, em que o

(C₄₋₆) heterociclil é compreendido por um grupo selecionado a partir de pirrolidin-1-il, pirrolidin-2-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-2-il, 2-oxo-pirrolidin-1-il, 2-oxo-imidazolidin-1-il, e morpholin-4-il (especialmente 2-(pirrolidin-1-il) - etil) .

[0078] 29) Deste modo, a invenção refere-se ainda aos compostos da fórmula (I_P) tal como definida na concretização 25) , ou a esses compostos ainda limitados pelas características de qualquer uma de concretizações 26) , 27) e / ou 28) , e / ou, *mutatis mutandis*, limitados pelas características de qualquer uma das concretizações 2) até 21), sob consideração de suas respectivas dependências; aos seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e ao uso desses compostos como medicamentos especialmente no tratamento de distúrbios relacionados com uma disfunção do receptor de CXCR7 ou seus ligantes tais como descritos adiante neste contexto. Para evitar qualquer dúvida, especialmente as concretizações seguintes relativas aos compostos da fórmula (I_P) são deste modo possíveis e pretendidas e com isto expostas especificamente de forma individualizada:

25+3, 25+4, 25+8+3, 25+8+4, 25+8, 25+8+26+3,
 25+8+26+4, 25+8+26, 25+10+3, 25+10+4, 25+10+8+3, 25+10+8+4,
 25+10+8, 25+10+8+26+3, 25+10+8+26+4, 25+10+8+26, 25+10,
 25+10+26+3, 25+10+26+4, 25+10+26, 25+13+3, 25+13+4,
 25+13+8+3, 25+13+8+4, 25+13+8, 25+13+8+26+3, 25+13+8+26+4,
 25+13+8+26, 25+13+10+3, 25+13+10+4, 25+13+10+8+3,
 25+13+10+8+4, 25+13+10+8, 25+13+10+8+26+3, 25+13+10+8+26+4,
 25+13+10+8+26, 25+13+10, 25+13+10+26+3, 25+13+10+26+4,
 25+13+10+26, 25+13, 25+13+26+3, 25+13+26+4, 25+13+26,
 25+17+3, 25+17+4, 25+17+8+3, 25+17+8+4, 25+17+8,

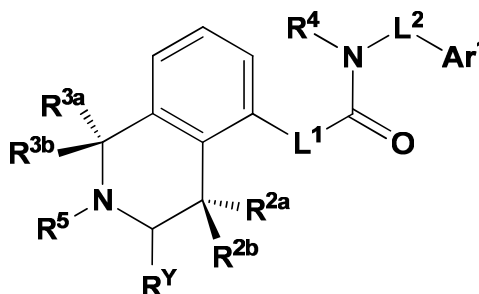
25+17+8+26+3, 25+17+8+26+4, 25+17+8+26, 25+17+10+3,
25+17+10+4, 25+17+10+8+3, 25+17+10+8+4, 25+17+10+8,
25+17+10+8+26+3, 25+17+10+8+26+4, 25+17+10+8+26, 25+17+10,
25+17+10+26+3, 25+17+10+26+4, 25+17+10+26, 25+17+13+3,
25+17+13+4, 25+17+13+8+3, 25+17+13+8+4, 25+17+13+8,
25+17+13+8+26+3, 25+17+13+8+26+4, 25+17+13+8+26,
25+17+13+10+3, 25+17+13+10+4, 25+17+13+10+8+3,
25+17+13+10+8+4, 25+17+13+10+8, 25+17+13+10+8+26+3,
25+17+13+10+8+26+4, 25+17+13+10+8+26, 25+17+13+10,
25+17+13+10+26+3, 25+17+13+10+26+4, 25+17+13+10+26,
25+17+13, 25+17+13+26+3, 25+17+13+26+4, 25+17+13+26, 25+17,
25+17+26+3, 25+17+26+4, 25+17+26, 1+25, 25+26+3, 25+26+4,
25+26, 25+27+3, 25+27+4, 25+27+8+3, 25+27+8+4, 25+27+8,
25+27+8+26+3, 25+27+8+26+4, 25+27+8+26, 25+27+10+3,
25+27+10+4, 25+27+10+8+3, 25+27+10+8+4, 25+27+10+8,
25+27+10+8+26+3, 25+27+10+8+26+4, 25+27+10+8+26, 25+27+10,
25+27+10+26+3, 25+27+10+26+4, 25+27+10+26, 25+27+13+3,
25+27+13+4, 25+27+13+8+3, 25+27+13+8+4, 25+27+13+8,
25+27+13+8+26+3, 25+27+13+8+26+4, 25+27+13+8+26,
25+27+13+10+3, 25+27+13+10+4, 25+27+13+10+8+3,
25+27+13+10+8+4, 25+27+13+10+8, 25+27+13+10+8+26+3,
25+27+13+10+8+26+4, 25+27+13+10+8+26, 25+27+13+10,
25+27+13+10+26+3, 25+27+13+10+26+4, 25+27+13+10+26,
25+27+13, 25+27+13+26+3, 25+27+13+26+4, 25+27+13+26,
25+27+17+3, 25+27+17+4, 25+27+17+8+3, 25+27+17+8+4,
25+27+17+8, 25+27+17+8+26+3, 25+27+17+8+26+4,
25+27+17+8+26, 25+27+17+10+3, 25+27+17+10+4,
25+27+17+10+8+3, 25+27+17+10+8+4, 25+27+17+10+8,
25+27+17+10+8+26+3, 25+27+17+10+8+26+4, 25+27+17+10+8+26,
25+27+17+10, 25+27+17+10+26+3, 25+27+17+10+26+4,
25+27+17+10+26, 25+27+17+13+3, 25+27+17+13+4,
25+27+17+13+8+3, 25+27+17+13+8+4, 25+27+17+13+8,
25+27+17+13+8+26+3, 25+27+17+13+8+26+4, 25+27+17+13+8+26,

25+27+17+13+10+3, 25+27+17+13+10+4, 25+27+17+13+10+8+3,
25+27+17+13+10+8+4, 25+27+17+13+10+8,
25+27+17+13+10+8+26+3, 25+27+17+13+10+8+26+4,
25+27+17+13+10+8+26, 25+27+17+13+10, 25+27+17+13+10+26+3,
25+27+17+13+10+26+4, 25+27+17+13+10+26, 25+27+17+13,
25+27+17+13+26+3, 25+27+17+13+26+4, 25+27+17+13+26,
25+27+17, 25+27+17+26+3, 25+27+17+26+4, 25+27+17+26, 25+27,
25+27+26+3, 25+27+26+4, 25+27+26, 25+28+3, 25+28+4,
25+28+8+3, 25+28+8+4, 25+28+8, 25+28+8+26+3, 25+28+8+26+4,
25+28+8+26, 25+28+10+3, 25+28+10+4, 25+28+10+8+3,
25+28+10+8+4, 25+28+10+8, 25+28+10+8+26+3, 25+28+10+8+26+4,
25+28+10+8+26, 25+28+10, 25+28+10+26+3, 25+28+10+26+4,
25+28+10+26, 25+28+13+3, 25+28+13+4, 25+28+13+8+3,
25+28+13+8+4, 25+28+13+8, 25+28+13+8+26+3, 25+28+13+8+26+4,
25+28+13+8+26, 25+28+13+10+3, 25+28+13+10+4,
25+28+13+10+8+3, 25+28+13+10+8+4, 25+28+13+10+8,
25+28+13+10+8+26+3, 25+28+13+10+8+26+4, 25+28+13+10+8+26,
25+28+13+10, 25+28+13+10+26+3, 25+28+13+10+26+4,
25+28+13+10+26, 25+28+13, 25+28+13+26+3, 25+28+13+26+4,
25+28+13+26, 25+28+17+3, 25+28+17+4, 25+28+17+8+3,
25+28+17+8+4, 25+28+17+8, 25+28+17+8+26+3, 25+28+17+8+26+4,
25+28+17+8+26, 25+28+17+10+3, 25+28+17+10+4,
25+28+17+10+8+3, 25+28+17+10+8+4, 25+28+17+10+8,
25+28+17+10+8+26+3, 25+28+17+10+8+26+4, 25+28+17+10+8+26,
25+28+17+10, 25+28+17+10+26+3, 25+28+17+10+26+4,
25+28+17+10+26, 25+28+17+13+3, 25+28+17+13+4,
25+28+17+13+8+3, 25+28+17+13+8+4, 25+28+17+13+8,
25+28+17+13+8+26+3, 25+28+17+13+8+26+4, 25+28+17+13+8+26,
25+28+17+13+10+3, 25+28+17+13+10+4, 25+28+17+13+10+8+3,
25+28+17+13+10+8+4, 25+28+17+13+10+8,
25+28+17+13+10+8+26+3, 25+28+17+13+10+8+26+4,
25+28+17+13+10+8+26, 25+28+17+13+10, 25+28+17+13+10+26+3,
25+28+17+13+10+26+4, 25+28+17+13+10+26, 25+28+17+13,

25+28+17+13+26+3, 25+28+17+13+26+4, 25+28+17+13+26,
 25+28+17, 25+28+17+26+3, 25+28+17+26+4, 25+28+17+26, 25+28,
 25+28+26+3, 25+28+26+4, 25+28+26.

[0079] Na lista exposta anteriormente os números referem-se às concretizações de acordo com sua numeração proporcionada anteriormente enquanto que "+" indica a dependência em relação a outra concretização. As diferentes concretizações individualizadas são separadas por meio de vírgulas. Em outras palavras, "25+17", por exemplo, refere-se à concretização 17) dependente da concretização 25) (em que fica entendido que os compostos da concretização 25) também são compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) ou seja, a concretização "25+17" corresponde aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) limitada adicionalmente por todos os aspectos que definem os compostos da fórmula (I_P) de acordo com a concretização 25) , e limitadas ainda por todos os aspectos da concretização 17).

[0080] 30) Outro aspecto adicional da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) que são também compostos da fórmula (II_P)



Fórmula (II_P)

em que

R^Y representa hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ; e

➤ dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio;

R^5 representa

- (C₁₋₆) alquila;
- $-\text{CO}-R^{10}$ em que R^{10} representa (C₁₋₅) alquil, (C₁₋₅) alcoxi, fenil, fenil-oxi-, fenil-(C₁₋₃) alquila-, fenil-(C₁₋₃) alquila-oxi-, ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil,
- $-\text{SO}_2-R^{11}$ em que R^{11} representa (C₁₋₅) alquila;
- (C₂₋₄) fluroroalquila;
- (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel;
- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que o grupo (C₃₋₆) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel;
- fenil-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil-(C₁₋₃) alquila-é não substituído;

L^1 representa um grupo ligante de dois elementos selecionado a partir de $-\text{NH}-\text{CH}_2-^*$, $-\text{NR}^6-\text{CH}_2-^*$ em que R^6 representa (C₁₋₃) alquila, $-\text{O}-\text{CH}_2-^*$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, e $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-^*$; em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo L^1 é ligado ao grupo carbonila;

L² representa -(C₁₋₄) alquilenos ou -(C₃₋₄) alquilenos (especialmente um grupo de ligação selecionado a partir de -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, *-CH₂-CH=CH-, e *-CH₂-C(CH₃)=CH-, em que o asterisco indica a ligação com a qual o grupo L² é ligado ao átomo de nitrogênio de amina) ;

Ar¹ representa fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos; em que o dito fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano; e

R⁴ representa

- (C₂₋₆) alquila;
- (C₂₋₄) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidróxi;
- -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷, em que R⁶ e R⁷ representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄) alquil, ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- -(C₁₋₃) alquilenos-CO-R⁸, em que R⁸ representa (C₁₋₄) alcoxi ou amino;
- (C₃₋₆) cicloalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- (C₄₋₆) heterociclil ou (C₄₋₆) heterociclil-(C₁₋₃) alquil, em que nos grupos mencionados anteriormente o (C₄₋₆) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de

nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que nos grupos retro o dito (C_{4-6}) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ um substituinte oxo ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso do segundo nitrogênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

➤ dois substituintes de metil ligados a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo $-C(CH_3)_2-N-$) ; e / ou

➤ dois substituintes oxo em um átomo de anel de enxofre (formando deste modo um grupo $-SO_2-$) ; e / ou

➤ (C_{1-4}) alquila ou $-CO-(C_{1-4})$ alcoxi ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre;

• fenil- (C_{1-3}) alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos- (C_{1-3}) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil, etil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3})

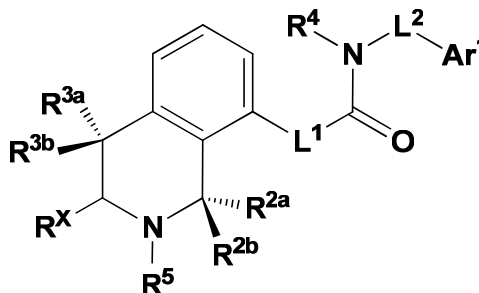
fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e ciano;

em que as características expostas em qualquer uma das concretizações 2) até 29) destinam-se a ser aplicadas *mutatis mutandis* também aos compostos da fórmula (II_P) de acordo com a concretização 30); em que especialmente as seguintes concretizações são deste modo possíveis e pretendidas e com isto expostas especificamente de forma individualizada:

30+10+26, 30+1+10, 30+13+10+26, 30+13+10,
30+13+26, 30+13, 30+17+10+26, 30+17+10, 30+17+13+10+26,
30+17+13+10, 30+17+13+26, 30+17+13, 30+17+26, 30+17, 30+26,
30+27+10+26, 30+27+10, 30+27+13+10+26, 30+27+13+10,
30+27+13+26, 30+27+13, 30+27+17+10+26, 30+27+17+10,
30+27+17+13+10+26, 30+27+17+13+10, 30+27+17+13+26,
30+27+17+13, 30+27+17+26, 30+27+17, 30+27+26, 30+27,
30+28+10+26, 30+28+10, 30+28+13+10+26, 30+28+13+10,
30+28+13+26, 30+28+13, 30+28+17+10+26, 30+28+17+10,
30+28+17+13+10+26, 30+28+17+13+10, 30+28+17+13+26,
30+28+17+13, 30+28+17+26, 30+28+17, 30+28+26, 30+28, 30.

Na lista exposta retro os números referem-se às concretizações de acordo com a sua numeração proporcionada anteriormente neste contexto enquanto que "+" indica as limitações tais como salientadas anteriormente.

[0081] 31) Outro aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I) de acordo com a concretização 1) que também são compostos da fórmula (III_P)



Fórmula (III_P)

em que

R^X representa hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil); e

➤ R^{2a} e R^{2b} em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

➤ dois de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam independentemente hidrogênio, ou (C₁₋₃) alquila (especialmente metil) ;

e os restantes de R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

R^5 representa

- (C₁₋₆) alquila;
- -CO- R^{10} em que R^{10} representa (C₁₋₅) alquila, (C₁₋₅) alcoxi, fenil, fenil-oxi-, fenil-(C₁₋₃) alquila, fenil-(C₁₋₃) alquila-oxi-, ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil,

- $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$ em que $\mathbf{R}^{11}$ representa (C_{1-5}) alquila;
- (C_{2-4}) fluroroalquila;
- (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente que contém um átomo de oxigênio de anel;
- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquil, em que o grupo (C_{3-6}) cicloalquila opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel;
- fenil- (C_{1-3}) alquila-, em que o fenil- (C_{1-3}) alquila-é não substituído;

$\mathbf{L}^1$ representa um grupo ligante de dois elementos selecionado a partir de $-\text{NH}-\text{CH}_2-*$, $-\text{NR}^6-\text{CH}_2-*$ em que $\mathbf{R}^6$ representa (C_{1-3}) alquil, $-\text{O}-\text{CH}_2-*$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, e $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-*$; em que os asteriscos indicam uma ligação com a qual o grupo $\mathbf{L}^1$ é ligado ao grupo carbonil;

$\mathbf{L}^2$ representa $-(\text{C}_{1-4})$ alquilenos ou $-(\text{C}_{3-4})$ alquenilenos (especialmente um grupo de ligação selecionado a partir de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $*-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, e $*-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo $\mathbf{L}^2$ é ligado ao átomo de nitrogênio de amida) ;

$\mathbf{Ar}^1$ representa fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos; em que said fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila; (C_{1-4}) alcoxi; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano; e

$\mathbf{R}^4$ representa

- (C₂₋₆) alquila;
- (C₂₋₄) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidróxi;
- -(C₂₋₄) alquilenos-**R**⁶**R**⁷, em que **R**⁶ e **R**⁷ representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄) alquil, ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- -(C₁₋₃) alquilenos-CO-**R**⁸, em que **R**⁸ representa (C₁₋₄) alcoxi ou amino;
- (C₃₋₆) cicloalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquil, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi;
- (C₄₋₆) heterociclil ou (C₄₋₆) heterociclil-(C₁₋₃) alquil, em que nos grupos expostos anteriormente o (C₄₋₆) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que no grupo exposto anteriormente o dito (C₄₋₆) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ um substituinte oxo ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel (formando deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo amida, ou, no caso de um oxigênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo carbamato, ou, no caso do segundo nitrogênio de anel estar adicionalmente adjacente, um grupo uréia) ; e / ou

➤ dois substituintes de metil ligados a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio de anel (formando

deste modo em conjunto com o nitrogênio um grupo
 $\text{-C(CH}_3)_2\text{-N-}$; e / ou

➤ dois substituintes oxo em um átomo
 de anel de enxofre (formando deste modo um grupo
 $\text{-SO}_2\text{-}$) ; e / ou

➤ (C_{1-4}) alquila ou $\text{-CO-}(\text{C}_{1-4})$ alcoxi
 ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é
 dotado de uma valência livre;

• fenil- (C_{1-3}) alquila-, ou 5- ou o
 heteroaril de 6 elementos- (C_{1-3}) alquila-, em que o
 fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos
 independentemente é não substituído, mono-, ou di-
 substituído, em que os substituintes são selecionados
 independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila
 (especialmente metil, etil) , (C_{1-4}) alcoxi
 (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3})
 fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3})
 fluoroalcoxi (especialmente trifluorometoxi) , e
 ciano;

em que as características expostas em qualquer
 uma das concretizações 2) até 29) destinam-se a ser
 aplicadas *mutatis mutandis* também aos compostos da fórmula
 (III_P) de acordo com a concretização 31); em que
 especialmente as seguintes concretizações são deste modo
 possíveis e pretendidas e com isto expostas especificamente
 de forma individualizada:

31+10+26, 31+1+10, 31+13+10+26, 31+13+10,
 31+13+26, 31+13, 31+17+10+26, 31+17+10, 31+17+13+10+26,
 31+17+13+10, 31+17+13+26, 31+17+13, 31+17+26, 31+17, 31+26,
 31+27+10+26, 31+27+10, 31+27+13+10+26, 31+27+13+10,
 31+27+13+26, 31+27+13, 31+27+17+10+26, 31+27+17+10,

31+27+17+13+10+26, 31+27+17+13+10, 31+27+17+13+26,
 31+27+17+13, 31+27+17+26, 31+27+17, 31+27+26, 31+27,
 31+28+10+26, 31+28+10, 31+28+13+10+26, 31+28+13+10,
 31+28+13+26, 31+28+13, 31+28+17+10+26, 31+28+17+10,
 31+28+17+13+10+26, 31+28+17+13+10, 31+28+17+13+26,
 31+28+17+13, 31+28+17+26, 31+28+17, 31+28+26, 31+28, 31.

In the list above the numbers refer to the concretizações according to their numbering provided hereinabove whereas "+" indicates the limitations as outlined above.

[0082] 32) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1) que são selecionados a partir dos seguintes compostos:

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -N -(3 -dimetilamino -propil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -metil -benzil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil)
-2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(3 -fluoro -
benzil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin
-5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -fluoro -
benzil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin
-5 -ilamino) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dietilamino -etil) -2 -(2 -
propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -
acetamida;

N -Benzil -N -[2 -(butil -metil -amino) -etil] -2
-(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetamida;

N -Benzil -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -
etil] -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5
-ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
fenetil -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -dimetilamino -
propil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-fluoro -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-o -tolil -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -
il -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -
pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -fluoro -benzil) -N -(2 -
pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
((E) -2 -metil -3 -fenil -alil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(6
-trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -fenetil -acetamida;

N -(2 -Cloro -4 -fluoro -benzil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2,4 -difluoro -benzil) -N -(2
-pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -(3 -fenil -propil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -((E) -3 -fenil -alil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(4
-fluoro -2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2
-(3 -trifluorometil -fenil) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2
-(2 -trifluorometil -fenil) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[1
-(2 -trifluorometil -fenil) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dietilamino -etil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -((E) -2 -metil -3 -fenil -
alil) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -etil] -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(2 -oxo -pirrolidin -1 -
il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -morpholin -4 -il -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Ciano -etil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(tetraidro -piran -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(4 -metil -tiazol -2 -ilmetil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[1 -(1 -etil -1H -pirazol -3 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2,2 -trifluoro -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -metil -amino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(6 -Cloro -2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -6 -metoxi -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster *terc* -butílico de ácido -5 -({[(2 - Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) - carbamoil] -metil} -amino) -4,4 -dimetil -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -4,4 -dimetil -1,2,3,4 - tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) - N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) - acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 - tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) - acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 - isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) - acetamida;

Éster metílico de ácido 5 -({[benzil -(2 - dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -2 -(2 -butiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -3 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

(E) -N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -acrilamida;

(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida;

éster etílico de ácido {Benzil -[(E) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -acriloil] -amino} - acético;

(E) -N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -acrilamida;

(E) -N -(2 -Cloro -benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida;

(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1,1 -dioxo -tetraidro -116 -tiophen -3 -il) -acrilamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -metil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -propionamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -propionamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -propionamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -propionamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(3 -metil -butil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

éster metílico de ácido 5 -{[Benzil -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -metoxi} -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -fluoro -benzil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -il -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -
pirrolidin -3 -il) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -
acetamida;

Éster isopropílico de ácido 8 -({[Benzil -(2 -
dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -
dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -2 -(2 -benzil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -
acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -cicloexilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -acetamida;

2 -(2 -Benzoil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -
8 -ilamino) -N -benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -
acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -
acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

éster metílico de ácido 8 -{[Benzil -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -metoxi} -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

2 -(2 -Benzoil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -((2 -Ciclopentil -1,2,3,4 -tetraidroisoquinolin -5 -il)amino) -N -(2 -(dimetilamino)etil) -N -(2 -(trifluorometil)benzil)acetamida;

2 -((2 -(Ciclopropilmetil) -1 -metil -1,2,3,4 -tetraidroisoquinolin -5 -il)amino) -N -(2 -(dimetilamino)etil) -N -(2 -(trifluorometil)benzil)acetamida; e

2 -((2 -(Ciclopropilmetil) -3 -metil -1,2,3,4 -
tetraidroisoquinolin -5 -il)amino) -N -(2 -
(dimetilamino)etil) -N -(2 -
(trifluorometil)benzil)acetamida.

[0083] 33) Outra concretização refere-se
aos compostos de acordo com a concretização 1) os quais são
selecionados a partir dos seguintes compostos:

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -pirrolidin -1 -il -propil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster *terc* -butílico de ácido 4 -{2 -[[2 -(2 -
Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetil] -(2 -trifluorometil -benzil) -amino] -
etil} -piperazina -1 -carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -piperidin -1 -il -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Azepan -1 -il -etil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -diisopropilamino -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopropil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(4 -hidroxi -cicloexil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidroxi -3 -metoxi -propil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metoxi -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[1,4]dioxan -2 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metanossulfonil -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(etil -metil -amino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(4 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -4 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidroxi -propil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidroxi -2 -metil -propil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3,3,3 -trifluoro -2 -hidroxi
-propil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -hidroxi -ciclopentilmetil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -etil) -metil
-amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(metil -prop -2 -inil -
amino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -tiazol -5 -ilmetil -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -
difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -isoxazol -5 -ilmetil -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -hidroxi -2 -metil -propil) -acetamida;

éster *terc* -butílico de ácido 3 -{[[2 -(2 -
Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -

ilamino) -acetil] -(2 -trifluorometil -benzil) -amino] -
metil} -pirrolidine -1 -carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
piridin -2 -ilmetil -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(5
-metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(6
-metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(5 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
tiazol -2 -ilmetil -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(4
-metil -tiazol -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(5
-fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2,6 -difluoro -benzil) -N -(2
-dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3,3 -dimetil -butil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3,3 -dimetil -butil) -N -(3 -
metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[metil -(2,2,2 -trifluoro
-etil) -amino] -etil} -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -
ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -pirrolidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -pirrolidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -fluoro -
etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -8 -fluoro -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -8 -fluoro -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -6 -metil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1S*,2S*) -2 -fluoro -
ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino] -acetamida;

N -{2 -[(2 -Fluoro -etil) -metil -amino] -etil} -
2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -
5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -prop -2 -inil
-1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -3 -oxo -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -3 -
oxo -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -3 -
oxo -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Isobutil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1 -oxo -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -hidroxi -2 -metil -propil) -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -[2 -((1R*,2R*) -2 -fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -acrilamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -propionamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -3 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -furan -3 -il) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -1 -metil -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(1,2 -dimetil -propil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -sec -Butil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[2 -(1 -Ciclopropil -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(3 -metil -oxetan -3 -ilmetil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster metílico de ácido [5 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolin -2 -il] - acético;

2 -(2 -Ciclobutilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[2 -(2,2 -Difluoro -propionil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1R*,2R*) -2 -fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Cianometil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -
furan -3 -il) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino]
-N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

éster metílico de ácido [5 -({[(2 -Dimetilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolin -2 -il] -
acético;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -
etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(3
-trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -piridin -2 -il
-1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -pirimidin -2 -
il -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil
-benzil) -2 -[2 -(4 -trifluorometil -tiazol -2 -il) -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(R) -1 -pirrolidin -3 -ilmetil
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(S) -1 -pirrolidin -3 -ilmetil
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -il -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropanocarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Butiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -
5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Isobutiril -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[2 -(2 -Metoxi -acetil) -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutanecarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(3 -metil -
butiril) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -
(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -
furan -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster metílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -
amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

éster etílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -
amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

prop -2 -inil éster de ácido 5 -({[(2 -
Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

éster etílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -
amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -fluoro -etil éster de ácido 5 -({[(2 -
Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

Etilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -
(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -
3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5
-ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil
-piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -(2 -propionil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropanocarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Butiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -
5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Isobutiril -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -[2 -(2 -Metoxi -acetil) -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutanocarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -
furan -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -

ilamino] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -
acetamida;

éster metílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

éster etílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

prop -2 -inil éster de ácido 5 -({[(2 -Metilamino
-etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -
carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina
-2 -carboxílico;

éster alílico de ácido 5 -({[(2 -metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

2 -fluoro -etil éster de ácido 5 -({[(2 -
Metilamino -etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina
-2 -carboxílico;

etilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -
(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -
metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

isopropilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]

-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

terc -butilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(2,2,2 -trifluoro -
etilamino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

N -(2 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
metilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -piperazin -1 -il -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -etilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -piperidin -4 -il -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Amino -etil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -
benzil) -acetamida;

2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5
-ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil
-benzil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
metilamino -etil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclobutil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[metil -(tetraidro -furan
-3 -il) -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(isopropil -metil -amino)
-etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopropilmetil -metil -amino) -etil] -2
-(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopentil -metil -amino) -etil] -2 -(2
-ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -1 -metil -
etil) -metil -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[etil -(3 -metil -oxetan -
3 -ilmetil) -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil)
-acetamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N
-(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N
-(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -etil) -metil -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -3 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopropil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -pirrolidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -azetidin -
1 -il) -2 -oxo -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -azetidin -
1 -il) -2 -oxo -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -
ilmetil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dietilamino -etil) -2 -(2 -etil
-1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -fluoro -
benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metil -benzil)
-acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil)
-2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino)
-acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -trifluorometil
-benzil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dietilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil
-benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -3 -il) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2,6 -Difluoro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -metil -piridin
-2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(6 -metil -piridin
-2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -fluoro -
piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(6 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -metanesulfonil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -ácido carboxílico dimetilamida;

8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -ácido carboxílico metilamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propionil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Benzoil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

isopropil éster de ácido 8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -(2 -Cicloexilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil
-benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropanocarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(pirrolidina -
1 -carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino]
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2 -dimetil
-propil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino] -N -
(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil
-benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -(2 -trifluorometil -
benzil) -acetamida;

2 -((R) -2 -Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -((S) -2 -Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1R,2R) -2 -
fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1S,2S) -2 -
fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilmetil) -1 -(2 -dimetilamino -etil) -1 -(2
-trifluorometil -benzil) -uréia;

2 -[2 -(2,2 -Difluoro -ciclopropanocarbonil) -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -
dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(furan -2 -
carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida.

[0084] Os compostos da fórmula (I) de acordo com a concretizações 1) até 33) e seus sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de composições farmacêuticas para administração entérica (especialmente oral) ou administração parentérica (incluindo aplicação tópica ou inalação) .

[0085] A produção das composições farmacêuticas poderá ser realizada de uma maneira que será familiar para qualquer pessoa versada na técnica (vide, por exemplo, Remington, *The Science e Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005) , Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]) por trazer os compostos descritos de fórmula (I) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, para uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou líquidos terapeuticamente compatíveis, inertes, não tóxicos, adequados e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

[0086] A presente invenção também se refere a um método para a prevenção ou tratamento de uma enfermidade ou distúrbio mencionado neste contexto que compreende administrar a um paciente uma quantidade farmacologicamente ativa de um composto da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) até 33) .

[0087] De acordo com uma concretização preferida da invenção, a quantidade administrada está compreendida entre 1 mg e 1000 mg por dia, com particularidade entre 5 mg e 500 mg por dia, com maior particularidade entre 25 mg e 400 mg por dia, especialmente entre 50 mg e 200 mg por dia.

[0088] Sempre que a palavra "entre" é usada para descrever uma faixa numérica, deve ser compreendido que os pontos extremos da faixa indicada estão explicitamente incluídos na faixa. Por exemplo: se uma faixa de temperaturas for descrita como estando entre 40°C e 80°C, isto significa que os pontos extremos 40°C e 80°C estão incluídos na faixa; ou se uma variável for definida como sendo um inteiro entre 1 e 4, isto significa que a variável é compreendida pelo inteiro 1, 2, 3, ou 4.

[0089] A não ser que seja usado com relação a temperaturas, o termo "em torno de" colocado antes de um valor numérico "X" refere-se no presente pedido de patente a um intervalo que se estende a partir de X menos 10% de X até X mais 10% de X, e de preferência a um intervalo que se estende desde X menos 5% de X até X mais 5% de X. Nos casos particulares de temperaturas, o termo "em torno de" colocado antes de uma temperatura "Y" refere-se no presente pedido de patente a um intervalo que se estende a partir de uma temperatura Y menos 10°C até Y mais 10°C, e de preferência a um intervalo que se estende de Y menos 5°C até Y mais 5°C.

[0090] Para evitar qualquer dúvida, se compostos estão descritos como sendo de utilidade para a prevenção ou tratamento de determinadas enfermidades, esses compostos são também adequados para o uso na preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento das ditas enfermidades.

[0091] Os compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) até 33) são de utilidade para a prevenção ou tratamentor a prevenção ou tratamento de distúrbios relativos a uma disfunção do receptor de CXCR7 ou seus ligantes, ou seja, referentes a uma disfunção do receptor de CXCR7, ou disfunção dos ligantes que sinalizam através de CXCR7, ou disfunção de sinalização de ligantes de CXCR7 (CXCL12 e CXCL11) através de seus outros receptores (CXCR4 e CXCR3) .

[0092] Enfermidades ou distúrbios relacionados ao receptor de CXCR7 r ou seus ligantes são especialmente selecionados a partir de:

- Cânceres (de forma notável carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástases do cérebro, mielomas múltiplos, carcinoma de células claras renal, câncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastático, carcinoma hepatocelular, tumores de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer colorretal, tumores cerebrais, sarcoma de Ewing, linfoma, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de células "T" do adulto, doença limfoproliferante, e sarcoma de Kaposi; da mesma forma que coriocarcinoma; especialmente glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástases do cérebro,

adenocarcinoma pancreático, linfoma, linfoma de Burkitt, e linfoma de Hodgkin) ;

- doenças inflamatórias (de forma notável asma, distúrbio pulmonar obstrutivo crônico, aterosclerose, miocardite, e sarcoidose; da mesma forma que rinossinusite crônica; especialmente rinossinusite crônica, asma, e aterosclerose;

- distúrbios autoimunes (de forma notável esclerose múltipla, artrite reumatóide, enfermidade inflamatória do intestino, eritematose lúpica sistêmica, nefrite lúpica, cistite intersticial, e doença celíaca; da mesma forma que encefalomielite auto-imune, doenças desmielinizantes, osteoartrite, e diabetes do tipo I; especialmente esclerose múltipla, artrite reumatóide, enfermidade inflamatória do intestino, e encefalomielite auto-imune) ;

- rejeição de transplantes (de forma notável rejeição de aloenxerto renal, rejeição de aloenxertos cardíacos, e doenças de enxerto-versus-hospedeiro provocadas por transplante de células-tronco hematopoéticas) ; e

- fibrose (de forma notável fibrose hepática, cirrose hepática, e fibrose pulmonar idiopática; especialmente cirrose hepática) .

[0093] De forma notável essas enfermidades ou distúrbios relacionados com o receptor de CXCR7 ou seus ligantes são cânceres e distúrbios autoimunes.

[0094] Além disso, outras enfermidades ou distúrbios relacionados com o receptor de CXCR7 ou seus ligantes são enfermidades que envolvem metástase mediada por CXCR7 e / ou CXCL12 e / ou CXCL11, quimiotaxia,

aderência celular, migração trans-endotelial, proliferação e / ou sobrevivência celular.

[0095] Além disso, outras enfermidades ou distúrbios relacionados com o receptor de CXCR7 ou seus ligantes são enfermidades vasculares pulmonares; insuficiência renal aguda; isquemia incluindo isquemia cerebral; sistema nervoso central lesionado; transplante de HSC; hipertensão pulmonar; síndrome hemolítico-urêmica associada à toxina Shiga-; pré-eclâmpsia; e HIV / AIDS. Ainda mais enfermidades e distúrbios relacionados com o receptor de CXCR7 ou seus ligantes são retinopatia diabética proliferante; encefalite do vírus Nilo Ocidental; síndrome aguda das coronárias; hipertensão; lesão vascular; angiogênese; e disfunções cerebrais e neuronais (tais como componentes inflamatórios de doença de Alzheimer); distúrbios relacionados com estresse (tais como ansiedade, depressão, e estresse pós-traumático) ; e enfermidades envolvendo receptores opióides. De acordo com uma sub-concretização, uma outra enfermidade ou distúrbio particular relacionado com o receptor de CXCR7 ou seus ligantes é compreendido especialmente por hipertensão pulmonar.

[0096] Além disso, outras enfermidades ou distúrbios particulares relacionados com uma disfunção do receptor de CXCR7 ou seus ligantes são selecionada forma de umpartir do grupo que consiste de disfunção dos rins; polípose nasal; rejeição de aloenxertos cardíacos; disfunção cardíaca; aterosclerose; asma; glomerulonefrite; dermatite de contacto; enfermidade inflamatória intestinal; colite; psoríase; e lesão de reperfusão.

[0097] Além disso, outras enfermidades ou distúrbios particulares relacionados com uma disfunção do

receptor de CXCR7 ou seus ligantes são mobilizações de células-tronco hematopoiéticas.

[0098] O termo "câncer" refere-se a todos os tipos de cânceres tais como carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno, glioblastoma multiforme, metastases cerebrais, mielomas múltiplos, carcinoma de células claras renal, câncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastático, rabdomiosarcoma, carcinoma hepatocelular, tumores de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, tumores orais, leucemia de células "T" de adultos, câncer de vesícula biliar, tumores cerebrais, câncer esofágico, sarcoma de Ewing, câncer da bexiga, meningiomas, linfoma, tumores induzidos virais, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma do tipo MALT, carcinoma papilar de tireóide, câncer cervical, osteossarcoma, doença limfoproliferante, sarcoma de Kaposi', e coriocarcinoma; linfoma primário de célula B intra-ocular; e enfermidades que envolvem metástase medida por CXCR7 e/ou CXCL12 e/ou CXCL11. Além disso, câncer compreende ainda mesoteliomas, cancer dos ovários, cancer da cabeça e pescoço, câncer de pulmão de pequenas células, câncer do esôfago, câncer de estômago, câncer hepatobiliar, cancer do intestino delgado, câncer retal, câncer de rim, câncer de pênis, câncer uretral, câncer testicular, câncer vaginal, câncer uterino, câncer de tireóide, câncer de paratireóide, câncer suprarrenal, câncer do pâncreas endócrino, câncer carcinóide, câncer ósseo, câncer da pele, retinoblastomas, linfoma não-Hodgkin, doença de Castleman multicêntrica ou câncer associado à AIDS-, linfoma primário, e tumores neuroectodérmicos. O termo compreende ainda coriocarcinoma. De preferência, o termo refere-se a carcinomas, leucemias, adenocarcinomas, glioma maligno,

glioblastoma multiforme, metástases cerebrais, mielomas múltiplos, carcinoma de células claras renal, câncer de próstata, adenocarcinoma pancreático, melanoma, melanoma metastático, carcinoma hepatocelular, tumores de cólon, câncer de mama, câncer de pulmão de células não pequenas, câncer coloretal, tumores cerebrais, sarcoma de Ewing, linfoma, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, leucemia de células "T" de adulto, doença linfoproliferante, e sarcoma de Kaposi; especialmente a glioma maligno, glioblastoma multiforme, metástases cerebrais, adenocarcinoma pancreático, linfoma, linfoma de Burkitt, e linfoma de Hodgkin.

[0099] O termo "distúrbios autoimunes" refere-se a enfermidades e distúrbios que compreendem artrite reumatóide (RA); esclerose múltipla (MS); encefalomielite autoimune; e enfermidade inflamatória intestinal (IBD, que compreende especialmente doença de Crohn e colite ulcerosa). Além disso, as doenças autoimunes compreendem ainda distúrbios tais como lúpus eritematoso sistêmico (SLE) ; psoríase; artrite psoriática; nefrite lúpica; cistite intersticial; doença celíaca; síndrome antifosfolípide; tireoidite, tal como tireoidite de Hashimoto; tireoidite linfocítica; miastenia grave; diabetes tipo I; uveíte; episclerite; esclerite; a doença de Kawasaki; uveo-retinite; uveíte posterior; uveíte associada com doença de Behcet; síndrome de uveomeningite; encefalomielite alérgica; enfermidades atópicas tais como rinite, conjuntivite, dermatite; e doenças auto-imunes pós-infecciosas, incluindo febre reumática e glomerulonefrite pós-infecciosa. O termo compreende ainda encefalomielite auto-imune; doenças desmielinizantes; osteoartrite. De acordo com uma sub-concretização, distúrbios autoimunes incluem especialmente artrite reumatóide (RA); esclerose

múltipla (MS); e doença inflamatória do intestino (incluindo doença de Crohn e colite ulcerosa); bem como lúpus eritematoso sistêmico (LES); nefrite lúpica; cistite intersticial; doença celíaca; e diabetes tipo I; da mesma forma que, além disso, encefalomielite auto-imune; enfermidades desmielinizantes; e osteoartrite.

[00100] O termo "enfermidades inflamatórias" refere-se a diseases e distúrbios que compreendem especialmente rhinusitis crônica, bem como a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), aterosclerose, miocardite, doença do olho seco, sarcoidose, e miopatias inflamatórias, bem como lesão pulmonar aguda. O termo "rejeição de transplante" refere-se a enfermidades e distúrbios que compreendem a rejeição de órgãos transplantados tais como rim, fígado, coração, pulmão, pâncreas, córnea, e pele; doenças de enxerto-versus-hospedeiro ocasionadas por (hematopoiético) transplante de células-tronco; rejeição do enxerto crônica e vasculopatia do enxerto crônica.

[00101] A fibrose pode ser definida como compreendendo especialmente cirrose hepática, da mesma forma que fibrose pulmonar idiopática, fibrose renal, fibrose do endomíocárdio, e artrofibrose. O termo compreende ainda fibrose hepática.

[00102] Os compostos da fórmula (I) tais como definidos nas concretizações 1) a 33) são em particular de utilidade como agentes terapêuticos para a prevenção ou tratamento de câncer. Eles podem ser usados como agentes terapêuticos individuais ou em combinação com um ou mais agentes de quimioterapia e / ou radioterapia e / ou terapia direcionada. De acordo com uma sub-concretização, quando um composto da fórmula (I) é usado para a prevenção ou tratamento de um câncer em combinação

com um ou mais agentes de quimioterapia e / ou radioterapia, esse câncer é especialmente um glioma maligno, em particular um glioblastoma multiforme. Esse tratamento combinado pode ser realizado simultaneamente, separadamente, ou durante um período de tempo.

[00103] Deste modo, a invenção também se refere a composições farmacêuticas que compreendem um material carreador farmaceuticamente aceitável, e:

- um composto da fórmula (I) tal como definido nas concretizações 1) até 33) ;
- e um ou mais agentes de quimioterapia citotóxica.

[00104] Deste modo, a invenção refere-se ainda a um kit que compreende

- uma composição farmacêutica, com a dita composição compreendendo um material carreador farmaceuticamente aceitável, e:

➤ um composto da fórmula (I) tal como definida nas concretizações 1) a 33) ;

- e instruções de como usar a dita composição farmacêutica para a prevenção ou o tratamento de um câncer (especialmente de um glioma maligno, em particular de um glioblastoma multiforme) , em combinação com quimioterapia e / ou radioterapia e / ou terapia direcionada.

[00105] Os termos "radioterapia" ou "terapia de radiação" ou " oncologia de radiação", refere-se ao uso médico de radiação de ionização na prevenção

(terapia de adjuvante) e / ou tratamento de câncer; incluindo radioterapia externa e interna.

[00106] O termo "terapia direcionada" refere-se à prevenção (perapia adjuvante) e / ou tratamento de câncer com um ou mais agentes neoplásyicos, tais como pequenas moléculas ou anticorpos que atacam tipos específicos de células cancerosas com menos perigo para as células normais. Algumas terapias direcionadas bloqueiam a ação de determinas enzimas, proteínas, ou outras moléculas envolvidas no crescimento e propagação das células de câncer. Outros tipos de terapias direcionadas ajudam a matar as células cancerosas do sistema imunitário (imunoterapias); ou distribuir substâncias tóxicas diretamente às células de câncer e matar as mesmas.

[00107] O termo "quimioterapia" refere-se ao tratamento de câncer com um ou mais agentes anti-neoplásticos citotóxicos ("agentes de quimioterapia citotóxicos"). A quimioterapia é usada muitas vezes em conjunto com outros tratamentos de câncer, tais como terapia de radiação ou cirurgia. O termo especialmente refere-se a agentes quimioterapêuticos convencionais que agem matando as células que se dividem rapidamente, uma das propriedades principais da maior parte das células cancerosas. A quimioterapia pode usar um fármaco de uma só vez (quimioterapia com agente único) ou vários fármacos de uma só vez (quimioterapia de combinação ou poliquimioterapia). A quimioterapia que utiliza fármacos que convertem em atividade citotóxica apenas na exposição à luz é chamada de fotoquimioterapia ou terapia fotodinâmica.

[00108] O termo "agente de quimioterapia citotóxica" ou "agente de quimioterapia" da forma que é usado neste contexto refere-se a um agente anti-neoplástico ativo que induz apoptose ou morte de células necróticas.

Quando usado em combinação com os compostos da fórmula (I), o termo especialmente refere-se a agentes de quimioterapia citotóxicos convencionais tais como:

a) agentes de alquilação (por exemplo, mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, estreptozocin, carmustina, lomustina, melfalan, busulfan, dacarbazina, temozolomida, tiotepa ou altretamina) ;

b) fármacos de platina (por exemplo cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina) ;

c) fármacos antimetabólitos (por exemplo, 5-fluorouracil, capecitabina, 6-mercaptopurina, metotrexatoe, gemcitabina, citarabina, fludarabina ou pemetrexed) ;

d) antibióticos anti-tumor (por exemplo daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C ou mitoxantrona) ;

e) inibidores mitóticos (por exemplo, paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina ou estramustina) ;
ou

f) inibidores de topoisomerase (por exemplo, etoposídeo, teniposídeo, topotecan, irinotecan, diflomotecan ou elomotecan) .

[00109] Quando usado em combinação com os compostos da fórmula (I), os agentes de quimioterapia citotóxicos preferidos são os agentes de alquilação mencionados anteriormente (de forma notável mecloretamina, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida, streptozocin, carmustina, lomustina, melfalan, busulfan, dacarbazina, 3-metil-(triazin-4-il) imidazol-4-carboxamida (MTIC) e os

seus pró-fármacos tais como especialmente temozolomida, tiotepa, altretamina; ou os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos; em particular temozolomida) ; e inibidores mitóticos (de forma notável paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, estramustina; ou os sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos; em particular paclitaxel). A maioria dos agentes de quimioterapia citotóxicos preferidos a serem usados em combinação com os compostos da fórmula (I) ou (II) são aqueles rotineiramente utilizados no tratamento de glioblastoma multiforme, em particular temozolomida. A radioterapia é igualmente preferida.

[00110] A quimioterapia pode ser aplicada com uma intenção curativa ou ela pode ajudar a prolongar a vida ou para aliviar os sintomas.

a) Quimioterapia de modalidade combinada é o uso de fármacos com outros tratamentos de câncer, tais como terapia de radiação ou cirurgia.

b) Quimioterapia de Indução é o tratamento de câncer de primeira linha com um fármaco quimioterapêutico. Este tipo de quimioterapia é usado para intenção curativa.

c) A quimioterapia de consolidação é aplicada depois da remissão a fim de prolongar o tempo total livre da enfermidade e melhorar a sobrevivência global. O fármaco que é administrado é o mesmo fármaco que conseguiu a remissão.

d) A quimioterapia de intensificação é idêntica à quimioterapia de consolidação, mas utiliza-se um fármaco diferente daquele da quimioterapia de indução.

e) A quimioterapia de combinação envolve o tratamento de um paciente com um número de diferentes fármacos simultaneamente. Os fármacos diferem no seu mecanismo e efeitos colaterais. A maior vantagem reside na redução ao mínimo das chances de desenvolvimento de resistência a qualquer agente. Também, os fármacos muitas vezes podem ser usados sob doses mais baixas, reduzindo-se assim a toxicidade.

f) A quimioterapia neoadjuvante é administrada antes de um tratamento local, tal como cirurgia, e é projetada para contrair o tumor principal. Ela também é administrada a cânceres com um alto risco de doença micrometastática.

g) A quimioterapia adjuvante é dada depois de um tratamento local (radioterapia ou cirurgia) . Ela pode ser usada quando existe pouca evidência de câncer presente, mas existe o risco de reincidência. Ela também é de utilidade em matar quaisquer células cancerosas que se espalharam para outras partes do corpo. Estas micrometastases podem ser tratadas com quimioterapia adjuvante e podem reduzir as taxas de recaída causadas por estas células disseminadas.

h) A quimioterapia de manutenção é um tratamento de baixa dose repetido para prolongar a remissão.

i) A quimioterapia de salvamento ou quimioterapia paliativa é dada sem intenção curativa, mas simplesmente para diminuir a carga tumoral e aumentar a expectativa de vida. Para estes regimes, um melhor perfil de toxicidade é geralmente esperado.

[00111] Quando combinados com os compostos da fórmula (I), são preferidas as formas de quimioterapia preventiva ou curativa (ou *mutatis mutandis*: radioterapia)

tais como aquelas listadas sob a) , b) c) , d) , e) , e especialmente g) e / ou h) expostas anteriormente.

[00112] "Simultaneamente" ou "simultâneo", quando se referindo a um tipo de administração, significa no presente pedido de patente que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos pela mesma via e ao mesmo tempo.

[00113] "Separadamente" ou "separado", quando se faz referência a um tipo de administração, significa no presente pedido de patente que a administração do tipo em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos aproximadamente ao mesmo tempo por meio de pelo menos duas vias diferentes. Por exemplo, quando usado em combinação com radioterapia, os presentes moduladores de CXCR7 serão usados "separadamente".

[00114] Por administração "durante um período de tempo" fica entendida no presente pedido de patente a administração de dois ou mais ingredientes ativos e / ou de um ou mais ingredientes ativos em combinação com tratamento de radioterapia, em diferentes nomentos. De acordo com uma sub-concretização, o termo refere-se a um método de administração de acordo com o qual a totalidade da administração de um dos ingredientes ativos e / ou do tratamento de radioterapia, é completado antes de começar a administração do outro / ou outros. Desta maneira é possível administrar um dos ingredientes ativos / usar radioterapia, durante vários meses antes da administração do outro ingrediente ou ingredientes ativos. A administração "durante um período de tempo" abrange situações em que os ingredientes ativos não são dados com a mesma periodicidade (por exemplo, em que um ingrediente ativo é dado uma vez por dia e o outro é dado uma vez por semana) .

[00115] A administração "durante um período de tempo" também abrange situações em que os moduladores de CXCR7 da fórmula (I) serão usados em um tratamento que começa depois de um tratamento quimioterapêutico ou radioterapêutico inicial (por exemplo uma quimioterapia de indução), opcionalmente em combinação com outro / tratamento quimioterapêutico ou radioterapêutico em curso (por exemplo em combinação com uma quimioterapia de consolidação, uma quimioterapia de intensificação, uma quimioterapia adjuvante, ou uma quimioterapia de manutenção; ou seus equivalentes radioterapêuticos); em que esse outro / tratamento quimioterapêutico ou radioterapêutico em curso serão de forma simultânea, separadamente, ou durante um período de tempo no sentido de "não dado com a mesma periodicidade".

[00116] Os compostos da fórmula (I) tais como definidos nas concretizações 1) até 33) também são de utilidade em um método de tratamento de tumores que compreende administrar uma quantidade efetiva do composto da fórmula (I) em que a dita administração conduz a uma modificação nas propriedades do tumor, e em que a dita modificação é conseguida por meio da modulação do caminho do receptor de CXCL12; em que o dito tratamento pode opcionalmente ser realizado em combinação com um tratamento quimioterapêutico ou radioterapêutico convencional (caso em que o tumor é de forma notável um glioma maligno, em particular um glioblastoma multiforme). Esse tratamento combinado pode ser realizado simultaneamente, separadamente, ou durante um período de tempo.

[00117] Os compostos da fórmula (I) tais como definidos nas concretizações 1) até 33) também são de utilidade em um método de modulação de uma resposta imune que compreende a administração de uma quantidade efetiva do

composto da fórmula (I) em que a dita quantidade efetiva modula uma enfermidade inflamatória e em que a dita resposta é mediada pelo caminho do receptor de CXCL12.

[00118] Além disso, quaisquer preferências e (sub-) concretizações indicadas para os compostos da fórmula (I) (quer para os próprios compostos, seus sais, composições que contêm os compostos ou os seus sais, ou usos dos compostos ou seus sais, e assemelhados) aplicam-se *mutatis mutandis* aos compostos da fórmula (II) , (III) , (I_P) , (II_P) , e (III_P) .

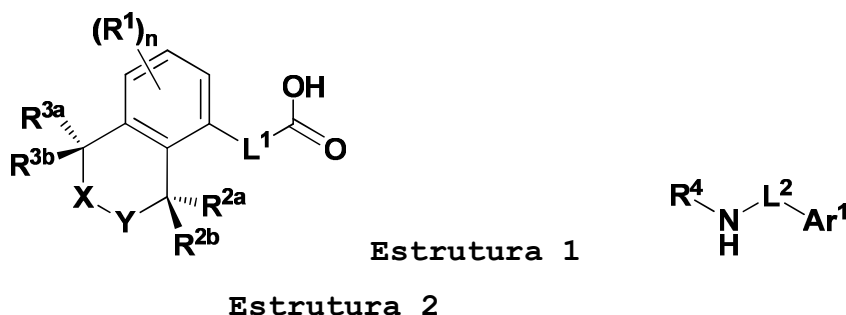
Preparação dos compostos da Fórmula (I)

[00119] Outro aspecto da invenção é compreendido por um processo para a preparação dos compostos da Fórmula (I). Os compostos de acordo com a Fórmula (I) da presente invenção podem ser preparados a partir de materiais de partida amplamente conhecidos disponíveis comercialmente de acordo com os métodos descritos na parte experimental, por meio de métodos análogos; ou de acordo com a sequência geral de reações descrita abaixo, em que R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, L¹, L², X, Y e Ar¹ são tais como definidas para a Fórmula (I). Outras abreviaturas usadas neste contexto são definidas explicitamente, ou são tais como definidas na seção experimental. Em alguns casos os grupos genéricos R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, L¹, L², X, Y e Ar¹ podem ser incompatíveis com a montagem ilustrada nos esquemas expostos adiante e deste modo irão requerer o uso de grupos de proteção (PG). O uso de grupos de proteção é amplamente conhecido na técnica (vide, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para os propósitos desta exposição, supor-se-á que

esses grupos de proteção quando necessários estão no lugar. Os compostos obtidos também podem ser convertidos em sais, especialmente nos seus sais farmacologicamente aceitáveis de uma maneira por si conhecida.

Acoplamento de amida como última etapa

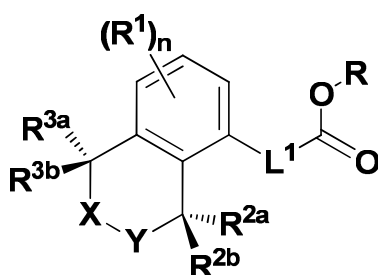
[00120] De uma maneira geral os exemplos da Fórmula (I) são obtidos a partir de o precursor de ácido carboxílico da Estrutura 1 e uma amina da Estrutura 2 utilizando-se HATU ou outro reagente de acoplamento de amida em um solvente tais como DCM ou DMF sob temperatura ambiente ou 0°C na presença de uma base do tipo TEA ou DIPEA.



Preparação dos compostos da Estrutura 1

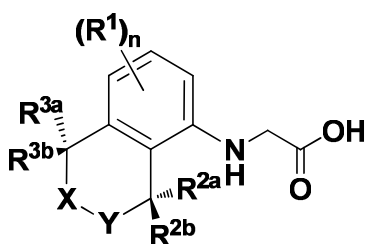
[00121] Os compostos da Estrutura 1 são preparados seja por clivagem de um composto da Estrutura 3 em que R representa um grupo *tert*-Butil, Etil, Metil ou group ou semelhantes. De acordo com uma reação típica um composto da Estrutura 3 é submetido a agitação com uma base tal como uma solução aquosa de NaOH ou solução aquosa de LiOH em um solvente tal como EtOH, MeOH ou THF sob a temperatura ambiente de refluxo. De acordo com um método alternativo, em particular se R é um grupo *tert*-butil um composto da Estrutura 3 é submetido a agitação em DCM sob a

temperatura ambiente na presença de TFA para se proporcionar um composto da Estrutura 1.

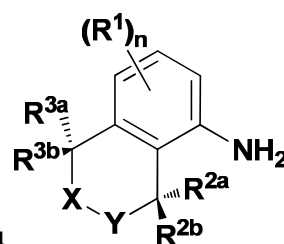


Estrutura 3

[00122] Os compostos da Estrutura 4 que representam um caso particular dos compostos da Estrutura 1 podem ser preparados pela reação de um composto da Estrutura 5 com monoidrato de ácido glicólico na presença de NaBH_3CN em um solvente tal como MeOH ou semelhante.



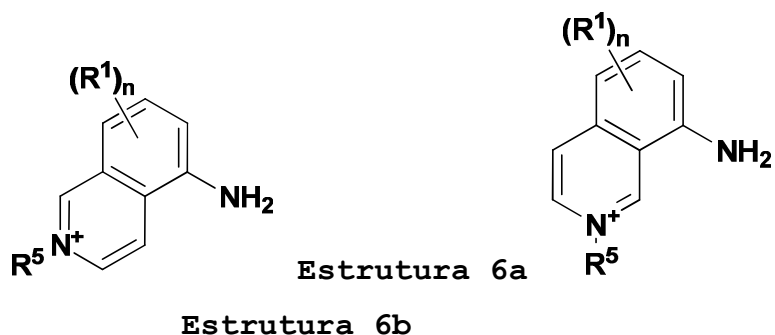
Estrutura 4



Estrutura 5

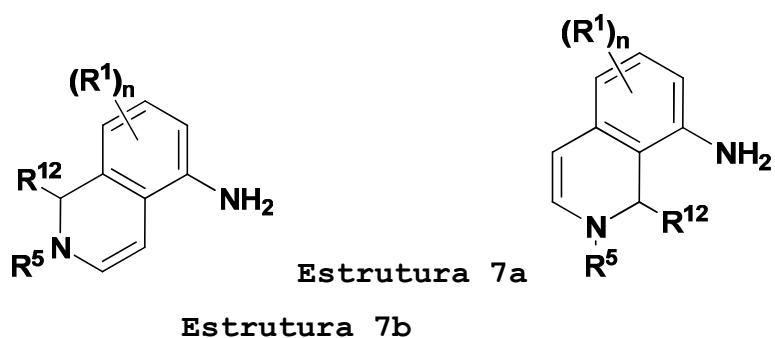
[00123] De acordo com um caso particular em que R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam H, os compostos da Estrutura 5 podem ser sintetizados a partir dos correspondentes derivados de 5- ou 8-aminoisoquinolina por meio de uma sequência de duas etapas. Deste modo uma 5- ou 8-aminoisoquinolina é então levada a reagir com um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tais como Cl, Br, I, OMs ou semelhante em uma reação de alquilação amplamente conhecida por uma pessoa que seja versada na técnica. De acordo com essa reação uma 5- ou 8-aminoisoquinolina é dissolvida em um solvente tal como

MeCN, dioxano, DMF ou semelhante na presença de um reagente do tipo R^5LG e e uma base tais como TEA, DIPEA, K_2CO_3 ou semelhante sob a temperatura ambiente, ou sob temperatura elevada temperatura elevada até ao refluxo para proporcionar um composto da Estrutura 6a ou um composto da Estrutura 6b respectivamente. Na etapa seguinte um composto da Estrutura 6a ou um composto da Estrutura 6b é reduzido por meio de $NaBH_4$ ou Pd/C ou semelhantes em um solvente tal como MeOH, EtOH que contém ou não água e AcOH para proporcionar um composto da Estrutura 5. Em alguns casos a transformação a partir de um composto da Estrutura 6a ou 6b para um composto da Estrutura 4 pode ser preparada em uma sequência de reações de um só vaso - duas etapas utilizando-se paládio em carvão vegetal como um catalisador sob uma pressão de gás hidrogênio a partir de 1 até 10 bar.

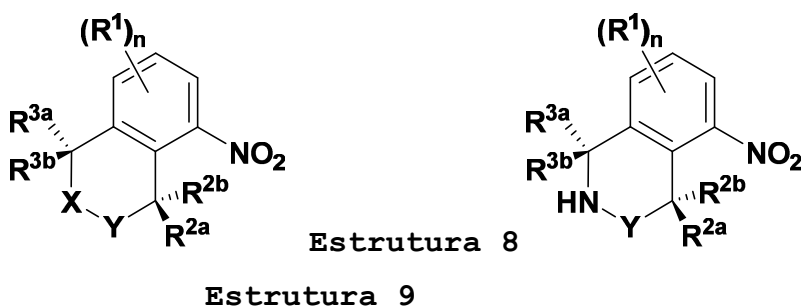


[00124] De acordo com um caso particular os compostos da Estrutura 5 em que $X=NR^5$ e seja um de R^{3a} ou R^{3b} mas não os dois representam um grupo alquila e respectivamente em que $Y=NR^5$ e seja um de R^{2a} ou R^{2b} mas não os dois representam um grupo alquila, um composto da Estrutura 6a ou 6b respectivamente, pode ser levado a reagir com um reagente de Grignard do tipo $R^{12}MgCl$ ou $R^{12}MgBr$ em um solvente tal como éter ou THF para se proporcionar um composto da Estrutura 7a e 7b, respectivamente. Estes compostos podem ser então reduzidos

em um solvente tal como MeOH ou EtOH com um agente de redução tal como NaBH_4 sob a temperatura ambiente para se proporcionar casos especiais dos compostos da Estrutura 5. Neste caso particular R^{12} representa um de R^{3a} , R^{3b} , R^{2a} ou R^{2b} .

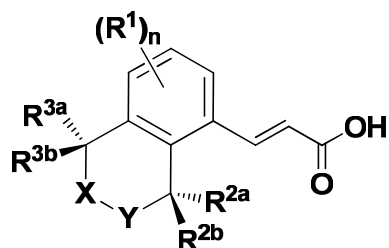


[00125] De acordo com um caso particular um composto da Estrutura 5 pode ser preparado a partir de um composto da Estrutura 8. De acordo com uma experiência típica um composto da Estrutura 8 é reduzido com Pd/C em um solvente, tal como EtOH, THF, EtOAc ou semelhante sob a temperatura ambiente na presença de H_2 ou com o auxílio de um gerador de hidrogênio H-Cube®. De uma forma alternativa, um composto da Estrutura 5 pode ser obtido a partir de um composto da Estrutura 8 por meio de reação com SnCl_2 em um solvente tal como DMF ou EtOH amplamente conhecido por uma pessoa que seja versada na técnica.

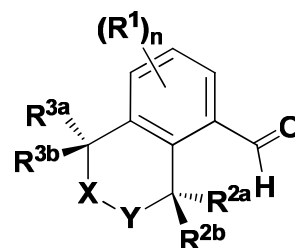


[00126] Um composto da Estrutura 8 encontra-se disponível comercialmente ou pode ser obtido a partir de um composto da Estrutura 9 por meio de de aminação redutora utilizando-se um aldeído ou um Ketum do tipo $R^{13}R^{14}CO$ e um agente de redução tal como $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ ou $NaBH_3CN$ ou semelhante em um solvente tal como MeOH, EtOH, DCM, ou semelhante. Neste caso R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$. No caso X representa NBoc, um composto da Estrutura 8 pode ser obtido a partir de um composto da Estrutura 9 por meio de reação com anidrido Boc em THF, DCM ou água na presença ou ausência de uma base.

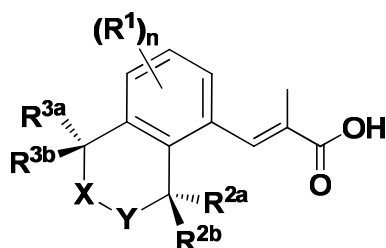
[00127] Os compostos da Estrutura 10 que representam um caso particular dos compostos da Estrutura 1 podem ser preparados por meio de sequência de condensação de Knoevenagel / descarboxilação de um material de partida da Estrutura 11 com ácido malônico em uma mistura of piridina e piperidina usados como solventes em uma reação amplamente conhecida por uma pessoa que seja versada na técnica. De uma forma semelhante os compostos da Estrutura 12 que representam um caso particular dos compostos da Estrutura 1 podem ser preparados por meio de condensação de Perkin de um material de partida da Estrutura 11 utilizando-se anidrido propiônico e NaOAc sem qualquer solvente sob uma temperaturae entre 150 e 200°C. Os compostos da Estrutura 13 que representam um caso particular dos compostos da Estrutura 1 podem ser preparados por meio de hidrogenação catalítica dos compostos da Estrutura 10. De acordo com uma experiência típica amplamente conhecido por uma pessoa que seja versada na técnica um composto da Estrutura 10 é dissolvido em MeOH, EtOH ou semelhante na presença ou ausência de AcOH, então Pd / C é adicionado e a suspensão resultante é submetida a agitação vigorosamente sob uma atmosfera de H_2 .



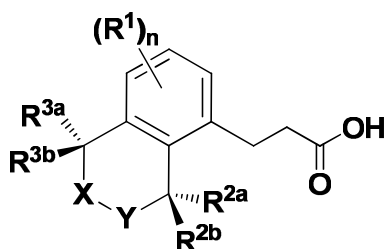
Estrutura 10



Estrutura 11



Estrutura 12

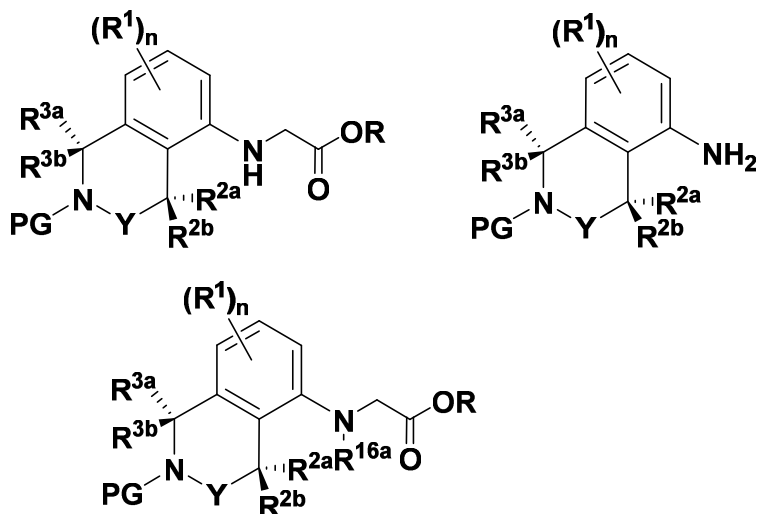


Estrutura 13

Preparação dos compostos da Estrutura 3

[00128] No caso R^5 representa um grupo (PG) tal como a Boc ou um grupo Cbz então os compostos da Estrutura 14 que são um caso particular dos compostos da Estrutura 3 podem ser preparados a partir dos compostos da Estrutura 15 que são um caso particular dos compostos da Estrutura 5 e estão descritos na literatura ou encontram-se disponíveis comercialmente. Deste modo, um composto da Estrutura 15 é levado a reagir com um acetato de alquilbromo tal como acetato de etilbromo em um solvente

tal como acetonitrila, na presença de e uma base tais como TEA ou DIPEA sob a temperatura ambiente.



Estrutura 14

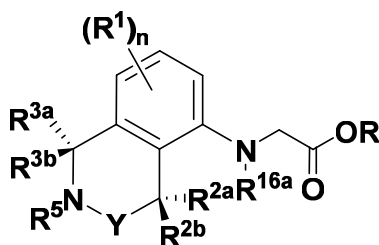
Estrutura 15

Estrutura 16

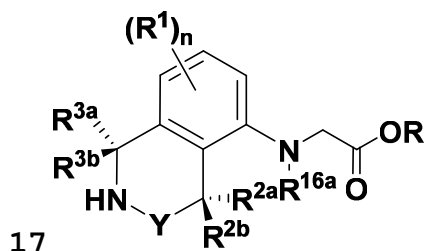
[00129] O composto da Estrutura 14 pode ser substituído para formar o correspondente composto da Estrutura 16 que também é um caso particular dos compostos da Estrutura 3 por meio de reação com um aldeído do tipo $R^{15}CHO$ em um solvente, tal como DCM na presença de AcOH e um agente de redução, tal como $NaBH(OAc)_3$. Neste caso R^{16a} corresponde ao grupo $R^{15}CH_2$.

[00130] No caso em que R^5 representa um grupo alquila, halogênio alquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila, então um composto da Estrutura 17 que é um caso particular dos compostos da Estrutura 3 podem ser preparados em um procedimento de duas etapas a partir de um composto da Estrutura 16. Consequentemente um composto da Estrutura 16 dissolvido em um solvente tal como DCM ou semelhante é levado a reagir com TFA ou com uma solução de HCl em dioxano sob a temperatura ambiente para se proporcionar um composto da Estrutura 18 ou seu

correspondente sal de HCl ou TFA. O composto da Estrutura 18 é então levado a reagir com um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída, tal como Cl, Br, I, OMs, OTf ou semelhante em uma reação de alquilação amplamente conhecida por uma pessoa que seja versada na técnica. De acordo com essa reação um composto da Estrutura 18 é dissolvido em um solvente tal como MeCN, dioxano, DMF ou semelhante na presença de um reagente do tipo R^5LG e uma base tais como TEA, DIPEA, K_2CO_3 ou semelhante sob a temperatura ambiente, ou sob temperatura elevada até ao refluxo. Um composto da Estrutura 18 também pode ser levado a reagir com um aldeído ou um Ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$ em um solvente tal como MeOH, EtOH e um agente de redução tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 17 em que R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$.



Estrutura

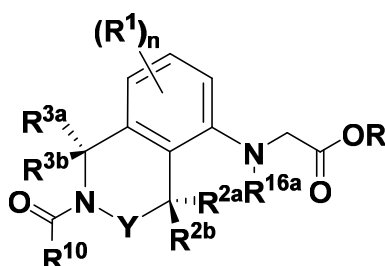


17

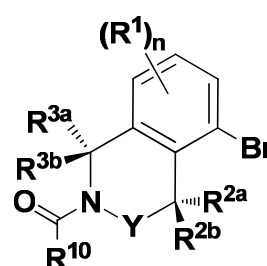
Estrutura 18

[00131] Um composto da Estrutura 19 que é um caso particular dos compostos da Estrutura 3 pode ser preparado a partir de um composto da Estrutura 18. De acordo com um procedimento de reação típico, um composto da Estrutura 18 é dissolvido em um solvente tal como DCM, THF

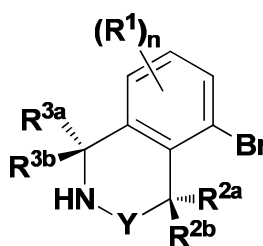
ou água é levado a reagir com cloreto ácido ou cloroformato $R^{10}COCl$ e uma base, tais como NaOH, K_2CO_3 , TEA ou DIPEA sob $0^\circ C$ para a temperatura ambiente, de acordo com um procedimento conhecido da pessoa versada na técnica. Os compostos da Estrutura 17 em que R^{16a} representa H também podem ser preparados a partir dos compostos da Estrutura 20 em seguida a uma reação do tipo Buchwald-Hartwig em que um composto da Estrutura 20 é levado a reagir com um sal de cloridrato de éster de glicina alquila na presença de uma base, tais como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $tBuOK$ e ligante tal como BINAP ou semelhante e um reagente de paládio tal como $Pd_2(dba)_3$, $Pd(PPh_3)_4$ ou semelhante em um solvente tal como tolueno, dioxano ou DMF sob uma temperatura entre 60 e $120^\circ C$.



Estrutura 19



Estrutura 20



Estrutura 21

[00132]

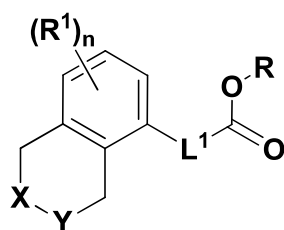
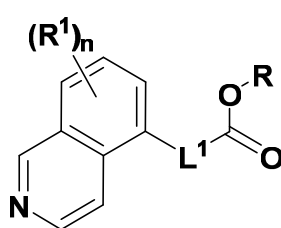
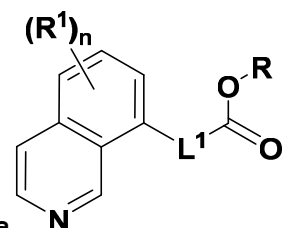
Os compostos da Estrutura 20 podem ser obtidos por meio de reação de um material de partida da Estrutura 21 dissolvido em um solvente tal como DCM, THF ou água com um cloreto ácido ou cloroformato $R^{10}COCl$ e e uma

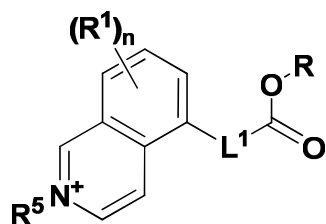
base tais como NaOH, K₂CO₃, TEA ou DIPEA sob 0°C para a temperatura ambiente, de acordo com um procedimento do conhecimento de uma pessoa versada na técnica .

[00133] Seguindo outro procedimento, os compostos da Estrutura 22, que são um caso particular dos compostos da Estrutura 3, podem ser preparados a partir dos compostos da Estrutura 23a ou 23b. De acordo com tal procedimento deixa-se um composto da Estrutura 23a ou 23b reagir com um reagente do tipo R⁵LG em que LG representa um grupo de saída tal como Cl, Br, I, OMs ou semelhante em uma reação de alquilação amplamente conhecida por uma pessoa que seja versada na técnica. De acordo com essa reação um composto da Estrutura 23a ou 23b é dissolvido em um solvente tal como MeCN, dioxano, DMF ou semelhante na presença de um reagente do tipo R⁵LG e uma base, tais como TEA, DIPEA, K₂CO₃ ou semelhante sob a temperatura ambiente, ou sob temperatura elevada até ao refluxo para proporcionar um composto da Estrutura 24a ou 24b. Então, um composto da Estrutura 24a ou 24b é reduzido por meio de NaBH₄ em um solvente tal como MeOH ou EtOH na presença ou the absence of water. De uma forma alternativa this last etapa can be carried out na presença de H₂ com um catalisador metálico, especialmente com Pd / C.

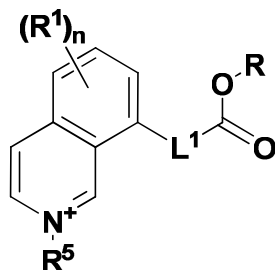
[00134] Seguindo ainda outro procedimento, as duas etapas descritas para a síntese de um composto da Estrutura 22 a partir de um composto da Estrutura 23a ou 23b podem ser invertidas. Em uma primeira etapa um composto da Estrutura 23a ou 23b pode ser reduzida pelo uso de PtO₂ em um solvente tal como AcOH ou EtOH na presença de um ácido sob condições de hidrogenação catalítica para proporcionar um composto da Estrutura 25a ou 25b respectivamente. Então, um composto da Estrutura 25a ou 25b pode ser levado a reagir com:

- um aldeído ou um Ketum de tipo $R^{13}R^{14}CO$ e um agente de redução, tal como $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ ou $NaBH_3CN$ ou semelhante em um solvente tal como MeOH, EtOH, DCM, ou semelhante. Neste caso R^5 corresponde ao $R^{13}R^{14}CH$
- um ácido carboxílico do tipo $R^{10}C(O)OH$ em um solvente tal como DMF ou DCM ou a mistura dos dois com um reagente de acoplamento tal como HATU ou semelhante com ou sem uma base tais como DIPEA ou TEA sob uma temperatura entre $0^\circ C$ e sob temperatura ambiente. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 22 em que R^5 corresponde a $R^{10}CO$.

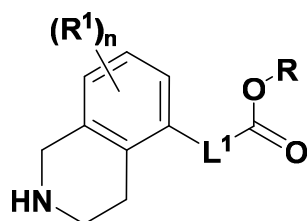
**Estrutura 22****Estrutura 23a****Estrutura 23b**



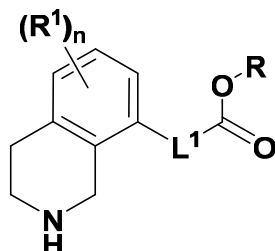
Estrutura 24a



Estrutura 24b



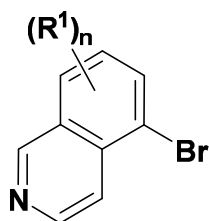
Estrutura 25a



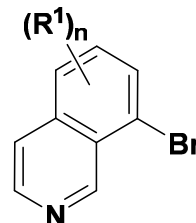
Estrutura 25b

[00135] Os compostos da Estrutura 23a ou 23b são facilmente acessíveis a partir de procedimentos conhecidos ou são encontrados disponíveis comercialmente. De acordo com um caso particular em que L^1 representa $-NHCH_2-$, $-NHCHR^{16a}-$ ou $-NHCR^{16b}R^{16c}-$, os compostos da Estrutura 23a ou 23b podem ser obtidos por meio de reação de um composto da Estrutura 26a ou 26b, respectivamente, seguindo uma reação do tipo Buchwald-Hartwig em que um material de partida da Estrutura 27 é levado a reagir com um sal de cloridrato de éster de alquila glicina na presença de uma base, tais como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , $tBuOK$ e ligante tal como

BINAP ou semelhante e um reagente de paládio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou semelhante em um solvente tal como tolueno, dioxano ou DMF sob uma temperatura situada entre 60 e 120°C.

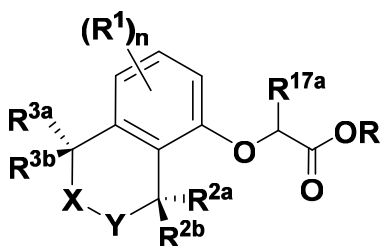


Estrutura 26a

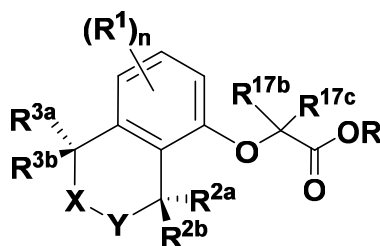


Estrutura 26b

[00136] Os compostos da Estrutura 27a e 27b que são um caso particular dos compostos da Estrutura 3 podem ser obtido a partir de compostos da Estrutura 28 disponíveis comercialmente. Em uma reação de alquilação amplamente conhecida para uma pessoa versada na técnica, um material de partida da Estrutura 28 é dissolvido em acetona, MeCN, THF ou semelhante e levado a reagir sob uma temperatura entre 40 e 80°C com um reagente do tipo $\text{R}^{17a}\text{CH}(\text{Br})\text{CO}_2\text{R}$ ou $\text{R}^{17b}\text{R}^{17c}\text{C}(\text{Br})\text{CO}_2\text{R}$, respectivamente, na presença de uma base, tais como TEA, DIPEA, ou K_2CO_3 ou semelhante para proporcionar um composto da Estrutura 27.

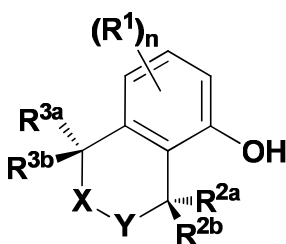


Estrutura 27a



Estrutura

27b



Estrutura 28

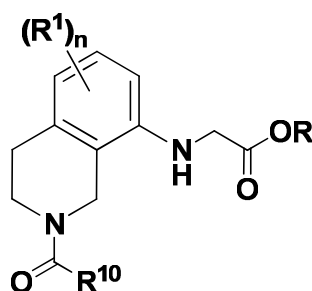
[00137] Compostos da Estrutura 29 que são um caso particular dos compostos da Estrutura 22 e como tal um caso particular dos compostos da Estrutura 3 podem ser preparados a partir de compostos da Estrutura 30. Tipicamente um composto da Estrutura 30 é dissolvido em DCM ou THF e levada a reagir com:

- um equivalente de um aldeído ou um ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$ em um solvente tal como MeOH, EtOH com adição de água e a agente de redução tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente com ou sem adição de um agente de desidratação, tal como $ZnCl_2$. Neste caso é obtido

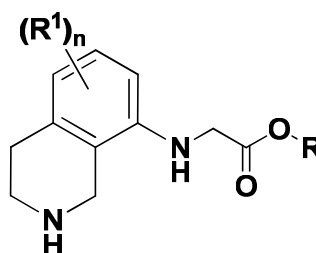
um composto da Estrutura 29 em que R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$.

- um cloreto de acetil ou um cloroformato do tipo $R^{10}C(O)Cl$, de uma forma alternativa um anidrido do tipo $R^{10}C(O)OC(O)R^{10}$ em um solvente tal como DCM ou THF ou semelhante com uma base, tais como TEA ou DIPEA sob uma temperatura entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente. ou de uma forma alternativa um ácido carboxílico do tipo $R^{10}C(O)OH$ em um solvente tal como DMF, DCM ou uma mistura dos dois com um reagente de acoplamento tal como HATU e outros assemelhados e e uma base tais como TEA ou DIPEA. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 29 em que R^5 corresponde a $R^{10}CO$.

- um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tal como um átomo de Br ou Cl, um metanossulfonato ou um grupo trifluorometanossulfonato em um solvente tal como DMF, MeCN ou THF com uma base, tais como TEA ou DIPEA ou semelhantes.



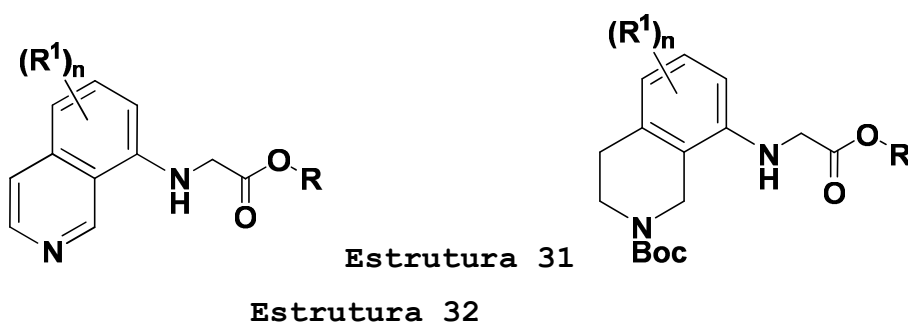
Estrutura 29



Estrutura 30

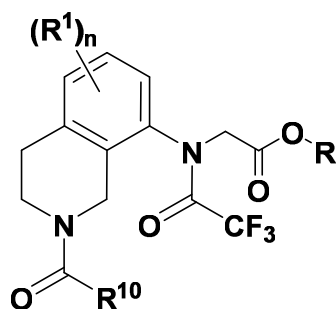
[00138] Compostos da Estrutura 30 podem ser preparados a partir de compostos da Estrutura 31 por meio de uma reação de redução acordo com um método já

descrito para a síntese de compostos da Estrutura 25a e 25b a partir de compostos da Estrutura 23a ou 23b, respectivamente. Os compostos da Estrutura 31 são um caso particular dos compostos da Estrutura 23a e 23b e são preparados de acordo com um método descrito para as suas sínteses. De uma forma alternativa os compostos da Estrutura 30 ou seus sais podem ser preparados a partir dos correspondentes compostos da Estrutura 32 de acordo com uma reação de clivagem Boc em que um composto da Estrutura 32 é dissolvido em DCM e levado a reagir com solução de TFA ou HCl em dioxano. Os compostos da Estrutura 32 são um caso particular dos compostos da Estrutura 29.



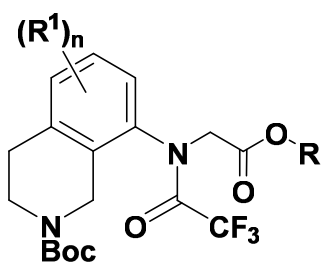
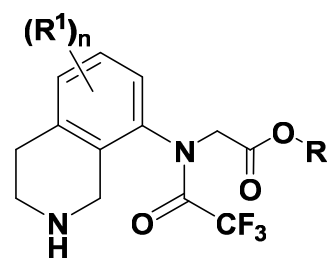
[00139] Os compostos da Estrutura 29 podem, de uma forma alternativa, ser preparados a partir dos compostos da Estrutura 32 sobre 4 etapas. Primeira, um composto da Estrutura 32 é protegido no átomo N anilínico por meio de uma formação de amida TFA de acordo com uma reação em que um composto da Estrutura 32 é dissolvido no DCM em conjunto com uma base, tais como TEA ou DIPEA seguido por anidrido trifluoroacético sob 0°C à temperatura ambiente para proporcionar um composto da Estrutura 35. O grupo de proteção Boc de um composto da Estrutura 35 é então removido em DCM ou dioxano ou uma mistura de ambos por reação com TFA ou solução de HCl em dioxano para se proporcionar um composto da Estrutura 34 ou um sal do

mesmo. Um composto da Estrutura 33 é então obtido a partir de um composto da Estrutura 34 por meio de uma reação análoga à formação de um composto da Estrutura 29 a partir de um composto da Estrutura 30. Na última etapa, o composto da Estrutura 33 obtido é levado a reagir em uma mistura de MeOH ou EtOH e água com uma base, tais como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou semelhante sob temperatura elevada entre 50 e 100°C para se proporcionar um composto da Estrutura 29 seguindo um método de desproteção de trifluoroacetamida amplamente conhecido por uma pessoa versada na técnica.



Estrutura 33

Estrutura 34

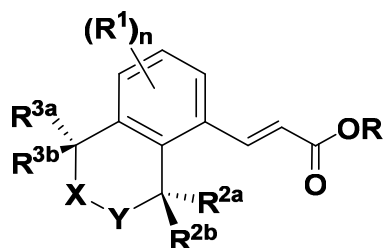


Estrutura 35

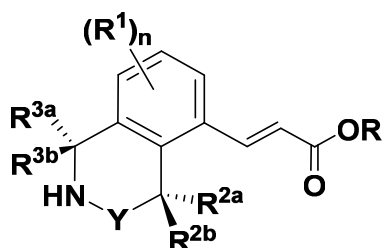
[00140] Os compostos da Estrutura 36 que são casos particulares dos compostos da Estrutura 3 podem ser preparados a partir dos compostos da Estrutura 39 (que são um caso particular dos compostos da Estrutura 10) em três etapas. Por isso, um composto da Estrutura 39 pode ser esterificado para se proporcionar um composto da Estrutura 38 por meio de reação com iodeto de etil em um solvente tal como MeCN com uma base tal como Cs_2CO_3 ou

semelhante sob uma temperatura acima da temperatura ambiente, por exemplo 55°C. Um composto da Estrutura 37 pode ser obtido a partir de um composto da Estrutura 38 por meio de uma reação de clivagem Boc clássica amplamente conhecido por uma pessoa que seja versada na técnica. Por último, um composto da Estrutura 36 é obtido depois da reação com:

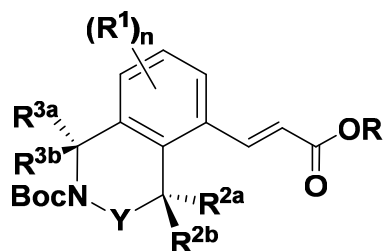
- um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tal como um átomo de Br ou Cl, um metanossulfonato ou um grupo trifluorometano sulfonatu em um solvente tal como DMF, MeCN ou THF com uma base, tais como TEA ou DIPEA ou semelhantes.
- um equivalente de um aldeído ou um ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$, em um solvente tal como MeOH, EtOH, com adição de água e um agente de redução, tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente com ou sem adição de um agente de desidratação tal como $ZnCl_2$. Neste caso, é obtido um composto da Estrutura 36 respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$.
- a ácido carboxílico do tipo $R^{10}C(O)OH$ em um solvente tal como DMF, DCM ou a mistura dos dois com um reagente de acoplamento, tal como HATU e outros assemelhados e uma base, tais como TEA ou DIPEA. Neste caso é obtido um composto da Estrutura 36, respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{10}CO$.



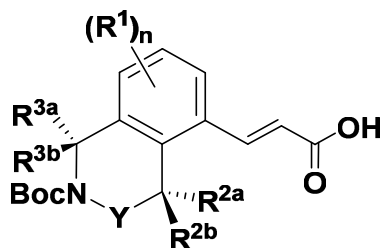
Estrutura 36



Estrutura 37



Estrutura 38

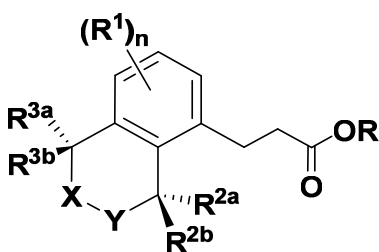


Estrutura

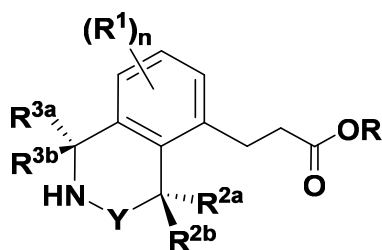
39

[00141] Em analogia, compostos da Estrutura 40 que são casos particulares dos compostos da Estrutura 3 podem ser preparados a partir de compostos da Estrutura 38. Por essa razão, um composto da Estrutura 38 pode ser reduzido com paládio em carvão vegetal em um procedimento de reação de hidrogenação catalítica amplamente conhecida por uma pessoa que seja versada na

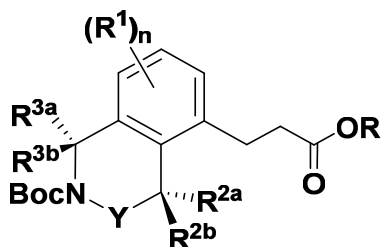
técnica para se proporcionar um composto da Estrutura 42. Um composto da Estrutura 41 pode ser obtido a partir de um composto da Estrutura 42 por meio de uma reação de clivagem Boc clássica com solvente de TFA ou HCl em dioxano em um solvente tal como DCM ou dioxano. Por último, um composto da Estrutura 40 é obtido depois da reação com um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tal como um átomo de Br ou Cl, um metanossulfonato ou um grupo trifluorometano esulfonato em um solvente tais como DMF, MeCN ou THF com uma base tais como TEA ou DIPEA ou semelhantes.



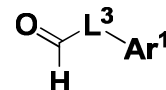
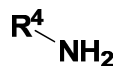
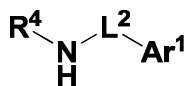
Estrutura 40



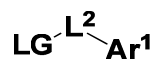
Estrutura 41



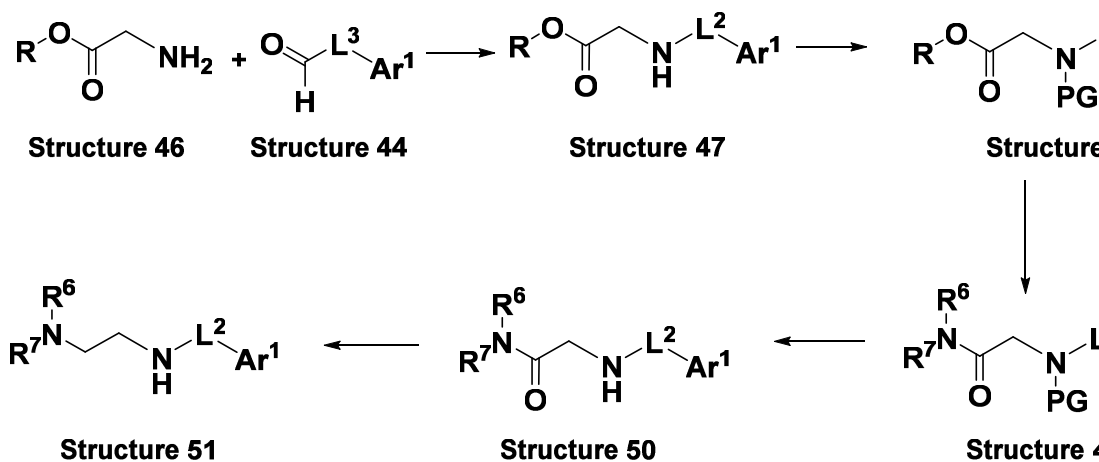
Estrutura 42

Síntese dos compostos da Estrutura 2**Estrutura 2****Estrutura 43****Estrutura 44**

[00142] Os compostos da Estrutura 2 encontram-se disponíveis comercialmente ou são preparados por meio de condensação de uma amina primária da Estrutura 43 com um aldeído da Estrutura 44 em uma reação de aminação redutora típica com um agente de redução, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN ou NaBH_4 em um solvente tal como THF, DCM, MeOH, água ou semelhante sob temperaturas entre 0°C e refluxo, preferencialmente sob a temperatura ambiente. Neste caso L^2 corresponde a $-\text{CH}_2-\text{L}^3$.

**Estrutura 45**

[00143] Os compostos da Estrutura 2 também podem ser obtidos por meio de condensação de uma amina da Estrutura 43 e um composto da Estrutura 45 com LG = halogênio como Cl, Br ou I em um solvente tal como EtOH, MeOH, THF, ou dioxano sob temperaturas situadas entre 0°C e refluxo, de preferência sob temperatura de refluxo na presença de NaI no caso de LG = halogênio como Cl ou Br.



Esquema de Reação A

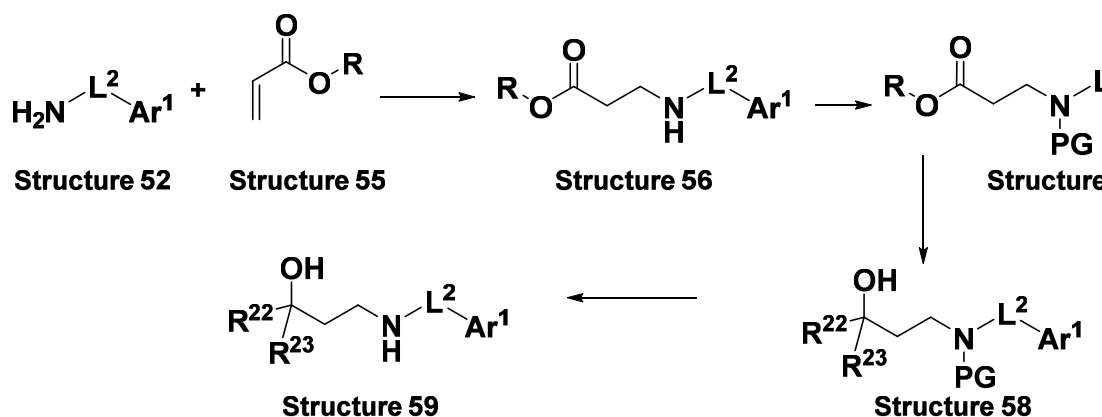
[00144] Os compostos da Estrutura 51 que representa um caso particular dos compostos da Estrutura 2 podem ser de uma forma alternativa preparados como ilustrado no Esquema de reação A. Um aminoéster da Estrutura 46 é alquilado por meio de tratamento com um aldeído da Estrutura 44 em uma reação de aminação redutora típica com um agente de redução tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN ou NaBH_4 em um solvente tal como THF, DCM, MeOH, água ou semelhante sob temperaturas entre 0°C e refluxo, preferencialmente sob a temperatura ambiente. O aminoéster da Estrutura 47 pode ser protegido por meio de tratamento com di-*terc*-butil dicarbonato na presença de uma base como DIPEA ou TEA em um solvente como DCM, AcOEt, dioxano ou THF para se proporcionar a amina N-protegida da Estrutura 48. A transformação do éster da Estrutura 48 na amida da Estrutura 49 envolve o tratamento da amina N-protegida da Estrutura 48 com a amida de dimetilalumínio preparada *in situ* resultante da reação de um composto de alumínio trialquila como trimetil alumínio com uma amina HNR^6R^7 em um solvente como tolueno, DCM ou DCE sob temperaturas situadas entre a temperatura ambiente e refluxo. Durante

esta reação o grupo N-protetor pode ser clivado espontaneamente ou precisa ser removido por meio de tratamento com um ácido como ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético em um solvente como MeOH ou dioxano. Uma amina da Estrutura 50 pode ser usada diretamente para a preparação de compostos da Estrutura 1 quando ela representa um caso particular dos compostos da Estrutura 2. De outro modo, a redução do grupo amida de um composto da Estrutura 50 por meio de tratamento com a agente de redução como diborano em THF sob temperaturas entre a temperatura ambiente e refluxo fornece os compostos da Estrutura 51.



Esquema de Reação B

[00145] Os compostos da Estrutura 54 que são compostos particulares da Estrutura 2 também podem ser obtidos como ilustrado no Esquema de reação B. Deste modo, pela condensação de uma amina da Estrutura 52 e um epóxido mono ou di-substituído da Estrutura 53 em um solvente polar aprótico como MeCN na presença de trifluorometano sulfonato de cálcio sob a temperatura ambiente.



Esquema de Reação C

[00146] Os compostos da Estrutura 59 que são exemplos particulares dos compostos da Estrutura 2 podem, de uma forma alternativa, ser preparados tais como se acham ilustrados no Esquema de reação C. Uma amina da Estrutura 52 é alquilada por meio de tratamento com um éster de acil da Estrutura 55 em uma reação de adição de Michael típica em um solvente tal como MeOH ou EtOH ou semelhante sob temperaturas entre 0°C e refluxo, preferencialmente sob a temperatura ambiente. O aminoéster da Estrutura 56 pode ser protegido por meio de tratamento com di-*terc*-butil dicarbonato na presença de uma base como DIPEA ou TEA em um solvente como DCM, AcOEt, dioxano ou THF para se proporcionar o amino éster N-protegido da Estrutura 57. A transformação do amino éster protegido da Estrutura 57 em o álcool amínico da Estrutura 58 envolve o tratamento da Estrutura 57 da amina N-protegida com uma espécie organometálica tal como um halogeneto de alquila magnésio ou alquila lítio, tal como metil lítio, em um solvente tal como dietil éter, THF ou dioxano sob temperaturas entre -78°C e a temperatura ambiente. A amida protegida da Estrutura 58 é então Boc-desprotegida por meio de tratamento com um ácido, de preferencia 4M HCl em dioxano

ou com TFA em DCM para se proporcionar a correspondente amina da Estrutura 59.

Alquilação, acilação, formação de uréia, carbamoilação (evento- clivagem de amida TFA) como a última etapa

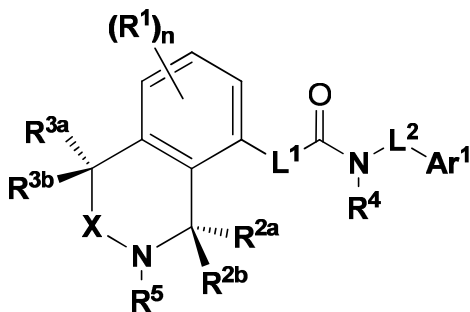
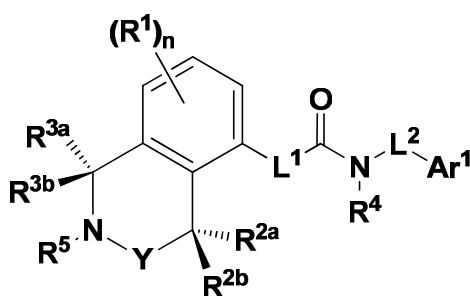
[00147] Os compostos da Estrutura 60a ou 60b que representam casos particulares de compostos da fórmula (I) podem ser obtidos diretamente a partir de compostos da Estrutura 61a ou 61b, respectivamente.

[00148] Deste modo, um composto da Estrutura 61a ou 61b é levado a reagir na primeira etapa com:

- um equivalente de um aldeído ou um ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$ em um solvente tal como MeOH, EtOH com adição de água e um agente de redução tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente com ou sem adição de um agente de desidratação tal como $ZnCl_2$. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 60a ou 60b, respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$.

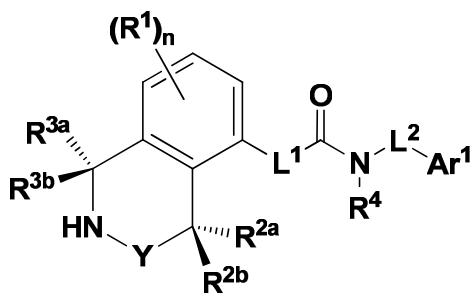
- um cloreto de acetil ou um cloroformato do tipo $R^{10}C(O)Cl$ em um solvente tal como DCM ou THF ou semelhante com uma base, tais como TEA ou DIPEA, sob uma temperatura situada entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente, ou de uma forma alternativa um ácido carboxílico do tipo $R^{10}C(O)OH$ em um solvente tal como DMF, DCM ou uma mistura dos dois com um reagente de acoplamento tal como HATU e assemelhado e uma base tal como TEA ou DIPEA. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 60a ou 60b, respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{10}CO$.

- um isocianato do tipo $R^{24}NCO$ em que R^{24} representa um grupo alquila tal como etil, em um solvente, tal como DCM, com uma base, tais como TEA ou DIPEA, sob uma temperatura situada entre $0^{\circ}C$ e a temperatura ambiente. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 60a ou 60b, respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{10}CO$, em que R^{10} representa $R^{10a}R^{10b}N$ em que R^{10a} representa R^{24} e R^{10b} representa H.
- é obtido um cloreto de sulfonil do tipo $R^{11}SO_2Cl$ em um solvente tal como DCM com uma base, tais como TEA ou DIPEA, um composto da Estrutura 60a ou 60b, respectivamente, com R^5 correspondendo a $R^{11}SO_2$.
- um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tal como um átomo de Br ou Cl, um metanesulfonato ou um grupo trifluorometano sulfonato em um solvente tal como DMF, MeCN ou THF com uma base, tais como TEA ou DIPEA, ou semelhante.

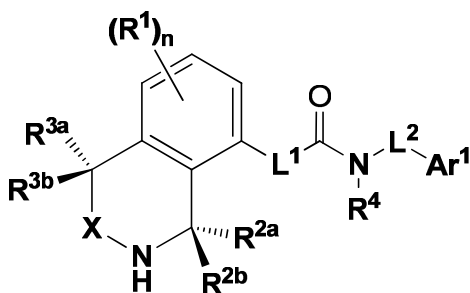


Estrutura 60a

Estrutura 60b

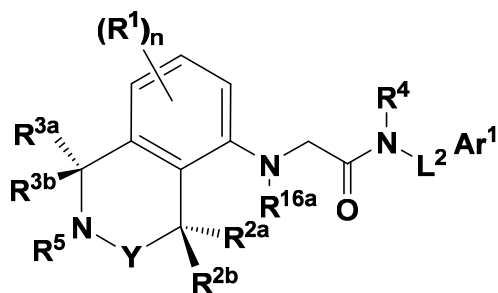


Estrutura 61a

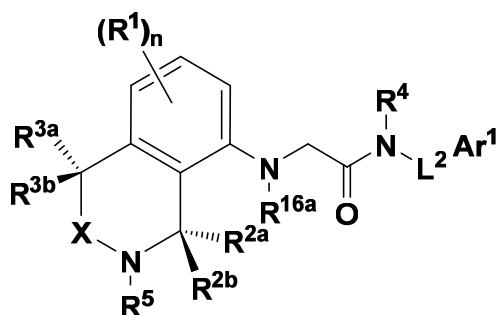


Estrutura 61b

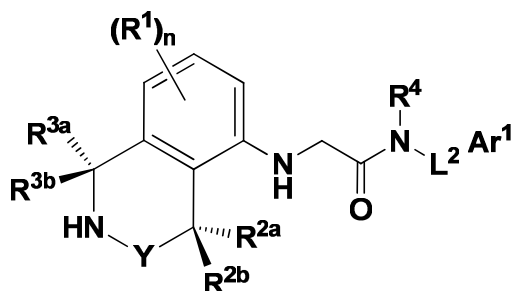
[00149] No caso em que R^{16a} não é compreendido por H, os compostos da Estrutura 62a ou 62b que são um caso particular dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados a partir dos compostos da Estrutura 63a e 63b, respectivamente, que são casos particulares dos compostos da Estrutura 61a e 61b, respectivamente. De acordo com um procedimento típico, um composto da Estrutura 62a ou 62b pode ser obtido por meio de reação de um composto da Estrutura 63a ou 63b, respectivamente, com vários equivalentes de um aldeído ou um Ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$ em um solvente tal como MeOH, EtOH com adição de água e um agente de redução tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 62a ou 62b em que R^5 é igual a R^{16a} correspondente a $R^{13}R^{14}CH$.



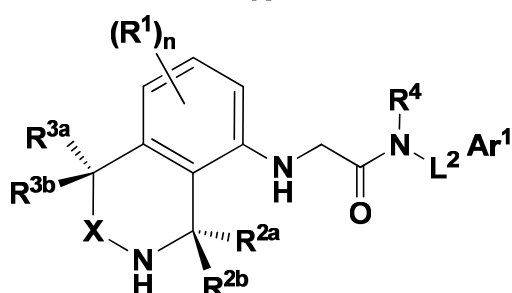
Estrutura 62a



Estrutura 62b

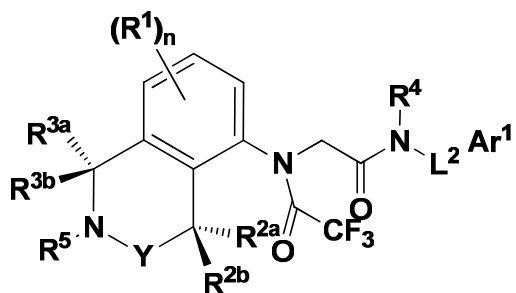


Estrutura 63a

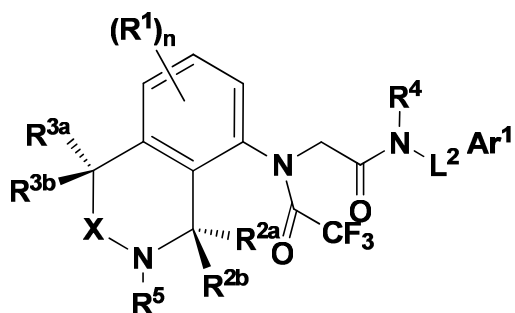


Estrutura 63b

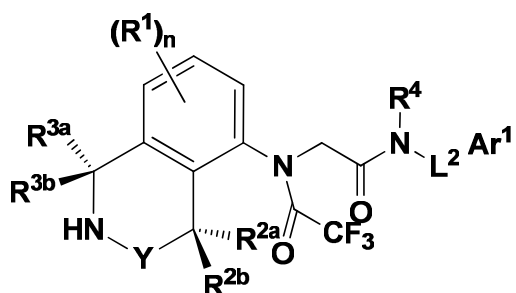
[00150] No caso em que R^{16a} é igual a H, um composto da Estrutura 62a ou 62b pode ser obtido em um procedimento de duas etapas a partir de um composto da Estrutura 65a ou 65b, respectivamente.



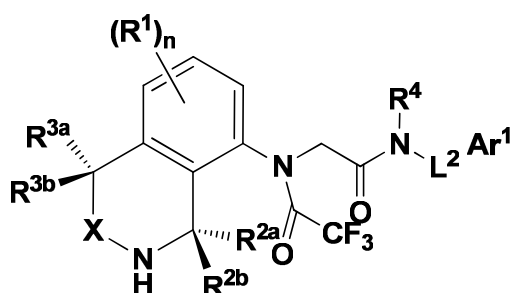
Estrutura 64a



Estrutura 64b



Estrutura 65a



Estrutura 65b

[00151] Deste modo, um composto da Estrutura 65a ou 65b é levado a reagir na primeira etapa com um de:

- um aldeído ou a Ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$ em um solvente tal como MeOH, EtOH com adição de água e a agente de redução tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente, adicionando ou não $ZnCl_2$ como um agente de desidratação. Neste caso é obtido um composto da Estrutura 64a ou 64b, respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$.

- um cloreto de acetil ou um cloroformate do tipo $R^{10}C(O)Cl$ em um solvente tal como DCM ou THF ou semelhante com uma base, tais como TEA ou DIPEA, sob uma temperatura situada entre $0^\circ C$ e a temperatura ambiente, ou de uma forma alternativa um ácido carboxílico do tipo $R^{10}C(O)OH$ em um solvente, tal como DMF, DCM ou uma mistura dos dois com um reagente de acoplamento tal como HATU e assemelhados e uma base tal como TEA ou DIPEA. Neste caso obtém-se um composto da Estrutura 64a ou 64b, respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{10}CO$.

- um cloreto de sulfonila do tipo $R^{11}SO_2Cl$ em um solvente tal como DCM com uma base tal como TEA ou DIPEA, um composto da Estrutura 64a ou 64b, respectivamente, é obtido com o R^5 correspondendo a $R^{11}SO_2$.

- um reagente do tipo $R^{10a}R^{10b}NC(O)Cl$ em um solvente tal como DCM com uma base tal como TEA ou DIPEA ou de uma forma alternativa um reagente do tipo $R^{17}R^{18}NC(O)O(pNO_2Ph)$ preparado *in situ* a partir da reação de um cloridrato de amina tipo $R^{10a}R^{10b}NH_2 \cdot HCl$ e 4-nitrofenilcloroformato em DCM na presença de uma base tal como Na_2CO_3 ou $NaHCO_3$, um composto da Estrutura 64a ou 64b, respectivamente, é obtido com R^5

correspondendo a $R^{10}CO$, em que R^{10} corresponde a $R^{10a}R^{10b}N$

- um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tal como um átomo de I, Br ou Cl, um metanossulfonato ou um grupo trifluorometanossulfonato e R^5 um resíduo de alquila em um solvente tal como DMF, tolueno, MeCN ou THF com uma base tais como TEA ou DIPEA ou semelhante.

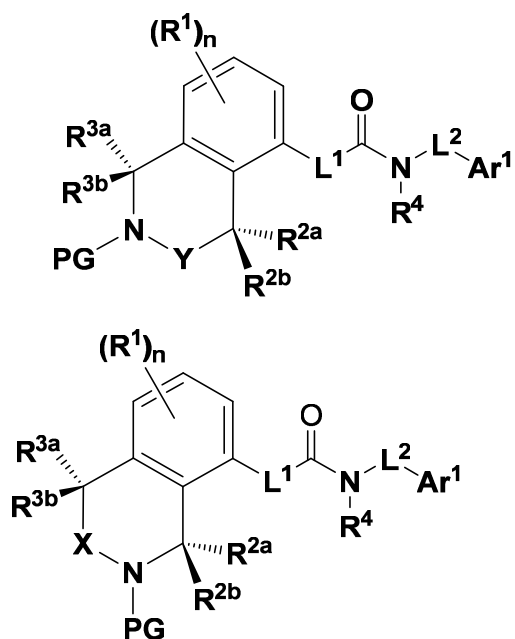
- um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída tal como um átomo de I, Br ou Cl, um metanossulfonato ou um grupo trifluorometanossulfonato e R^5 um resíduo aromático ou heteroaromático em um solvente tal como tolueno, dioxano ou DMF, um catalisador de paládio tal como $Pd_2(dba)_3$ e um ligante tal como DavePhos ou semelhante com uma base tal como terc-butóxido de sódio ou semelhante

[00152] Na segunda etapa, o composto da Estrutura 64a ou 64b obtido a partir da primeira etapa is levado a reagir em uma mistura de MeOH ou EtOH e água com uma base tais como K_2CO_3 , Na_2CO_3 ou semelhante sob temperatura elevada entre 50 e 100°C para se proporcionar um composto da Estrutura 62a ou 62b, respectivamente, em que R^{16a} representa H, seguindo-se um método de desproteção de trifluoroacetamida amplamente conhecido por uma pessoa versada na técnica.

Preparação de compostos da Estrutura 61a e 61b (e compostos da Estrutura 63a e 63b)

[00153] Os compostos das Estruturas 61a e 61b e seus sais e compostos das Estruturas 63a e 63b e seus sais que são casos particulares dos compostos das

Estruturas 61a e 61b são preparados a partir dos compostos da Estrutura 66a e 66b, respectivamente, em que PG representa um grupo Boc ou um grupo benziloxycarbonil. No caso PG representa um grupo Boc, de acordo com uma experiência típica, um composto da Estrutura 66a ou 66b é diluído em um solvente tal como DCM e TFA é adicionado. Deixa-se a mistura resultante em agitação sob uma temperatura situada entre 0°C até 40°C. De uma forma alternativa um composto da Estrutura 66a ou 66b é diluído em dioxano, THF ou semelhante e solução de HCl em dioxano, THF ou éter é adicionado para formar um composto da Estrutura 61a ou 61b, respectivamente. No caso PG representa um grupo benziloxycarbonil e L¹ não representa -C=C, um composto da Estrutura 66a ou 66b, respectivamente, é dissolvido em EtOAc e reduzido cataliticamente por meio de hidrogênio na presença de paládio em carvão vegetal para se proporcionar um composto da Estrutura 61a ou 61b respectivamente, após uma condição de reação de desproteção amplamente conhecido por uma pessoa que seja versada na técnica.

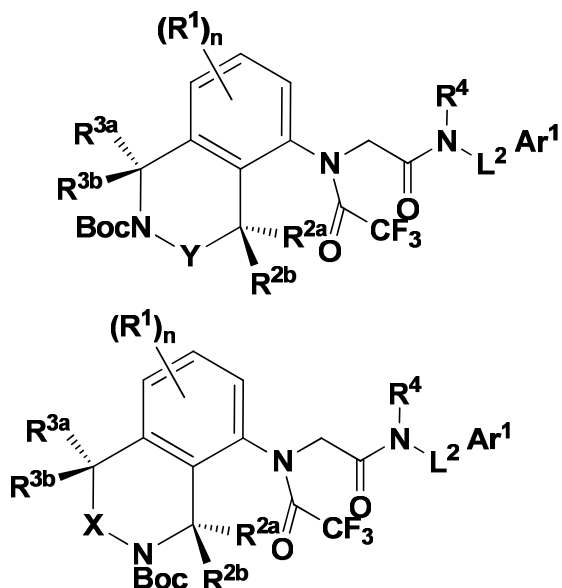


Estrutura 66a**Estrutura 66b**

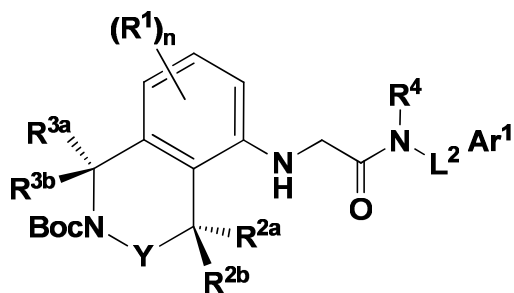
[00154] Os compostos das Estruturas 66a ou 66b podem ser, sendo que não necessariamente, casos especiais de compostos da fórmula (I) e podem ser obtidos a partir de compostos da Estrutura 1 em que $X = \text{NBoc}$ ou $Y = \text{NBoc}$, respectivamente, ou $X = \text{NCbz}$ ou $Y = \text{NCbz}$, respectivamente, em seguida a uma experiência de acoplamento de amida descrita para a preparação de compostos da fórmula (I) a partir de compostos da Estrutura 1.

Preparação de compostos das Estruturas 65a e 65b

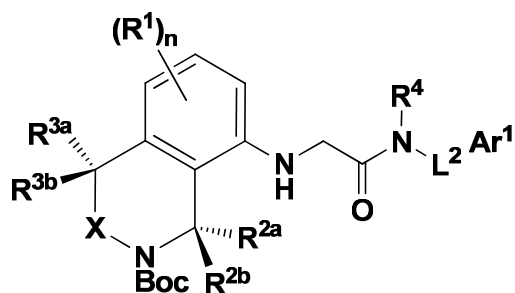
[00155] Os compostos das Estruturas 65a e 65b são preparados a partir de compostos das Estruturas 67a e 67b, respectivamente, que são um caso particular dos compostos das Estruturas 42a e 42b, respectivamente, em seguida a uma reação típica de desproteção Boc já descrita para a preparação de compostos das Estruturas 61a e 61b, respectivamente, a partir de compostos das Estruturas 66a ou 66bs respectivamente.

**Estrutura 67a****Estrutura 67b**

[00156] Os compostos da Estrutura 67a e 67b podem ser obtidos a partir de compostos da Estrutura 68a ou 68b, respectivamente. De acordo com uma experiência típica amplamente conhecido para uma pessoa versada na técnica, um composto da Estrutura 68a ou 68b é dissolvido em DCM em conjunto com uma base tal como TEA ou DIPEA seguida por anidrido trifluoroacético sob 0°C para a temperatura ambiente. Os compostos das Estruturas 68a ou 68b são casos especiais dos compostos das Estruturas 66a e 66b, respectivamente, e como tal podem ser, sendo que não necessariamente, casos especiais dos compostos da fórmula (I) , e podem ser obtidos a partir de compostos da Estrutura 1, em que X = NBoc ou Y = NBoc respectivamente, em seguida a uma experiência de acoplamento de amida descrito para a preparação dos compostos da fórmula (I) a partir de compostos da Estrutura 1.



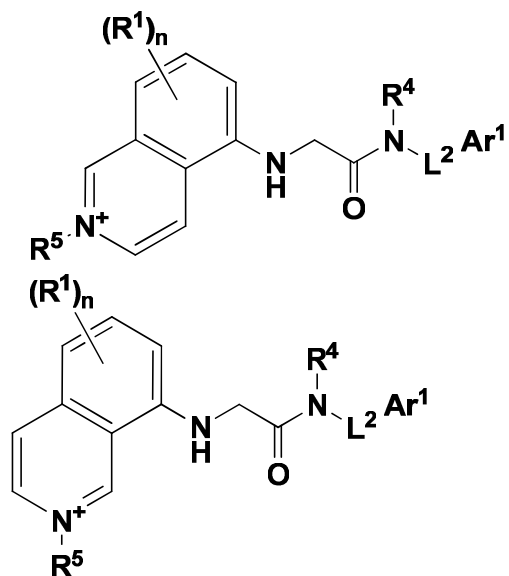
Estrutura 68a



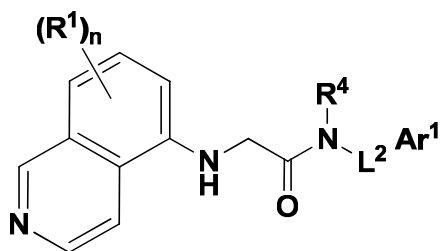
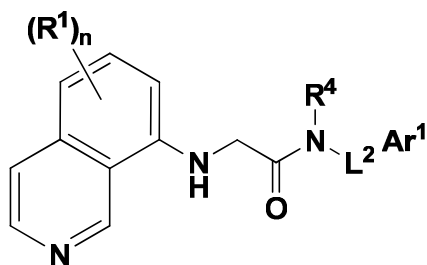
Estrutura 68b

Últimas duas etapas: alquilação de quinolina
seguida por uma redução

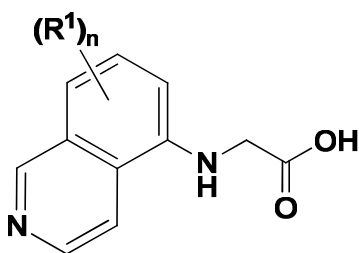
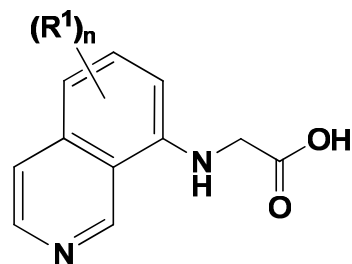
[00157] Os compostos da fórmula (I) também podem ser obtidos a partir de compostos da fórmula 69a e 69b. De acordo com um procedimento típico um composto da Estrutura 69a ou 69b é submetido a agitação em MeOH ou EtOH com NaBH₄ sob a temperatura ambiente para se proporcionar the correspondente composto da fórmula (I) .

**Estrutura 69a****Estrutura 69b**

[00158] Os compostos das Estruturas 69a e 69b podem ser preparados a partir de compostos da Estrutura 70a e 70b respectivamente. De acordo com tal procedimento, os compostos das Estruturas 70a e 70b, respectivamente, são levados a reagir com um reagente do tipo R^5LG em que LG representa um grupo de saída, tal como Cl, Br, I, OMs em um solvente, tal como MeCN, dioxano, DMF ou semelhante, na presença de um reagente do tipo R^5LG e uma base, tais como TEA, DIPEA, K_2CO_3 ou semelhantes, sob a temperatura ambiente, ou sob temperatura elevada até ao refluxo.

**Estrutura 70a****Estrutura 077b**

[00159] Os compostos das Estruturas 70a e 70b podem ser obtidos a partir de compostos das Estruturas 71a e 71b por meio de reação com uma amina da Estrutura 2 utilizando-se HATU ou outro reagente de acoplamento de amida em um solvente, tal como DCM ou DMF, sob a temperatura ambiente ou 0°C na presença de uma base tal como TEA ou DIPEA.

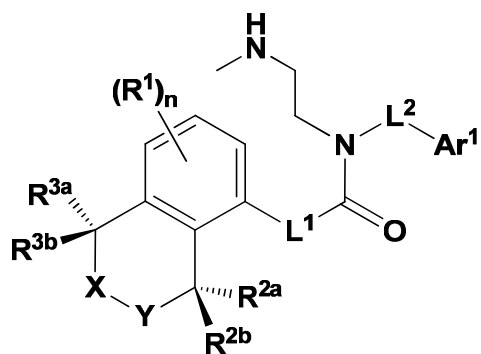
**Estrutura 71a****Estrutura 71b**

[00160] Os compostos das Estruturas 71a e 71b são preparados por meio da reação de uma aminoisoquinolina 5-amino ou 8, respectivamente disponíveis comercialmente, com hidrato de ácido glioxílico em um solvente, tal como MeCN ou semelhante, com um agente de

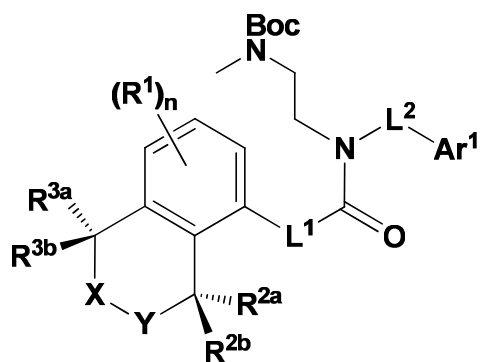
redução, tal como NaBH_3CN ou semelhante, sob a temperatura ambiente.

Modificação de cadeia lateral de casos especiais

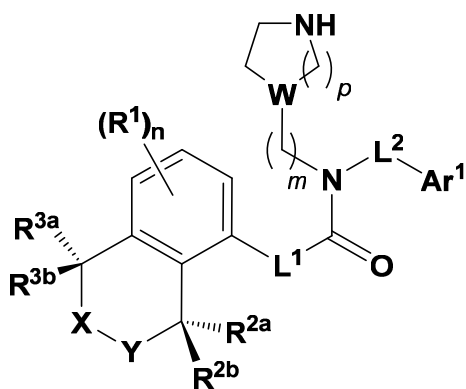
[00161] De acordo com determinados casos particulares um composto da Estrutura 72 que é um caso particular dos compostos da fórmula (I) pode ser obtido a partir de um composto da Estrutura 73 que pode ser, sendo que não necessariamente, um caso particular dos compostos da fórmula (I). De acordo com uma experiência típica um composto da Estrutura 73 é dissolvido em DCM ou dioxano e solução de HCl em dioxano ou EtOAc ou TFA ou semelhante é adicionado sob uma temperatura situada entre 0°C e a temperatura ambiente. Os compostos da Estrutura 73 são preparados de acordo com métodos descritos para a síntese de compostos da Formula (I). De uma forma semelhante, um composto da Estrutura 74 em que W representa N ou CH, m é 0 ou 1 e p é 1 ou 2, podem ser obtido a partir de um composto da Estrutura 75 em que W representa N ou CH, m é 0 ou 1 e p é 1 ou 2 que pode ser, sendo que não é necessariamente um caso particular dos compostos da fórmula (I) por meio do mesmo procedimento de reação.



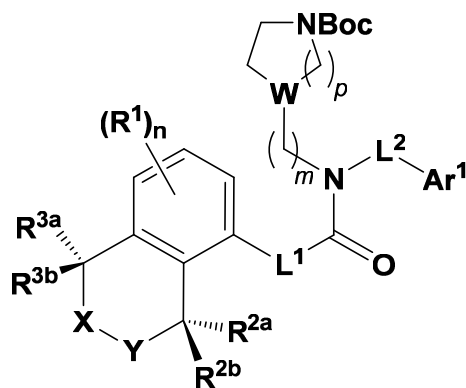
Estrutura 72



Estrutura 73

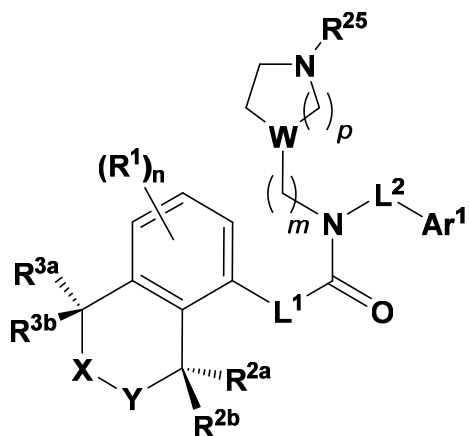


Estrutura 74

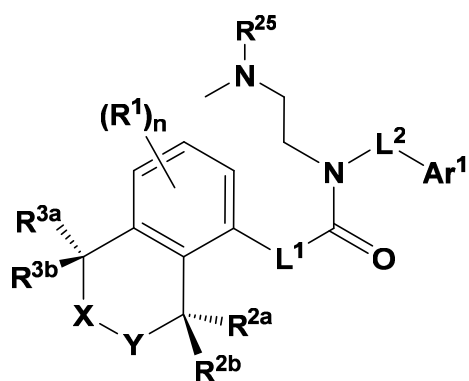


Estrutura 75

[00162] Os compostos da Estrutura 75 podem ser preparados de acordo com métodos descritos para a síntese de compostos da Formula (I). Por último um composto da Estrutura 76 ou um composto da Estrutura 77 que são casos particulares de compostos da Formula (I) podem ser preparados partindo-se de um composto da Estrutura 74 ou um composto da Estrutura 72, respectivamente, por meio de um procedimento de reação de aminação redutora típico em que um composto da Estrutura 74 é dissolvido em MeOH, EtOH ou semelhante e levado a reagir com formaldeído (neste caso R^{25} representa um grupo metil), um aldeído ou um Ketum de tipo $R^{26}R^{27}CO$ (neste caso R^{25} representa $R^{26}R^{27}CH-$) e um agente de redução, tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ ou $NaBH(OAc)_3$ ou semelhante com ou sem adição de um ácido tal como ácido acético e com ou sem a adição de um agente de desidratação semelhante a $ZnCl_2$ ou crivo molecular.



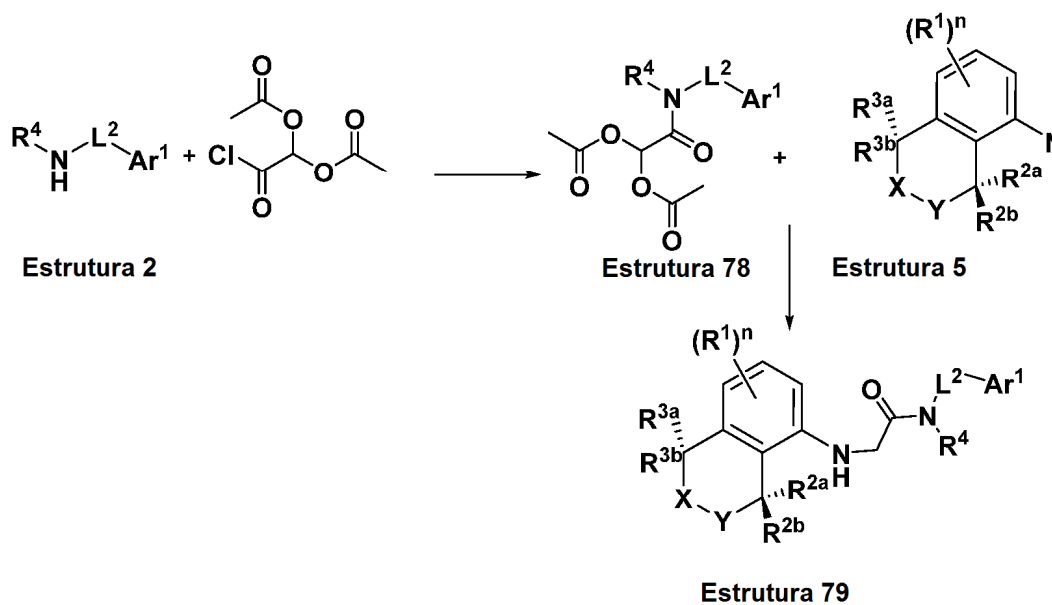
Estrutura 76



Estrutura 77

Preparação alternativa de compostos da fórmula

(I)



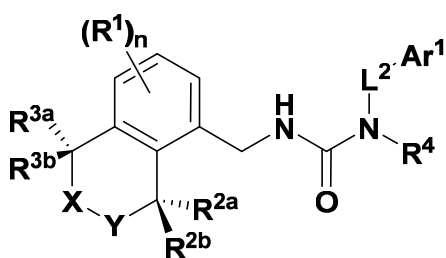
Esquema de Reação D

[00163] De acordo com um caso particular em que R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam H, os compostos da Estrutura 79 que é um caso particular dos compostos da formula (I) podem ser de uma forma alternativa preparados da forma ilustrada no esquema de reação D a partir dos correspondentes derivados de aminoisoquinolina 5- ou 8- por intermédio de uma sequência de duas etapas. Deste modo, uma amina da Estrutura 2 é levada a reagir com diacetoxicloreto de acetil (McCaully, R., J. U.S. Patent 3.896.170, 1975) em DCM na presença de uma base tal como KHCO_3 , K_2CO_3 , NEt_3 ou DIPEA sob temperaturas entre -10°C e a temperatura ambiente para se proporcionar a amida diacetoxi da Estrutura 78 na forma de um derivado de glioxamida dissimulado. Este intermediário bruto da Estrutura 78 é condensado com uma anilina da Estrutura 5 em um solvente tal como DCM, THF, MeOH ou EtOH sob temperaturas entre a temperatura ambiente e temperatura de refluxo na presença de uma quantidade catalítica de um ácido semelgante a TFA ou AcOH para fornecer a imina intermediária que é tratada diretamente com um agente de redução, tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_3CN ou NaBH_4 sob temperaturas entre 0°C e refluxo, preferencialmente sob a temperatura ambiente para proporcionar os compostos da Estrutura 70 que são um caso particular dos compostos da fórmula (I) .

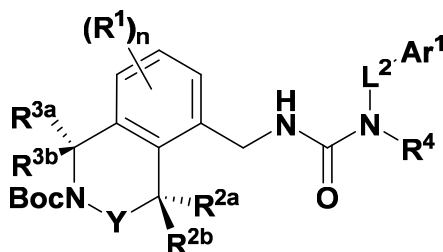
Caso especial com $\text{L}_1\text{C}(\text{O})\text{N}$ sendo uma função ureia

[00164] De acordo com um caso particular compostos da Estrutura 80 que são casos particulares dos compostos da Formula (I) são preparados a partir de compostos da Estrutura 81a ou Estrutura 81b, respectivamente. De acordo com um procedimento típico um

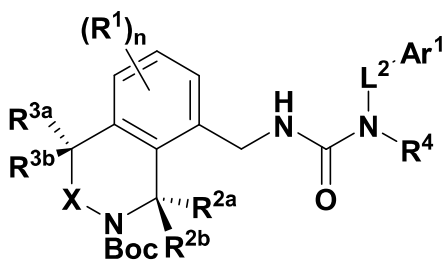
composto da Estrutura 81a ou 81b respectivamente, é dissolvido em DCM ou dioxano ou uma mistura dos dois e levada a reagir com solução de HCl em dioxano ou TFA em um procedimento de reação de clivagem Boc e amplamente conhecido por uma pessoa que seja versada na técnica. Isto proporciona um composto da Estrutura 82a ou 82b respectivamente, ou um sal do mesmo.



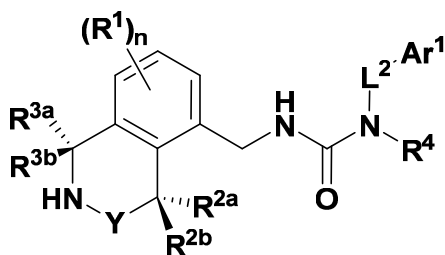
Estrutura 80



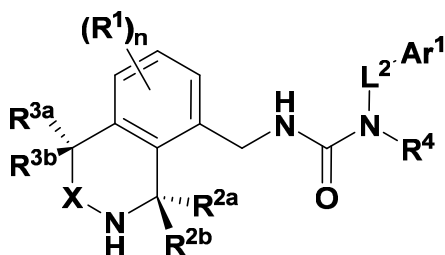
Estrutura 81a



Estrutura 81b



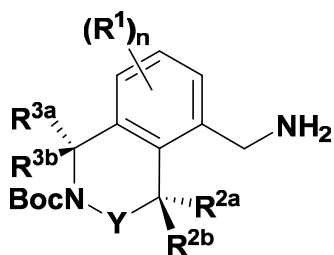
Estrutura 82a



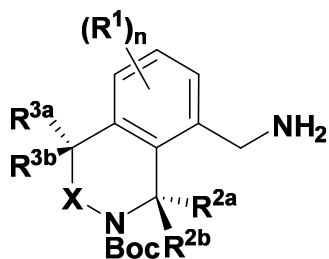
Estrutura 82b

[00165] Então, um composto da Estrutura 82a ou 82b respectivamente, é levado a reagir com um equivalente de um aldeído ou um ketum de tipo $R^{13}R^{14}C=O$ em um solvente, tal como MeOH, EtOH e um agente de redução tal como $NaBH_4$, $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$ ou semelhante sob a temperatura ambiente com ou sem adição de um agente de desidratação tal como $ZnCl_2$. Neste caso, é obtido um composto da Estrutura 80 respectivamente, em que R^5 corresponde a $R^{13}R^{14}CH$.

[00166] Os compostos das Estruturas 81a ou 81b, respectivamente, são preparados pela reação de um composto da Estrutura 82a ou 82b respectivamente, em água na presença de carbonildiimidazol sob $0^\circ C$ para a temperatura ambiente com uma amina da Estrutura 2.



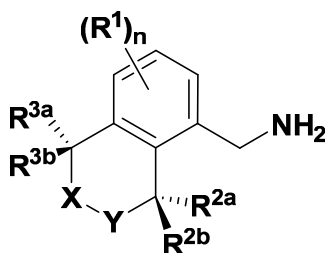
Estrutura 83a



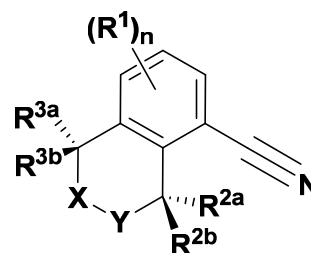
Estrutura 83b

[00167] Os compostos das Estruturas 83a e 83b encontram-se seja disponíveis comercialmente ou preparados de acordo com procedimentos amplamente conhecidos por uma pessoa que seja versada na técnica.

[00168] O composto da Estrutura 80 também pode ser preparado diretamente a partir de compostos da Estrutura 84 por intermédio do método descrito para a síntese dos compostos da Estrutura 81a e 81b a partir dos compostos da Estrutura 83a e 83b. Os compostos da Estrutura 84 podem ser preparados a partir de compostos da Estrutura 85 por meio de redução com um procedimento que utiliza CoCl_2 na presença de NaBH_4 ou outro agente de redução em um solvente, tal como metanol, sob uma temperatura entre a temperatura ambiente e refluxo.

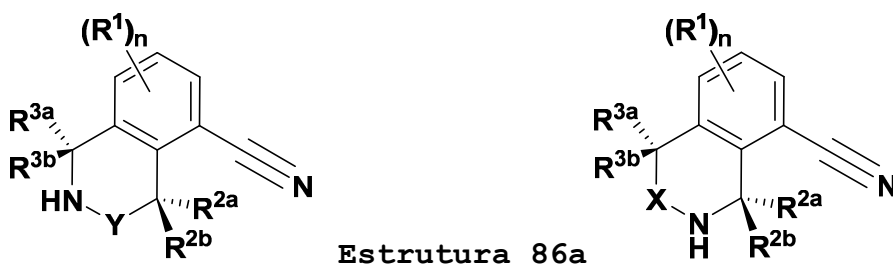


Estrutura 84



Estrutura 85

[00169] Os compostos da Estrutura 85 podem ser preparados a partir de um composto da Estrutura 86a ou 86b que são encontrados disponíveis comercialmente ou facilmente acessíveis por meio de um método de alquilação amplamente conhecido de uma pessoa que seja versada na técnica.



Estrutura 86b

Parte Experimental

I. Química

[00170] Todas as temperaturas são expressas em °C. Os materiais de partida disponíveis comercialmente foram usados tais como recebidos sem outra purificação. A não ser que de outro modo especificado, todas as reações foram realizadas em material de vidro seco no forno sob uma atmosfera de nitrogênio. Todos os compostos foram purificados por meio de um método descrito adiante: cromatografia de coluna flash em silic-gel ou HPLC de preparação. Os compostos descritos na invenção são caracterizados por meio de dados de LC-MS (tempo de retenção t_R é dado em min.; os pesos moleculares obtidos a partir do espectro de massa é dado em g/mol) utilizando-se as condições listadas adiante. Em casos onde os compostos da presente invenção aparecem como uma mistura de isômeros conformacionais, particularmente visíveis em seus espectros

de LC-MS, é dado o tempo de retenção do conformador mais abundante.

[00171] No caso de um nome de composto do Exemplo ou do Precursor ser precedido pela menção rac- isto significa que este composto do Exemplo ou Precursor é obtido como uma mistura racêmica de dois enantiômeros.

Condições de LC-MS

[00172] Método LC-A: Agilent 1100 Series com detecção de espectrometria de massa (MS: Finnigan single quadrupole) . Coluna: Zorbax SB-aq. (3,5 μ m, 4,6 x 50 mm) . Condições: MeCN [eluente A]; água + 0,04% TFA [eluente B]. Gradiente: 95% B $\rightarrow$ 5% B durante 1,5 min. (fluxo: 4,5 ml/min.). Detecção: UV/Vis + MS.

[00173] Método LC-B: Agilent 1100 series com detecção de espectrometria de massa (MS: Finnigan single quadrupole) . Coluna: Waters Atlantis T3 (5 μ m, 4,6 x 30 mm) . Condições: MeCN [eluente A]; água + 0,04% TFA [eluente B]. Gradiente: 95% B $\rightarrow$ 5% B durante 1,5 min., (fluxo: 4,5 ml/min.). Detecção: UV/Vis + MS.

[00174] Método LC-C: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,1x50 mm a partir de Waters, termostato na Acquity UPLC Column Manager sob 60°C. Condições: MeCN+0,045% TFA [eluente A]; água + 0,05% TFA [eluente B]. método: Gradiente: 98% B $\rightarrow$ 2% B durante 2,0 min. Fluxo: 1,2 ml/min.

Detecção: UV 214nm e ELSD, e MS, t_R é dado em min.

[00175] Método LC-F: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Coluna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m 2,1x50 mm a partir da Waters, termostato na Acquity UPLC Column Manager sob 60°C. Condições: MeCN+0,045% ácido fórmico [eluente A]; água + 0,05% ácido fórmico [eluente B]. método : Gradiente: 98% B $\rightarrow$ 2% B durante 2,0 min. Fluxo: 1,0 ml/min.

Detecção: UV 214nm e ELSD, e MS, t_R é dado em min.

[00176] Método LC-F1: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Waters SQ Detector, DAD: Acquity UPLC PDA Detector, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Coluna: ACQUITY UPLC HSS T3 C18 1,8 μ m 2,1x50 mm a partir da Waters, termostato na Acquity UPLC Column Manager sob 60°C. Condições: MeCN+0,045% ácido fórmico [eluente A]; água + 0,05% ácido fórmico [eluente B]. método: Gradiente: 98% B $\rightarrow$ 2% B durante 2,0 min. Fluxo: 1,0 ml/min.

Detecção: UV 214 nm e ELSD, e MS, t_R é dado em min.

[00177] Métodos LC-G e LC-H: Dionex ultimate 3000 system, MS: Thermo MSQ MS, DAD: Dionex 3000 Ultimate, ELSD: PolymerLab ELS 2100, Column: Accucore C18 2,6 μ m 2,1x50 mm, termostato em TCC-3000 compartimento de coluna sob 40°C. Condições: MeCN [eluente A]; água + 0,05% NH₄OH + 2% MeCN [eluente B]. Método: Gradiente: 95% B $\rightarrow$ 5% B durante 1,2 min. (LC-G) ou 2 min. (LC-H) . Fluxo: 1,2 ml/min.

Detecção: UV 214nm e ELSD, e MS, t_R é dado em min.

HPLC de Preparação com condições básicas

[00178] **Método** **LC-D:** Column: Waters XBridge (10 μ m, 75 x 30 mm) . Condições: MeCN [eluente A]; água + 0,5% NH_4OH (25% aq.) [eluente B]; Gradiente vide **Tabela 1** (fluxo: 75 ml/min.), a percentagem de partida do Eluente A (x) é determinada na dependência da polaridade do composto a purificar. Detecção: UV/Vis + MS

Tabela 1

t (min.)	0	0,01	4	6	6,2	6,6
Eluente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

HPLC de Preparação com condições ácidas

[00179] **Método** **LC-E:** Column: Waters Atlantis T3 (10 μ m, 75 x 30 mm.) . Condições: MeCN [eluente A]; água + 0,5% ácido fórmico [eluente B]; Gradiente vide **Tabela 2** (fluxo: 75 ml/min.), a percentagem de partida do Eluente A (x) é determinada na dependência da polaridade do composto a purificar. Detecção: UV/Vis + MS

Tabela 2

t (min.)	0	0,01	4	6	6,2	6,6
Eluente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Chiral preparative e analytical HPLC condições

[00180] Método LC-K: Binary Pump, Dionex HPG-3200SD, Autosampler: Dionex WPS-3000, Compartimento de coluna: Dionex TCC-3200, Detector de matriz de diodos: Dionex DAD-3000, Desgaseificador: Dionex SRD-3400, Coluna: ChiralPak AD-H 250 x 4,6 mm ID, 5 µm. Condições: Isocrático, Eluente (heptano / EtOH / DIPEA 80:20:0,5) ; fluxo: 0,8 ml/min. Detecção: UV/Vis

[00181] Método LC-L: Binary Pump, Dionex HPG-3200SD, Autosampler: Dionex WPS-3000, Column compartment: Dionex TCC-3200, Detector de matriz de diodos: Dionex DAD-3000, Desgaseificador: Dionex SRD-3400, Coluna: Column: ChiralPak IA-H 250 x 20 mm ID, 5 µm. Condições: Isocrático, Eluente (EtOH / MeCN / DIPEA 90:10:0,1) ; fluxo: 1 ml/min. Detecção: UV/Vis

[00182] Abreviaturas (da forma que são usadas anteriormente ou posteriormente):

AcOH ácido acético

aq. aquoso

Ar	argônio	
BINAP	racêmico	2,2'-
bis(difenilfosfino)	-1,1'-binaftil	
BSA	albumina de soro bovino	
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano	
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida	
DCE	1,2-dicloroetano	
DCM	diclorometano	
deion.	desionizada	
DIPEA	diisopropil-etilamina,	base
de Hünig,	etil-diisopropilamina	
dioxano	1,4-dioxano	
DMAP	4-dimetilaminopiridina	
DMF	dimetilformamida	
DMSO	dimetilsulfoxido	
eq.	equivalente(s)	
Ether	dietil éter	
EtOAc	acetato de etil	
EtOH	etanol	
g	grama(s)	

h	hora(s)
HATU 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)	-1,1,3,3-tetrametilurônio hexafluorofosfato
HPLC high performance	cromatografia de líquido de alto desempenho - condições de alto vácuo
LC-MS	cromatografia líquida - espectrometia de massa
MeCN	acetonitrila
MeI	iodeto de metil
MeOH	metanol
mg	miligrama(s)
ml	mililitro(s)
mmol	milimol(s)
min	minuto(s)
N	normalidade de uma solução
MS	espectroscopia de massa
NaBH(OAc) ₃	boroidre de triacetoxi de sódio
NaOAc	acetato de sódio

NMR magnética nuclear	espectroscopia por ressonância
OAc	acetato
Pd ₂ (dba) ₃ dipaládio(0)	tris(dibenzilideno acetona)
prep.	preparativo
rac	racêmico
RT	temperatura ambiente
s	segundo(s)
sat.	saturado
soln.	solução
T	temperatura
TBME	éter <i>terc</i> -butil-metílico
	TEA trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anidrido de ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
t _R	tempo de retenção
X-Phos triisopropilbifenil	2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-

Exemplo 1:**N-Benzil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -N-(2-dimetilamino-etil) -acetamida**

[00183] A uma solução de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acético **Precursor A1** (44 mg, 0,143 mmol) , N-benzil-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina **Amina 7** (30,7 mg, 0,172 mmol) e HATU (55 mg, 0,145 mmol) em 1 ml DCM resfriada para 0°C é adicionado DIPEA (22,7 mg, 0,145 mmol). Deixa-se a mistura de reação ser submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Água é adicionada e a fase orgânica resultante é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem over MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um sólido de cor amarela. LC-C: t_R = 0,55 min.; $[M+H]^+$ = 406,4; ¹H-NMR (CDCl₃) , 60:40 mistura de dois rotâmeros, δ : 7,38 (m, 1 H) , 7,31 (m, 3 H) , 7,20 (d, J = 7,1 Hz, 1 H) , 7,12 (m, 1 H) , 7,05 (m, 1 H) , 6,98 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) , 4,69 (s, 0,8 H) , 4,55 (s, 1,2 H) , 3,75 (m, 2,8 H) , 3,63 (s, 1,2 H) , 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 1,2 H) , 3,31 (t, J = 7,2 Hz, 0,8 H) , 2,88 (m, 0,8 H) , 2,83 (m, 2 H) , 2,68 (m, 1,2 H) , 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 1,2 H) , 2,44 (m, 2 H) , 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 0,8 H) , 2,27 (m, 3,6 H) , 2,19 (s, 2,4 H) , 0,99 (m, 1 H) , 0,59 (m, 2 H) , 0,20 (m, 2 H)

[00184] Os Exemplos 2-7 listados na **Tabela 3** são preparados mediante aplicação do método descrito para o exemplo 1 utilizando-se o correspondente **Precursor** e **Amina**, respectivamente.

Tabela 3: Exemplos 2-7

Exemplo	Composto	t_R [min] (LC-C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
2	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - il) -N -(2 - dimetilamino - etil) -N - fenetil - acetamida	0,58	420,4
3	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - il) -N -(2 - pirrolidin -1 - il -etil) - acetamida	0,56	432,4

4	rac -N -Benzil - 2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - il) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 - il) -etil] - acetamida	0,58	446,4
5	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - il) -N -(2 - dimetilamino - etil) -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 - ilmetil) - acetamida	0,56	475,4

6	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - il) -N -(2 - dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,63	474,4
7	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - il) -N -(2 - pirrolidin -1 - il -etil) -N - (2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,65	500,4

Exemplo 8:

Éster *terc*-butílico de ácido 5-([benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico

[00185] A uma solução de 5-(carboximetil-amino) éster *terc* butílico de ácido -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2- carboxílico **Precursor B1** (1,4 g, 4,57 mmol), *N*-benzil-*N'*,*N'*-dimetiletano-1,2-diamina **Amina 7** (0,81 g, 4,57 mmol) e HATU (2,09 g, 5,49 mmol) em 15 ml DCM resfriada para 0°C é adicionado DIPEA (1,18 g, 9,14 mmol) . A mistura de reação é deixada sob agitação sob a RT durante 1 h. Água é adicionada e a fase orgânica resultante é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Flash-cromatografia em sílica-gel (Eluente: EtOAc 100% então EtOAc / MeOH 80:20) proporciona o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 467,1$.

[00186] Os **Exemplos 9 - 65, 90, 211-251, 295-308 e 315** listados na **Tabela 4** são preparados aplicando-se o método descrito, por exemplo **8** utilizando-se o correspondente **Precursor** e **Amina**, respectivamente.

Tabela 4: Exemplos 9 - 65, 90, 211-251, 295-308 /

315

Exemplo	Composto	t_R [min] (LC-C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
9	<i>éster terc butílico</i> <i>de ácido 5 -</i> <i>(([Benzil - (3 -metil</i> <i>-butil) -carbamoil]</i> <i>-metil} -amino) -</i> <i>3,4 -diidro -1H -</i> <i>isoquinolina -2 -</i> <i>carboxílico</i>	1,44	466,4

10	<i>éster terc butílico</i> de ácido 5 -({[(1 - Metil -piperidin -4 -il) -(2 - trifluorometil - benzil) -carbamoil] -metil} -amino) - 3,4 -dihidro -1H - isoquinolina -2 carboxílico	1,01	561,5

11	<i>éster terc butílico</i> de ácido rac -5 - ({(1 -Metil - piperidin -3 -il) - (2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -metil} -amino) - 3,4 -dihidro -1H - isoquinolina -2 carboxílico	1,03	561,5

12	N -Benzil -N -(3 - metil -butil) -2 - (2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	1,24	422,4

13	N -Benzil -N -(3 - dimetilamino - propil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,74	437,4
14	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(3 - metil -benzil) -2 - (2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,78	437,5

15	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 - metil -benzil) -2 - (2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,77	437,4
16	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(4 - metil -benzil) -2 - (2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,78	437,4

17	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -fenetil -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,76	437,4

18	N -(3 -Cloro - benzil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,78	457,4

19	N -(4 -Cloro - benzil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,8	457,4

20	N -(2 -Cloro - benzil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,77	457,4
21	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(3 - fluoro -benzil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,74	441,4

22	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(4 - fluoro -benzil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,75	441,4
23	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 - fluoro -benzil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,73	441,4

24	N -Benzil -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - pirrolidin -1 -il - etil) -acetamida	0,75	449,4
25	N -Benzil -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N - piridin -2 -ilmetil -acetamida	0,95	443,4

26	N -Benzil -N -(1 - metil -1<i>H</i> -imidazol -2 -ilmetil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,71	446,4
27	N -Benzil -N -(2 - dietilamino -etil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,76	451,4

28	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 - metoxi -benzil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,76	453,4
29	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(3 - metoxi -benzil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,74	453,4

30	N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(4 - metoxi -benzil) -2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,73	453,4
31	N -Benzil -N -[2 - (butil -metil - amino) -etil] -2 - (2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetamida	0,81	465,5

32	rac -N -Benzil -N - [2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,76	463,4

33	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(3 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,82	491,4

34	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(4 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,83	491,4

35	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,81	491,4

36	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -fenetil - acetamida	0,61	435,4
37	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(3 -dimetilamino - propil) -acetamida	0,59	435,5

38	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -fluoro - benzil) -acetamida	0,58	439,4

39	N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,54	456,4
40	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -o -tolil - etil) -acetamida	0,65	449,5

41	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il - etil) -acetamida	0,59	447,4

42	rac -N -Benzil -2 - (2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida	0,61	461,5
43	N -(2 -Cloro - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il - etil) -acetamida	0,63	481,4

44	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -fluoro -benzil) -N -(2 -pirrolidin -1 - il -etil) - acetamida	0,6	465,4

45	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(E) -2 -metil -3 -fenil -alil) - acetamida	0,69	461,5
46	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(6 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,61	490,4

47	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,59	490,4

48	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(3 -metil -butil) -N - (2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	1,09	488,4
49	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -N -fenetil - acetamida	0,65	475,5

50	N -(2 -Cloro -4 - fluoro -benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il - etil) -acetamida	0,65	499,4

51	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N - (2,4 -difluoro - benzil) -N -(2 - pirrolidin -1 -il - etil) -acetamida	0,62	483,4
52	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -N -(3 -fenil -propil) -acetamida	0,7	489,5

53	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -N -((E) -3 -fenil -alil) - acetamida	0,68	487,5

54	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(4 -fluoro -2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,68	507,4
55	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2 -(3 - trifluorometil - fenil) -etil] - acetamida	0,71	503,4

56	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2 -(4 - trifluorometil - fenil) -etil] - acetamida	0,71	503,4

57	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2 -(2 - trifluorometil - fenil) -etil] - acetamida	0,7	503,5
58	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[1 -(2 - trifluorometil - fenil) -etil] - acetamida	0,68	503,4

59	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(3,4 -dimetoxi - fenil) -etil] -N - (2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,58	495,5

60	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dietilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,68	517,4
61	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N - (E) -2 -metil -3 - fenil -alil) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida	0,72	501,4

62	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,67	515,4

63	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(2 -oxo -pirrolidin -1 -il) -etil] -N - (2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,82	529,4
64	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -morpholin -4 -il - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,66	531,5

65	<i>éster terc butílico</i> de ácido rac -3 - {Benzil -[2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetil] -amino} - pirrolidine -1 - carboxílico	0,96	519,5

90	<i>éster terc butílico de ácido 5 -([(2 - Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) - carbamoil] -metil} - amino) -4,4 - dimetil -3,4 - dihidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico</i>	1,08	563,5

211	rac -2 -((2 - (Ciclopropilmetil) -1 -metil -1,2,3,4 - tetra - hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(dimetilamino) etil) -N -(2 - (trifluorometil) benzil) acetamida	0,68	503,1

212	rac -2 -((2 - (Ciclopropilmetil) -3 -metil -1,2,3,4 - tetra - hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(dimetilamino) etil) -N -(2 - (trifluorometil) benzil) acetamida	0,67	503,4
Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F) a não ser que de outro modo indicado	Dados de MS m/z [M+H] ⁺

213	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil - pirrolidin -2 -il) -etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,53	529,4

214	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(3 -pirrolidin -1 -il - propil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,53	529,4

215	<i>éster terc butílico</i> <i>de ácido {2 -[[2 -(2</i> <i>-Ciclopropilmetil -</i> <i>1,2,3,4 -tetra -</i> <i>hidro -isoquinolin -</i> <i>5 -ilamino) -</i> <i>acetil] -(3 -</i> <i>trifluorometil -</i> <i>piridin -2 -ilmetil)</i> <i>-amino] -etil} -</i> <i>metil -carbâmico</i>	0,86	576,4

216	<i>éster terc butílico</i> <i>de ácido 4 -{2 -[[2</i> <i>- (2 -</i> <i>Ciclopropilmetil -</i> <i>1,2,3,4 -tetra -</i> <i>hidro -isoquinolin -</i> <i>5 -ilamino) -</i> <i>acetil] - (2 -</i> <i>trifluorometil -</i> <i>benzil) -amino] -</i> <i>etil} -piperazina -1</i> <i>-carboxílico</i>	0,69	630,4

217	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -piperidin -1 -il - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,52	529,4

218	N -(2 -Azepan -1 -il -etil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,54	543,4

219	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -diisopropilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,55	545,4

220	N -[2 -(Ciclopropil -metil -amino) - etil] -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,54	515,4

221	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 - trifluorometoxi - benzil) -acetamida	0,53	505,3

222	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(4 -hidróxi - ciclohexil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,75	516,4

223	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -3 -metoxi -propil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,74	506,3

224	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -N -(3,3,3 -trifluoro -propil) -acetamida	0,89	514,3

225	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -metoxi -etil) -N - (2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,81	476,4

226	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N - [1,4]dioxan -2 - ilmetil -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,79	518,3

227	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometoxi - benzil) -acetamida	0,52	505,4

228	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(4 - trifluorometoxi - benzil) -acetamida	0,54	505,3

229	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -metanossulfonil - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,71	524,3

230	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 - metanossulfonilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,71	539,3

231	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(etil -metil - amino) -etil] -N - (2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,5	503,4
232	<i>éster terc butílico</i> de ácido {2 -[[2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetil] -(2 - trifluorometil - benzil) -amino] - etil} -etil - carbâmico	0,97	589,4

233	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -sulfamoil -etil) - N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,68	525,3

234	N -(2 -Bromo - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,47	499,2

235	<i>éster terc butílico</i> de ácido (2 -{(2 - Bromo -benzil) -[2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) - acetil] -amino} - etil) -metil - carbâmico	0,91	585,3

236	N -(3 -Bromo - piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,41	500,3

237	N -(3 -Bromo - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,48	499,2

238	N -(4 -Bromo - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,49	499,3

239	N -(3 -Bromo - piridin -4 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,37	500,2

240	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -propil) - N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,74	476,4

241	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 -metil - propil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,77	490,4

242	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N - (3,3,3 -trifluoro -2 -hidróxi -propil) - N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,83	530,3

243	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(1 -hidróxi - ciclopentilmetil) - N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,85	516,4

244	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -etil) -metil -amino] - etil} -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,52	521,4

245	N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -2 - (2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,52	515,4

246	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(metil -prop -2 - inil -amino) -etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,58	513,4

247	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N - thiazol -5 -ilmetil -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,76	515,3

248	N -(2 -Cloro - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -acetamida	0,59	531,3

249	N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -acetamida	0,47	532,4

250	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N - isoxazol -5 -ilmetil -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,77	489,21
		(LC-A)	

251	N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 -metil - propil) -acetamida	0,64	457,3

295	N -(2 -Cloro - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -7 -trifluorometil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,56	523,3

296	2 -(2 - Ciclopropilmetil -7 -trifluorometil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,59	557,3

297	<i>éster terc butílico</i> de ácido {2 -[{2 -[2 -(2 -Metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino] -acetil} -(2 -trifluorometil -benzil) -amino] - etil} -metil - carbâmico	0,91	579,4

298	N -(3,3 -Dimetil - butil) -2 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino] -N -(3 - metil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,73	453,4

299	N -(2 -Hidróxi -3 - metoxi -propil) -2 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,7	510,3

300	N -[2 -(4,4 - Difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -2 - [2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,49	570,3

301	N -(2 -Hidróxi -2 - metil -propil) -2 - [2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,73	494,3

302	N -{2 -[(2 -Fluoro - etil) -metil - amino] -etil} -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,49	525,3

303	2 -[2 -(2 -Metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(3 - metil -oxetan -3 - ilmetil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,75	506,3

304	N -(3 -Hidróxi -3 - metil -butil) -2 - [2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,76	508,4

305	N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -[2 -(4,4 - difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -2 - [2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida	0,44	536,3

306	N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 5 -ilamino] - acetamida	0,37	460,3

307	N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -hidróxi -2 - metil -propil) -2 - [2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida	0,6	461,3

308	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -prop -2 -inil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,49	473,3

315	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,74	503,3

Exemplos 211a

(*S*) - ou (*R*) -2-((2-(Ciclopropilmetil) -1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-(dimetilamino) etil) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamida

[00187] LC-K: t_R = 6,95 min, ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 2:1 mistura of rotamers) δ : 7,76 (m, 1 H) , 7,65 (m, 1 H) , 7,50 (m, 1 H) , 7,35 (m, 1 H) , 6,99 (m, 0,66 H) , 6,90 (t, J = 7,8 Hz, 0,33 H) , 6,42 (m, 1,66 H) , 6,20

(m, 0,33 H) , 4,96 (m, 1 H) , 4,89 (s, 0,66 H) , 4,79 (s, 1,33 H) , 4,19 (m, 1,33 H) , 3,86 (m, 1,66 H) , 3,50 (m, 1,33 H) , 3,41 (t, $J = 6,7$ Hz, 0,66 H) , 3,03 (m, 1 H) , 2,90 (m, 1 H) , 2,23-2,49 (m, 5 H) , 2,16 (m, 6 H) , 1,21 (m, 3 H) , 0,87 (m, 1 H) , 0,47 (dd, $J_1 = 1,7$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2 H) , 0,10 (m, 2 H) ,

e **Exemplo 211b**

(R) - ou (S) -2-((2-(Ciclopropilmetil) -1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-(dimetilamino) etil) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamida

[00188] LC-K: $t_R = 9,01$ min.; são obtidos utilizando-se chiral HPLC de preparação condições (LC-K) para o **Exemplo 211** racêmico.

Precursor A1

2-(2-(Ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acetic acid

[00189] A uma solução de éster *terc* butílico de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il)- acético **Precursor A2** (0,34 g, 1,13 mmol) em 8 ml DCM é adicionado TFA (0,97 ml, 12,6 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 24 h e é diluída com 1 ml de tolueno. Os solventes são evaporados sob pressão reduzida para proporcionarem 0,276 g (99%) do composto do título na forma de um sólido de cor amarela que é usado sem qualquer outra purificação.

LC-A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 246,12$

Precursor A2

Éster *terc* butílico de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il)-acético

[00190] Uma solução de brometo de 5-*terc*-butoxicarbonilmetil-2-ciclopropilmetil-isoquinolínio **Precursor A3** (450 mg, 1,19 mmol) em 5 ml de MeOH e 0,5 ml água desionizada resfriada para 0°C é tratada por partes com NaBH₄ (60 mg, 1,59 mmol) durante 15 min. A mistura de reação é submetida a agitação sob 0°C durante 1 h e sob a RT durante 1 h. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre 20 ml de DCM e 20 ml de NaHCO₃ aquoso saturado, A camada de água é extraída duas vezes com 10 ml de DCM. As camadas orgânicas combinadas são submetidas na forma de um secagem sobre MgSO₄ e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo é submetido a secagem sob HV durante a noite para proporcionar 344 mg (96%) de o composto do título na forma de um óleo de cor laranja. LC-A: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 302,21$

Precursor A3

Brometo de 5-*terc*-butoxicarbonilmetil-2-ciclopropilmetil-isoquinolíneo

[00191] A uma solução de éster *terc* butílico de ácido isoquinolin-5-il-acético [Bioorg. e Med. Chem. Letters, 2011, 21, 1838-1843] (0,313 g, 1,29 mmol) em 2 ml MeCN é adicionado ciclopropano de bromometil (0,21 g, 1,56 mmol). A mistura de reação é aquecida sob refluxo durante 8 h. Deixa-se a mistura ser resfriada para a RT e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo

oleoso é triturado com 5 ml de éter. O sólido resultante é filtrado sobre um funil sinterizado, então lavado com com éter e submetido a secagem sob HV. Isto produz 0,457 g (94%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarelo claro. LC-A: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 297,98$.

Precursor B1

Éster *terc* butílico de de ácido 5-(carboximetil-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico

[00192] A uma solução de *éster *terc* butílico* de ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor D1** (6,9 g, 20,8 mmol) em 150 ml THF é adicionado 1M aq. LiOH sol. (125 ml, 125 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 2 h e é acidulada com solução de 2N aq. HCl para pH=4. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem em MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 5,6 g (88%) de o composto do título na forma de um sólido de cor branca o qual é usado sem qualquer outra purificação.

LC-B: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 467,1$; ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ : 11,52-13,03 (bs, 1 H) , 6,98 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H) , 6,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H) , 6,25 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H) , 4,42 (bs, 2 H) , 3,83 (s, 2 H) , 3,59 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H) , 2,47 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H) , 1,43 (s, 9 H) .

Precursor B2

[00193] Ácido (2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético LC-B: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 263,2$, **Precursor B8 éster *terc* butílico de ácido**

5-(Carboximetil-amino) -4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico LC-A: $t_R = 0,88$ min.; $[M+H]^+ = 335,2$ e **Precursor B18 ácido rac-[2-((1S*,2S*) -2-Fluoro-ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético** LC-A: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 293,2$ são preparados mediante aplicação do método descrito para o **Precursor B1** a partir do **Precursor C2**, **Precursor C8** e **Precursor C18**, respectivamente.

Precursor B3

[00194] Ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético

a) Brometo de 5-Amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolíneo

[00195] 5-Aminoisoquinolina (6 g, 41,6 mmol) é colocado em suspensão em 30 ml de MeCN e bromometilciclopropano (5,6 g, 41,6 mmol) é adicionado. A mistura de reação é aquecida sob 85°C durante 2,5 h, então submetida a agitação sob a RT durante a noite. Então, bromometilciclopropano (1 g, 7,4 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida sob 85°C durante 5 h. Deixa-se a mistura esfriar para a RT e o sólido resultante é filtrado sobre um funil sinterizado, então lavado com éter e submetido a secagem sob HV. Isto resulta em 10,58 g (91%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,49$ min.; $[M]^+ = 199,2$ (Massa de cátions)

b) 2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamina

[00196] A uma solução de brometo de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolíneo (500 mg, 1,79 mmol) em uma mistura de 30 ml MeOH e 2 ml de água resfriada para 0°C é adicionado por partes NaBH₄ (339 mg, 8,95 mmol) durante 10 min. A mistura resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 1 h, então sob a RT durante a noite. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre DCM e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas são submetidas na forma de um secagem sobre MgSO₄, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida. Isto resulta em 316 mg (100%) do composto do sub-título na forma de uma goma de cor vermelha a qual é usada sem qualquer outra purificação.

LC-A: $t_R = 0,36$ min.; $[M+H]^+ = 203,2$

[00197] c) Uma solução de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamina (300 mg, 1,48 mmol) em 15 ml de MeOH é resfriada para 0°C em um banho de gelo. Monoidrato de ácido glicoxílico (320 mg, 3,48 mmol), TEA (299 mg, 2,97 mmol) são adicionados seguidos por NaBH₃CN (103 mg, 1,63 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 30 min., então sob a RT durante 4 h. Água é adicionada lentamente e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O sólido bruto é colocado em suspensão em acetona, sonificado, triturado e então filtrado sobre um funil sinterizado. O filtrado de acetona é evaporado sob pressão reduzida e submetido a secagem sob HV para proporcionar 405 mg (100%) do composto do título na forma de um sólido de cor amarela, o qual é usado sem qualquer outra purificação.

LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 261,3$

[00198] De uma forma alternativa para as etapas b) e c) :

[00199] d) A uma solução de brometo de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolíneo (35 g, 0,125 mol) e monoidrato de ácido glioxílico (13,8 g, 0,15 mol) em 500 ml MeOH em uma autoclave é adicionado catalisador de Pearlman (3,34 g, 6,27 mmol). A mistura resultante é colocada sob 10 bar de H₂ e submetida a agitação sob a RT durante a noite. A mistura bruta de solventes é filtrada e o filtrado enxaguado com MeOH. A fase orgânica é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é recristalizado a partir de TBME para proporcionar 32 g (100%) de o composto do título na forma de um sólido de cor bege.

Precursor B20

[00200] **Ácido ((2-(2-metoxietil) - 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético**, LC-A: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 265,4$ é preparado pela aplicação do método descrito para o **Precursor B3** utilizando-se brometo de 2-metoxietil após a etapa a) para se proporcionar brometo de 5-amino-2-(2-metoxietil) isoquinolín-2-io LC-A: $t_R = 0,44$ min.; $[M]^+ = 203,3$ (Massa de cátions) e então etapa d). **Precursor B21 ácido ((2-Propargil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético**, LC-A: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 245,2$ é preparado por meio da aplicação do método descrito para o **Precursor B3** utilizando-se brometo de propargil após a etapa a) para se proporcionar brometo de 5-amino-2-(prop-2-in-1-il) isoquinolin-2-io LC-A: $t_R = 0,41$ min.; $[M]^+ = 183,2$ (Massa de cátions) então etapa b) para se proporcionar 2-(prop-2-yn-1-il) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-amina LC-A: $t_R = 0,28$ min.; $[M+H]^+ = 187,3$ e então a etapa c) .

Precursor B24**Ácido (2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético**

[00201] A uma solução de cloridrato de 5-amino-2-ciclopropilmetil-3,4-diidro-2*H*-isoquinolin-1-ona **Precursor C24** (92 mg, 0,425 mmol) em 3 ml de MeOH é adicionado ácido glioxílico (12,6 mg, 0,17 mmol), NaBH₃CN (32,1 mg, 0,51 mmol), AcOH (102 mg, 1,7 mmol) e NaOAc (70 mg, 0,851 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Então, ácido glioxílico (12,6 mg, 0,17 mmol) é adicionado a cada 2 horas durante três vezes. Água é então adicionada e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O resíduo bruto (120 mg) é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,64 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 275,2$

Precursor B10**Ácido rac-2-((2-(Ciclopropilmetil) -1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético**

[00202] *rac-2-(Ciclopropilmetil) -1-metil-1,2-diidroisoquinolin-5-amina*

[00203] A uma solução do brometo de 5-amino-2-ciclopropilmetil-isoquinolíneo mencionado anteriormente (500 mg, 2,38 mmol) em 5 ml THF resfriada para 0°C é adicionada solução de MeMgCl 3M em THF (1,5 ml, 4,5 mmol). Deixa-se a solução de cor castanha resultante ser aquecida para a RT e é submetida a agitação sob esta temperatura durante 2 h. A solução é então vazada em solução aquosa saturada de NH₄Cl e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com éter. A fase orgânica combinada

é submetida a secagem MgSO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. Isto resulta em 410 mg (80%) de um óleo bruto de cor laranja, o qual é usado sem qualquer outra purificação na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,48 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 215,1$

b) *rac-2-(Ciclopropilmetil) -1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-amina*

[00204] Uma solução da supracitada *rac-2-(ciclopropilmetil) -1-metil-1,2-diidroisoquinolin-5-amina* (410 mg, 1,53 mmol) em 6 ml MeOH é resfriada para 0°C e adiciona-se NaBH_4 (64 mg, 1,68 mmol). A suspensão resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 30 min. Os solventes são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é dividido entre solução aquosa saturada de NaHCO_3 e DCM. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é submetida a secagem MgSO_4 e o solvente removido sob pressão reduzida. Isto resulta em 354 mg quantitativamente do composto do sub-título na forma de um óleo de cor castanho claro que é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,43 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,1$

[00205] c) Uma solução de *rac-2-(ciclopropilmetil) -1-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-amina* (354 mg, 1,46 mmol) em 10 ml MeOH é resfriada para 0°C em um banho de gelo. Monohidrato de ácido glioxílico (268 mg, 2,91 mmol), TEA (295 mg, 2,91 mmol) são adicionados seguidos por NaBH_3CN (229 mg, 3,64 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 1 h, então sob RT durante 2 h. Água é adicionada lentamente

e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O sólido bruto é colocado em suspensão em acetona, sonificado e triturado, então filtrado sobre um funil sinterizado. A evaporação da solução de acetona proporciona 554 mg do composto do título na forma de um sólido de cor amarela, o qual é usado sem qualquer outra purificação.

LC-A: $t_R = 0,53 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 275,1$

Precursor B11

Ácido rac-2-((2-(ciclopropilmetil) -3-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético

[00206] *rac-2-(ciclopropilmetil) -3-metil-5-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina*

[00207] A uma solução de rac-3-metil-5-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (624 mg, 3,18 mmol) em 8 ml DCM são adicionados ciclopropano carboxaldeído (245 mg, 3,5 mmol) e DIPEA (617 mg, 4,77 mmol) e a mistura de reação é submetido a agitação sob a RT durante 1 h. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1011 mg, 4,77 mmol) é então adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A mistura é diluída com água e DCM. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, e submetida a secagem sobre MgSO_4 . O solvente é evaporado sob pressão reduzida para proporcionar 708 mg (90%) do composto do subtítulo na forma de um óleo de cor castanho o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,56 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 247,1$

[00208] b) *rac-2-(Ciclopropilmetil) -3-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-amina*

[00209] A uma solução desgaseificada de rac-2-(ciclopropilmetil) -3-metil-5-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (705 mg, 2,66 mmol) em 50 ml MeOH é adicionada mistura a 10% de Pd / C (70 mg, 0,066 mmol) e a suspensão bem submetida a agitação é colocada sob uma pressão atmosférica de H₂ durante 3 h. A mistura é filtrada sobre Celite e lavada três vezes com MeOH. O solvente é removido sob pressão reduzida. Cromatografia Flash em gel de sílica gel (Eluente: DCM / MeOH 100:0 até 90:10) proporciona 483 mg (84%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarelo.

LC-A: $t_R = 0,42$ min.; $[M+H]^+ = 217,3$

[00210] c) Uma solução de rac-2-(ciclopropilmetil) -3-metil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-amina (483 mg, 1,92 mmol) em 10 ml MeOH é resfriada para 0°C em um banho de gelo. Monoidrato de ácido glioxílico (353 mg, 3,84 mmol), TEA (389 mg, 3,84 mmol) são adicionados seguidos por NaBH₃CN (302 mg, 4,8 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 30 min., então sob a RT durante 2,5 h. Água é adicionada lentamente e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O sólido bruto é colocado em suspensão em acetona, sonificado e triturado, então filtrado sobre um funil sinterizado. O filtrado de acetona é evaporado sob pressão reduzida para proporcionar 410 mg (78%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarelo o qual é usado sem qualquer outra purificação.

LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 275,2$

Precursor B19**Ácido ((2-(Ciclopropilmetil) -7-(trifluorometil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético**

[00211] 2-(Ciclopropilmetil) -5-nitro-7-(trifluorometil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

[00212] A uma solução de cloridrato de 7-(trifluorometil) -1,2,3,4-tetra-hidro-5-nitroisoquinolina (300 mg, 1,06 mmol) em 3 ml DCM sob a RT são adicionados ciclopropano carboxaldeído (0,095 ml, 1,27 mmol) e DIPEA (0,273 ml, 1,59 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação durante 1 h, então NaBH(OAc)₃ (337 mg, 1,59 mmol) é adicionado. A mistura de reação é submetida a agitação durante 2 h sob a temperatura ambiente e é diluída com água e DCM. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, e submetida a secagem sobre MgSO₄. O solvente é evaporado sob pressão reduzida para se proporcionarem quantitativamente 331 mg do composto do sub-título na forma de um óleo de cor castanho, o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,65 \text{ min.}; [M+H]^+ = 301,5$

[00213] b) 2-(Ciclopropilmetil) -7-(trifluorometil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-amina

[00214] A uma solução desgaseificada de 2-(ciclopropilmetil) -5-nitro-7-(trifluorometil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (319 mg, 1,06 mmol) em 30 ml MeOH é adicionada a mistura de Pd/C a 10% (32 mg) e a suspensão plenamente submetida a agitação é colocada sob pressão atmosférica de H₂ durante 5 h. A mistura é filtrada sobre Celite e lavada três vezes com MeOH. O solvente é removido

sob pressão reduzida para proporcionar quantitativamente 289 mg do composto do sub-título bruto na forma de um sólido de cor castanho o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 217,2$

[00215] c) Uma solução de 2-(*ciclopropilmetil*) -7-(*trifluorometil*) -1,2,3,4-tetra-*hidroisoquinolin-5-amina* (285 mg, 0,84 mmol) em 5 ml de MeOH é resfriada para 0°C em um banho de gelo. Monoidrato de ácido glioxílico (332 mg, 3,61 mmol), TEA (171 mg, 1,69 mmol) são adicionados seguidos por NaBH₃CN (151 mg, 2,4 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 30 min., então sob a RT durante 2 h. Monoidrato de ácido glioxílico (100 mg) e NaBH₃CN (30 mg) são adicionados e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 4 h. Monoidrato de ácido glioxílico (50 mg) é adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. Água é adicionada lentamente e os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O sólido bruto é colocado em suspensão em acetona, sonificado e triturado, então filtrado sobre um funil sinterizado. O filtrado de acetona é evaporado sob pressão reduzida para proporcionar 664 mg do composto do título bruto na forma de um óleo de cor laranja, o qual é usado sem qualquer outra purificação na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 329,3$

Precursor B25

Ácido (2-((benziloxi) carbonil) -1,2,3,4-tetra-*hidroisoquinolin-5-il*) amino acético

[00216] A uma solução de 5-amino-3,4-diidroisoquinolina-2(1*H*) -ácido carboxílico benzil ester [J. Med. Chem. **1990**, 33(2), 596-600] (517 mg, 1,1 mmol) em 5 ml MeOH resfriada para 0°C é adicionada uma solução de ácido glioxílico a 50% em água (0,151 ml, 1,1 mmol) então NaBH₃CN (104 mg, 1,65 mmol) e a mistura de reação resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Ela é então vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,81 \text{ min.}; [M+H]^+ = 381,1$

Precursor D1

5-(Ethoxycarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-ácido carboxílico éster *terc* butílico de

[00217] A uma solução de 5-amino-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-ácido carboxílico éster *terc* butílico de (6 g, 0,0242 mol) em 60 ml MeCN é adicionada DIPEA (3,07 g, 24,2 mmol) . A mistura é submetido a agitação 10 min sob a RT então etilbromoacetato (4,04 g, 24,2 mmol) é adicionado. A reação é submetido a agitação durante 6 h sob refluxo. Depois de resfriamento, a mistura é vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Cromatografia flash-em sílica-gel (gradiente de EtOAc / heptano a partir de 5:95 até 40:60) proporciona 6,9

g (86%) de o composto do título na forma de um óleo de cor amarelo claro.

LC-B: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 335,1$; ^1H -NMR (d_6 -DMSO) δ : 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,74 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,62 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

Precursor C8

[00218] 5-(Ethoxycarbonilmetil-amino)

éster *terc* butílico de ácido **-4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico** LC-A: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 363,2$ é preparado pela aplicação do método descrito para o **Precursor D1** a partir de éster *terc* butílico de ácido 5-amino-4,4-dimetil-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) carboxílico disponível comercialmente.

Precursor C2

Éster etílico de ácido (2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético

a) 1-(5-Bromo-3,4-diidro-1H-isoquinolin-2-il) -propan-1-ona

[00219] A uma solução de 5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina [J. Med. Chem., **2012**, 55(17), 7746 - 7758] (8,4 g, 39,4 mmol) em 250 ml de DCM é adicionado TEA (3,98 g, 39,4 mmol). A solução resultante é submetida a agitação durante 10 min. sob a RT. Cloreto de propionil (3,62 g, 39,4 mmol) é adicionado gota a gota e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante

1,5 h. A mistura é então vazada em água. As fases são separadas e a fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem em MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Flash-cromatografia em sílica-gel (Eluente: EtOAc / heptano / DCM 1:5:5) proporciona 7,15 g (68%) de composto do sub-título na forma de um óleo cor de laranja.

LC-B: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 267,9$

[00220] b) A mistura de 1-(5-bromo-3,4-diidro-1*H*-isoquinolin-2-il) -propan-1-ona (4 g, 13,4 mmol), cloridrato de éster glicina (2,5 g 16,1 mmol), Cs₂CO₃ (10,5 g, 32,2 mmol), rac-BINAP (0,67 g, 1,08 mmol) e Pd₂(dba)₃ (0,49 g, 0,54 mmol) em 80 ml tolueno é submetida a agitação sob 90°C durante 24 h, então sob 100°C durante 29 h. Depois de resfriamento o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é recolhido em EtOAc. Água e solução aquosa saturada de NaHCO₃ são adicionadas e as fases são separadas. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com água e solução salina, então submetida a secagem Na₂SO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Flash-cromatografia em sílica-gel (gradiente de EtOAc / DCM / heptano 4:5:5 até 5:5:5) proporciona 1,8 g (46%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarelo-laranja.

LC-B: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 335,1$; ¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 7,12 (d, $J = 7,5$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,74 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,62 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

Precursor C24**Cloridrato de 5-amino-2-ciclopropilmetil-3,4-diidro-2H-isoquinolin-1-ona**

[00221] 5-Bromo-2-ciclopropilmetil-3,4-diidro-2H-isoquinolin-1-ona

[00222] A uma solução de 5-bromo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-ona [CAS#: 1109230-25-2] (500 mg, 2,21 mmol) em 20 ml DMF resfriada para 0°C é adicionada dispersion de NaH a 60% em óleo mineral (79,6 mg, 3,32 mmol). Depois que cessou a liberação de gás de brometil ciclopropano (299 mg, 2,21 mmol) é adicionado e a suspensão resultante é submetida a agitação durante a noite sob a temperatura ambiente. Então outra dispersão a 60% de NaH em óleo mineral (79,6 mg, 3,32 mmol) e brometil ciclopropano (299 mg, 2,21 mmol) são adicionados e a mistura é submetida a agitação sob a RT durante 3 h. A mistura é filtrada e o sólido remanescente enxaguado com DMF. O DMF é removido sob pressão reduzida e HV. Purificação do resíduo bruto por meio de HPLC (Método D) proporciona 209 mg (34%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela. LC-A: $t_R = 0,86$ min.; $[M+H]^+ = 282,0$

[00223] b) Éster terc butílico de ácido (2-Ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -carbâmico

[00224] A uma solução de 5-bromo-2-ciclopropilmetil-3,4-diidro-2H-isoquinolin-1-ona (30 mg, 0,107 mmol) em 4 ml de dioxano são adicionados *terc*-butil carbamato (12,5 mg, 0,107 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,4 mg, 0,00803 mmol), X-Phos (7,7 mg, 0,0161 mmol) e *terc*-butoxido de sódio (15,4 mg, 0,161 mmol). Deixa-se aqyecer a mistura de

reação para 100°C durante 3 h. Depois de refrigeração a mistura é diluída em DCM e a fase orgânica resultante lavada duas vezes com água, submetida a secagem em MgSO₄, filtrada e evaporada. Purificação do resíduo por meio de HPLC de preparação (Método D) proporciona 23 mg (68%) de composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela. LC-A: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 317,2$.

[00225] c) A uma solução de *éster terc butílico* de ácido (2-ciclopropilmetil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -carbâmico (23 mg, 0,0727 mmol, 1 eq) em 3 ml de MeOH é adicionada solução de 1,25M HCl em MeOH (0,23 ml, 0,291 mmol) sob 0°C. A mistura de reação é submetido a agitação durante a noite sob 50°C.

[00226] O solvente é removido sob pressão reduzida para se proporcionar quantitativamente o composto do título na forma de um sólido de cor amarelo claro.

LC-A: $t_R = 0,53$ min.; $[M+H]^+ = 217,2$

Exemplo 70:

[00227] rac-N-Benzil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1,1-dioxo-tetra-hidro-116-tiofen-3-il) -acetamida

[00228] A uma solução de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético bruto **Precursor B3** (preparado a partir do **Precursor C3** tal como descrito adiante) (100 mg, 0,297 mmol), N-benzil-N-(1,1-dioxidotetra-hidrotien-3-il) amina **Amina 31** (78 g, 0,297 mmol) em 2 ml DMF são adicionados HATU (136 mg, 0,357 mmol) e DIPEA (94,2 mg, 0,743 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Água é adicionada e a fase aquosa é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica resultante é lavada com solução

aquosa saturada de NaHCO_3 e solução salina, então submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar o composto do título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,68 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,0$; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) $T = 80^\circ\text{C}$: 9,63 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,30 (m, 3 H), 7,11 (m, 1 H), 6,52 (m, 2 H), 4,74 (m, 3 H), 4,48 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,09 (m, 2 H), 3,84 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,31 (m, 1 H), 3,00-3,16 (m, 5 H), 2,83 (m, 2 H), 2,31 (m, 2 H), 1,20 (m, 1 H), 0,72 (m, 2 H), 0,45 (m, 2 H).

[00229] Cloridrato de rac-N-Benzil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(1,1-dioxo-tetra-hidro-116-tiofen-3-il) -acetamida

[00230] O exemplo 70 puro é dissolvido em EtOH. Então, solução de 1,25M HCl em EtOH (2 eq.) é adicionada e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Os voláteis são então removidos sob pressão reduzida e o cloridrato bruto resultante submetido a secagem sob HV para proporcionar o composto do título.

[00231] Os Exemplos 66-69 / 71-72 / 74-89 / 91 / 252-294 / 309-314 / 575-577 listados na **Tabela 5** são preparados por meio da aplicação do método descrito para o exemplo 70 utilizando-se o correspondente **Precursor** e **Amina**, respectivamente.

Tabela 5: Exemplos 66-69 / 71-72 / 74-89 / 91 / 252-294 / 309-314 / 575-577

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min.] (LC-C)

66	N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -etil - acetamida	0,89
67	N -Benzil -N -(2 - ciano -etil) -2 -(2 -ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,75
68	3 -(Benzil -[2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - amino} -propionamida	0,65
69	N -Ciclopropil -2 -(2 -ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2,3 - dimetil -benzil) - acetamida	0,95
71	éster etílico de ácido{Benzil -[2 -(2 -ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - amino} -acético	0,84
72	N -(2 -Ciano -etil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,85
74	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(tetra -hidro -piran -4 -il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,89
75	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 -(4 -fluoro -fenil) - etil] -acetamida	0,99

76	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,65
77	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(4 - metil -thiazol -2 - ilmetil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,95
78	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -oxo -2,3 -diidro -piridin -4 -ilmetil) -N -(2 - -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,76
79	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 -(2 -oxo -imidazolidin -1 -il) -etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,78
80	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[1 -(1 -etil -1H -pirazol -3 -il) -etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,97
81	éster etílico de ácido rac -trans -2 - {[[2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - metil} -ciclopropano carboxílico	0,98

82	N -(2 -Benziloxi - etil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	1,06
83	éster terc butílico de de ácido {2 -[[2 - (2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - etil} -carbâmico	1,03
84	éster terc butílico de de ácido (R) -4 - {[[2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - metil} -2,2 -dimetil -oxazolidina -3 - carboxílico	1,11
85	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2,2 - trifluoro -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida	0,76
86	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(2,2,2 -trifluoro -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,85
87	2 -[(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -metil -amino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,66

88	2 -(6 -Cloro -2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,68	
89	2 -(2 - Ciclopropilmetil -6 - metoxi -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,65	
91	2 -(2 - Ciclopropilmetil -4,4 -dimetil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,7	517,5
Exemplo N°	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F) a não ser que de outro modo indicado	Dados de MS m/z [M+H]⁺
252	<i>éster terc butílico de ácido 4 -[[2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - piperidina -1 - carboxílico</i>	0,96	601,4
253	<i>éster terc butílico de ácido 3 -{[[2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - metil} -pirrolidina - 1 -carboxílico</i>	0,95	601,4

254	éster terc butílico de ácido 3 -[[2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - pirrolidina -1 - carboxílico	0,93	587,4
255	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -pirimidin -4 - ilmetil -acetamida	0,61 (LC-F1)	423,3
256	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(3 -metil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,38	436,4
257	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -piridin -2 - ilmetil -acetamida	0,35	422,4
258	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(5 -metil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,39	436,4

259	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(6 -metil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,38	436,4
260	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -pirimidin -2 - ilmetil -acetamida	0,39 (LC-F1)	423,4
261	N -(5 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -acetamida	0,42	456,3
262	N -(5 -Cloro -piridin -3 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -acetamida	0,38	456,3
263	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -piridin -3 - ilmetil -acetamida	0,61 (LC-F1)	423,3

264	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 -metil -2H - pirazol -3 -ilmetil) -acetamida	0,4 (LC-F1)	425,4
265	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - N -thiazol -2 - ilmetil -acetamida	0,34	428,3
266	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(4 -metil - thiazol -2 -ilmetil) -acetamida	0,38	442,3
267	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(5 -fluoro - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,37	440,4
268	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - N -piridin -4 - ilmetil -acetamida	0,46 (LC-F1)	422,3

269	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(5 -metil - isoxazol -3 -ilmetil) -acetamida	0,36	426,3
270	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2,6 - difluoro -benzil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,43	457,3
271	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(3 -fluoro - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,36	440,4
272	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 -dimetilamino -pirimidin -5 - ilmetil) -acetamida	0,66 (LC-F1)	466,4
273	<i>éster terc butílico</i> de ácido {2 -[[2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetil] - (2 -trifluorometil - benzil) -amino] - etil} -carbâmico	0,89	561,3
274	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(3,3 - dimetil -butil) -N - (2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	1	502,4

275	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(3,3 - dimetil -butil) -N - (3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,93	503,4
276	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(3,3 - dimetil -butil) -N - (3 -metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,77	449,4
277	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 - (4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,64	565,3
278	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - [metil -(2,2,2 - trifluoro -etil) - amino] -etil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,92	557,3
279	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 - (4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,52	566,4

280	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - [metil -(2,2,2 - trifluoro -etil) - amino] -etil) -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,85	558,3
281	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,79	565,4
282	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro - pirrolidin -1 -il) - etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,76	551,3
283	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,61	566,4
284	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro - pirrolidin -1 -il) - etil] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,6	552,3

285	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -[5 -(4 -fluoro - fenilamino) -piridin -2 -ilmetil] - acetamida	0,51	531,4
286	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(2 - fluoro -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,45	481,3
287	2 -(8 -Cloro -2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,56	523,3
288	2 -(2 - Ciclopropilmetil -8 - fluoro -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,51	507,3
289	2 -(2 - Ciclopropilmetil -8 - fluoro -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,45	508,3
290	2 -(2 - Ciclopropilmetil -6 - metil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,51	503,4

291	(S) -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,51	503,4
292	1 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) - ciclopropanoácido carboxílico (2 - dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil - benzil) -amida	0,42	515,3
293	rac -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -[2 - ((1S*,2S*) -2 - fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida	0,6	488,3
294	rac -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -[2 -(4,4 - difluoro -piperidin - 1 -il) -etil] -2 -[2 -((1S*,2S*) -2 - fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida	0,68	564,3
309	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil - 3 -oxo -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,72	477,3
310	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil - 3 -oxo -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,65	478,3

311	2 -(2 -Etil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,74	503,3
312	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,83	505,4
313	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,76	506,3
314	2 -(2 -Isobutil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,85	531,4
Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-A)	Dados de MS m/z [M+H]⁺
575	N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -4,4 -dimetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,58	530,1
576	N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -4,4 -dimetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) -acetamida	0,72	531,2

577	N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -4,4 -dimetil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -acetamida	0,62	483,2
236	N -(3 -Bromo - piridin -2 - ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,41	500,3
237	N -(3 -Bromo - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,48	499,2
238	N -(4 -Bromo - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,49	499,3
239	N -(3 -Bromo - piridin -4 - ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,37	500,2

240	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -hidróxi -propil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,74	476,4
241	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 - metil -propil) - N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,77	490,4
242	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N - (3,3,3 -trifluoro -2 -hidróxi - propil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,83	530,3
243	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(1 -hidróxi - ciclopentilmetil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,85	516,4

244	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro - etil) -metil - amino] -etil} -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,52	521,4
245	N -[2 -(Alil - metil -amino) - etil] -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) - acetamida	0,52	515,4
246	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 -(metil -prop -2 -inil -amino) - etil] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,58	513,4
247	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N - thiazol -5 - ilmetil -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,76	515,3

248	N -(2 -Cloro - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) -etil] -acetamida	0,59	531,3
249	N -(3 -Cloro - piridin -2 - ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) -etil] -acetamida	0,47	532,4
250	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N - isoxazol -5 - ilmetil -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,77 (LC-A)	489,21
251	N -(3 -Cloro - piridin -2 - ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 - metil -propil) - acetamida	0,64	457,3

295	N -(2 -Cloro - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -7 - trifluorometil - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,56	523,3
296	2 -(2 - Ciclopropilmetil -7 - trifluorometil - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,59	557,3
297	<i>éster terc</i> <i>butílico de ácido</i> {2 -[{2 -[2 -(2 - Metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -acetil} -(2 - trifluorometil - benzil) -amino] -etil} -metil - carbâmico	0,91	579,4
298	N -(3,3 -Dimetil -butil) -2 -[2 - (2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(3 - metil -piridin -2 -ilmetil) - acetamida	0,73	453,4

299	N -(2 -Hidróxi -3 -metoxi -propil) -2 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,7	510,3
300	N -[2 -(4,4 - Difluoro - piperidin -1 -il) -etil] -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 - ilmetil) - acetamida	0,49	570,3
301	N -(2 -Hidróxi -2 -metil -propil) -2 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,73	494,3
302	N -{2 -[(2 - Fluoro -etil) - metil -amino] - etil} -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,49	525,3

303	2 -[2 -(2 -Metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(3 - metil -oxetan -3 -ilmetil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) - acetamida	0,75	506,3
304	N -(3 -Hidr3xi -3 -metil -butil) - 2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,76	508,4
305	N -(3 -Cloro - piridin -2 - ilmetil) -N -[2 -(4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) -etil] -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] - acetamida	0,44	536,3
306	N -(3 -Cloro - piridin -2 - ilmetil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] - acetamida	0,37	460,3

307	N -(3 -Cloro - piridin -2 - ilmetil) -N -(2 -hidróxi -2 - metil -propil) - 2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] - acetamida	0,6	461,3
308	N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -(2 - prop -2 -inil - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) - acetamida	0,49	473,3
315	2 -(2 - Ciclopropilmetil -1 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,74	503,3

Exemplo 73

[00232] N-(2-Amino-etil)-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(4-trifluorometil-benzil)-acetamida é preparado pela aplicação do método descrito para o exemplo 70 utilizando-se o correspondente Precursor B3 e Amina 71,

respectivamente. O sólido obtido é dissolvido em EtOH. Então, solução de 1,25M HCl em EtOH (2 eq.) é adicionada e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Os voláteis são então removidos sob pressão reduzida e o diidrocloreto bruto resultante submetido a secagem sob HV para se proporcionar o composto do título. LC-A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 461,1$

Precursor B3'

[00233] Ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético

[00234] A uma solução de éster etílico de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético **Precursor C3** (2,65 g, 8,27 mmol) em 10 ml THF é adicionada solução 1M aquosa de LiOH (14,3 ml, 14,3 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante a noite. A solução de cor amarela resultante isacidulada pela adição de 7 ml de solução aquosa 2N de HCl. Os voláteis são evaporados sob pressão reduzida, então sob HV para proporcionar o composto do título como o cloridrato na forma de um sólido de cor amarela que contém 1,6 equivalentes de LiCl. Esta mistura é usada sem qualquer outra purificação na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 261,1$, $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 7,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,32 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 3,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 1,22 (m, 1 H), 0,65 (m, 2 H), 0,42 (d, $J = 4,6$ Hz, 2 H)

[00235] Os Precursores B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23' listados na **Tabela 6** são preparados aplicando-se o método anterior descrito para o **Precursor**

B3' utilizando-se o correspondente **Precursor** como material de partida. Da mesma forma que para o caso do **Precursor B3'**, os **Precursores B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'** são obtidos na forma de uma mistura com LiCl e são obtidos como seu sal de cloridrato se eles suportarem um átomo de nitrogênio básico

Tabela 6: Precursor B4'-B7' / B9' / B12'-B17' / B22'-B23'

Precursor	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-A)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
B4'	Ácido [2 =(2,2,2 =Trifluoro =etil) =1,2,3,4 =tetra =hidro =isoquinolin =5 =ilamino] =acético	0,57	289,1

B5'	Ácido (2 =Ciclopropilmetil =1,2,3,4 =tetra =hidro =isoquinolin =5 =il(metil) amino) =acético	0,47	275,1
B6'	Ácido (2 =Ciclopropilmetil =6 =cloro =1,2,3,4 =tetra =hidro =isoquinolin =5 =ilamino) =acetico	0,54	295,11

B7'	Ácido (2 =Ciclopropilmetil =6 =metoxi =1,2,3,4 =tetra =hidro =isoquinolin =5 =ilamino) =acético	0,47	291,1
B9'	Ácido (2 =Ciclopropilmetil =4,4 =dimetil =1,2,3,4 =tetra =hidro =isoquinolin =5 =ilamino) =acético	0,56	289,3

B12'	Ácido (2 =(2 =Fluoroetil) =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =ilamino) =acético	0,42	253,2
B13'	Ácido (8 =Cloro =2 =(ciclopropilmetil) =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =ilamino) acético	0,57	295,2
B14'	Ácido (8 =Fluoro =2 =(ciclopropilmetil) =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =ilamino) acético	0,51	279,3

B15'	Ácido (2 =(Ciclopropilmetil) =6 =metil =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =ilamino) =acético	0,51	275,1
B16'	Ácido (S) =2 =(2 =(Ciclopropilmetil) =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =ilamino) =propiônico	0,53	275,2

B17'	Ácido 1 =(2 =(Ciclopropilmetil) =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =il) amino) ciclopropano =1 =carboxílico	0,56	287,3
B22'	Ácido (2 =etil =3 =oxo =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =il) aminoacético	0,59	249,2
B23'	Ácido (2 =isobutil =3 =oxo =1,2,3,4 =tetra =hidroisoquinolin =5 =il) aminoacético	nd	nd

[00236] **Éster etílico de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético**

[00237] Cloridrato de éster etílico de ácido (1,2,3,4-Tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético

[00238] A uma solução de éster *terc* butílico de ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor D1** (20 g, 51,4 mmol) em 150 ml de dioxano é adicionada gota a gota 77 ml 4N de solução de HCl em dioxano. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. O solvente é coevaporado duas vezes com DCM sob pressão reduzida. O resíduo sólido é triturado em éter, filtrado e submetido a secagem sob HV. Isto resulta em quantitativamente o composto do subtítulo na forma de um sólido de cor bege.

LC-A: $t_R = 0,52 \text{ min.}; [M+H]^+ = 235,1$

[00239] b) A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido 4 (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (12,7 g, 42,2 mmol) em 100 ml DCM é adicionada sob a RT ciclopropano carboxaldeído (3,66 g, 3,9 ml) e DIPEA (10,9 g, 84,4 mmol). A solução de cor amarela resultante é submetida a agitação durante 1 h sob a RT. Então, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (13,4 g, 63,3 mmol) é adicionado em pequenas partes e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO_3 é adicionada lentamente e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e com solução salina, então submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia Flash em sílica-gel (Eluente: gradiente de EtOAc / heptano e

/ MeOH 50:50:0 até 100:0:0 até 90:0:10) proporciona 7,1 g (58%) do composto do título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 289,2$, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,07 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,36 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,19 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 3,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 2,91 (t, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 2,67 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,45 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,01 (m, 1 H), 0,59 (m, 2 H), 0,21 (m, 2 H)

Precursor C4

[00240] Éster etílico de ácido [2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético

[00241] A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (**Precursor C3** etapa a) (200 mg, 0,739 mmol) em 3 ml toluene é adicionado TEA (149,5 mg, 2,95 mmol). A solução resultante é submetida a agitação durante 10 min. sob a RT. Então, 2,2,2-trifluoroetil trifluorometano sulfonato (171 mg, 0,739 mmol) é adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h, então sob submetida a refluxo durante 2 h. TEA (149,5 mg, 2,95 mmol) e 2,2,2-trifluoroetiltrifluorometanosulfonate (171 mg, 0,739 mmol) são adicionados novamente e a suspensão resultante é submetida a agitação sob refluxo durante 2 h, então sob a RT durante a noite. Depois de refrigerada a mistura de reação é vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e com solução

salina, então submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash-em sílica-gel (gradiente de EtOAc / heptano 5:95 até 100:0) proporciona 114 mg (49%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,77$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317,1$

Precursor C12

[00242] Éster etílico de ácido (2-(2-Fluoroetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-ilamino) -acético

[00243] A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético (**Precursor C3** etapa a) (100 mg, 0,32 mmol) em 1 ml DMF é adicionada DIPEA (62 mg, 0,48 mmol). A solução resultante é submetida a agitação por 10 min sob a RT. Então 1-bromo-2-fluoroetano (41 mg, 0,32 mmol) é adicionada e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. A mistura de reação é vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e com solução salina, então submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar 64 mg (71%) do composto do título na forma de um óleo de cor castanho que é usado sem qualquer outra purificação na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,56$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 281,3$

Precursor C18

[00244] Éster etílico de ácido rac-[2-((1*S,2*S**) -2-fluoro-ciclopropano carbonil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino]-acético**

A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (**Precursor C3** etapa a) (1 g, 3,69 mmol) e ácido cis-2-fluoro-ciclopropano-carboxílico (384 mg, 3,69 mmol) em 20 ml de DMF é adicionado HATU (1,69 g, 4,43 mmol), então DIPEA (1,19g, 9,23 mmol). A solução de cor castanho é submetido a agitação durante a noite sob a RT. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (gradiente de EtOAc / heptano 50:50 até 100:0) proporciona 747 mg (63%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 321,2$

Precursor C5

[00245] Éster etílico de ácido (2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il(metil) amino) -acético

[00246] terc-Butil 5-((2-ethoxi-2-oxoetil)(metil) amino) -3,4-diidroisoquinolina-2(1*H*) -carboxilato

[00247] Uma solução de éster *terc* butílico de ácido 5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-ácido-carboxílico **Precursor D1** (100 g, 0,3 mmol), formaldeído (49,9 mg, 0,59 mmol) e AcOH (36 mg, 0,59 mmol) em 2 ml DCM é submetido a agitação sob a RT durante 1 h. Então NaBH(OAc)₃ (190 mg, 0,897 mmol) é adicionado e a

mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Ela é então vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. Isto resulta em 100 mg (96%) de composto do sub-título o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,56 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249,1$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,17 (t, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,20 (q, $J = 7,2 \text{ Hz}$, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,60 (d, $J = 0,8 \text{ Hz}$, 2 H), 2,81-2,92 (m, 5 H), 1,52 (s, 9 H), 1,28 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 3 H)

[00248] b) Éster etílico de ácido 2-(Metil(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético

[00249] A uma solução de *terc*-butil 5-((2-etoxi-2-oxoetil) (metil) amino) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (100 mg, 0,248 mmol) em 2 ml de DCM é adicionada 0,5 ml TFA. A solução de cor amarelada resultante é submetido a agitação sob a RT durante 1,5 h, então vazada em água. A fase aquosa resultante é basificada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , então extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica é lavada com solução salina, então submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para se proporcionarem 61 mg (99%) de composto do sub-título, o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,95 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,2$

[00250] c) A uma solução de éster etílico de ácido 2-(metil(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acético (61 mg, 0,214 mmol) em 2 ml DMF é adicionado

K_2CO_3 (29,5 mg, 0,214 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação durante 20 min. sob a RT. Então, brometil ciclopropano (28,9 mg, 0,214 mmol) é adicionado e a mistura de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. A mistura é vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, com solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Secagem sob HV proporciona 59 mg (91%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 303,2$

Precursor C6

[00251] **Éster etílico de ácido (6-cloro-2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético**

[00252] Éster etílico de ácido (6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético

[00253] A uma solução de éster *terc* butílico de de ácido 6-cloro-5-(ethoxycarbonilmetil-amino)-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor D6** (215 mg, 0,583 mmol) em 4 ml DCM é adicionada 1 ml TFA. A solução de cor amarelada resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h, então vazada em água. A fase aquosa resultante é tornada básica com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, então extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica é lavada com solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para se proporcionarem 149 mg (95%) do composto do subtítulo usado nessa forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,58 \text{ min.}; [M+H]^+ = 269,1$

[00254] b) A uma solução de éster etílico de ácido (6-cloro-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acético (145 mg, 0,54 mmol) em 4 ml DMF é adicionado K_2CO_3 (74,6 mg, 0,54 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação for 20 min sob a RT. Então, bromometil ciclopropano (72,8 mg, 0,54 mmol) é adicionado e a mistura de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 4,5 h. A mistura é vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e com solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: gradiente de EtOAc / heptano 5:95 até 100:0) proporciona 145 mg (83%) d composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,65 \text{ min.}; [M+H]^+ = 323,1$

[00255] **Precursors C7 / C9 e C13-C15** listados na **Tabela 7** são preparados pela aplicação do método retro descrito para o **Precursor C6** utilizando-se os correspondentes **Precursores D7 / C8 e D13-D15** respectivamente, como material de partida.

Tabela 7: Precursor C7 / C9 e C13-C15

Precursor	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-A)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺

C7	éster etílico de ácido (2- ciclopropilmetil- 6-metoxi-1,2,3,4- tetra-hidro- isoquinolin-5- ilamino)-acético	0,61	319,2
C9	éster etílico de ácido (2- Ciclopropilmetil- 4,4-dimetil- 1,2,3,4-tetra- hidro-isoquinolin- 5-ilamino)-acético	0,68	317,2
C13	éster etílico de ácido (8-Cloro-2- (ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra- hidroisoquinolin- 5-ilamino)-acético	0,67	323,2
C14	éster etílico de ácido (8-Fluoro-2- (ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra- hidroisoquinolin- 5-ilamino) acéticor	0,62	307,3

C15	éster etílico de ácido (6-Metil-2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-ilamino) acético	0,64	303,2

[00256] Precursor D6 éster *terc* butílico de ácido 6-Cloro-5-(etoxicarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico, LC-A: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 369,0$, Precursor D7 éster *terc* butílico de 6-Metoxi-5-(etoxicarbonilmetil-amino)-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico, LC-A: $t_R = 0,91$ min.; $[M+H]^+ = 365,1$ e Precursor D15 6-Metil-5-(ethoxicarbonilmetil-amino) éster *terc* butílico de ácido -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico, LC-A: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 349,2$ são preparados de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Precursor D1 utilizando-se o material de partida apropriado.

Precursor D13

[00257] **Éster terc butílico de ácido 8-Cloro-5-(etoxicarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2- carboxílico**

a) 8-cloro-5-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina

[00258] A uma solução de 8-cloro-5-nitroisoquinolina (630 mg, 3,02 mmol) em 7 ml AcOH resfriada para 0°C em um banho de gelo é adicionado NaBH₄ (685 mg, 18,1 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 0°C durante 30 min., então vazada em água gelada. Solução aquosa saturada de NH₃ sobé adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica é lavada com solução salina, então submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para proporcionar 520 mg (81%) do composto do sub-título usado nessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,45 \text{ min.}; [M+H]^+ = 213,1$

[00259] terc-Butil 8-cloro-5-nitro-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxilato

[00260] A uma solução de 8-cloro-5-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina (520 mg, 2,23 mmol) em uma mistura de 5 ml THF e 10 ml é adicionado NaOH (356 mg, 8,9 mmol) e Boc₂O (729 mg, 3,34 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h, então vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica é lavada com solução salina, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 60:40) proporciona 503 mg

(72%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = \text{n.d.}$; ^1H NMR (CDCl_3), δ : 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,68 (bs, 2 H), 3,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,13 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,54 (m, 9 H)

[00261] *terc-Butil 5-amino-8-cloro-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxilato*

[00262] A uma solução de *terc*-butil 8-cloro-5-nitro-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxilato (300 mg, 0,873 mmol) em 15 ml EtOH é adicionado $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (591 mg, 2,62 mmol). A mistura resultante é aquecida sob 70°C durante 2 h, então submetida a agitação sob a RT durante a noite. A mistura é vazada em água, então colocada sob pH=8-9 com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com água e solução salina, então submetida a secagem MgSO_4 e concentrada em *vacuo*. cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 60:40) proporciona 198 mg (80%) do composto do sub-título na forma de um sólido cor de laranja.

LC-A: $t_R = 0,92$ min.; $[M-t\text{Bu}+\text{MeCN}]^+ = 268,0$; ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,71 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,63 (bs, 2 H), 2,56 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,52 (s, 9 H).

[00263] d) A uma solução de *terc*-butil 5-amino-8-cloro-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) carboxilato (198 mg, 0,7 mmol) em 3 ml MeCN é adicionado DIPEA (109 mg, 0,84 mmol). A mistura é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. e etil bromoacetato (170 mg, 1,02 mmol) é

adicionado. A solução é submetida a agitação sob refluxo durante 1 h e então deixada resfriar para a RT. A mistura é vazada em água e extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem MgSO₄ e concentrada em *vacuo*.

[00264] Cromatografia flash em sílica gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 60:40) proporciona 90 mg (35%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,98$ min.; $[M-tBu+MeCN]^+ = 354,0$

Precursor D14

[00265] Éster *terc* butílico de ácido 8-Fluoro-5-(etoxicarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico é preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese do **Precursor D13** partindo de 8-fluoro-5-nitro-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina e seguindo as etapas b), c) e d) citadas anteriormente neste contexto.

LC-A: $t_R = 0,95$ min.; $[M+H]^+ = 353,1$; ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 6,86 (dd, $J_1 = J_2 = 9,0$ Hz, 1 H), 6,25 (dd, $J_1 = 4,6$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (d, $J = 6,3$ Hz, 2 H), 3,60 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 1,43 (m, 11 H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 4 H)

Precursor C16

[00266] Éster etílico de ácido 2-(*S*) -(2-(Ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-ilamino) -propiônico

a) éster etílico de ácido 2-(S) -isoquinolin-5-ilamino propiônico

[00267] A uma solução de 5-bromoisoquinolina (300 mg, 1,41 mmol), cloridrato de L-etil 2-aminopropanoato (217 mg, 1,41 mmol), Cs_2CO_3 (1105 mg, 3,39 mmol), Brettphos (75,9 mg, 0,141 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65 mg, 0,0707 mmol) em um tubo de microondas é adicionada sob atmosphere inerte 3 ml de tolueno desgaseificado. A mistura é irradiada sob microondas sob 140°C durante 30 min., então sob 150°C durante 30 min. Subsequentemente Cs_2CO_3 (460mg), Brettphos (30mg) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg) são adicionados novamente e a mistura resultante é irradiada sob 150°C durante 30 min. A suspensão de cir acastanhada é diluída em EtOAc e é adicionada solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída duas vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e solução salina, submetidas a secagem MgSO_4 , filtradas e evaporadas. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 20:80 até 0:100) proporciona 137 mg (40%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 246,3$

b) Éster etílico de ácido 2-(S) -(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-ilamino) -propiônico

[00268] Uma solução de éster etílico de ácido 2-(S) -isoquinolin-5-ilamino propiônico (136 mg, 0,418 mmol) em 8 ml AcOH é purgada três vezes com argônio, então PtO_2 (28,4 mg, 0,125 mmol) é cuidadosamente adicionado e a mistura escura resultante é submetida a agitação sob atmosfera de H_2 sob a RT durante 5 h. Ela é então filtrada sobre Celite, e a torta de filtro enxaguada

com AcOH. Evaporação do solvente em *vacuo* proporciona 198 mg do composto do sub-título na forma de um óleo de cor castanho que é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

c) A uma solução de 198 mg de 2-(*S*)-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-ilamino)-propiónico a partir da etapa b) dissolvido em 4 ml DMF é adicionado K₂CO₃ (132 mg, 0,96 mmol). A suspensão de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Então, (brometil) ciclopropano (64 mg, 0,474 mmol) é adicionado e a mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Ela é então vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, então com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 20:80 até 0:100) proporciona 118 mg (58%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 303,3$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 4,20 (m, 3 H), 4,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 2,91 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,45 (d, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 4 H), 1,01 (m, 2 H), 0,59 (m, 2 H), 0,21 (m, 2 H).

Precursor C17

[00269] **Éster etílico de ácido 1-((2-(ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il)amino) ciclopropano-1-ácido carboxílico** é preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese do **Precursor C16** utilizando-se cloridrato de éster etílico de

ácido 1-amino-ciclopropil-1-carboxílico em vez de cloridrato de L-etil 2-aminopropanoato na etapa a)

LC-A: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 315,3$

Precursor C22

[00270] Éster etílico de ácido (2-Etil-3-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acético

a) 5-bromo-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

[00271] [Org. Process R&D **2010**, 14, 1, 227] A uma solução de etil 2-bromo fenilacetamida [1150114-52-1] (10,85g, 44,8 mmol) em 46,1 ml de reagente de Eaton é adicionado paraformaldeído (1,7 g, 53,8 mmol) e a mistura resultante é aquecida para 80°C durante 2,5 h. Depois de resfriamento a mistura de reação é diluída com água e basificada com solução aquosa a 50% de NaOH para pH=8. A fase aquosa resultante é extraída três vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 90:10 até 50:50) proporciona 3,475 g (31%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor branca.

LC-A: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 254,0$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,53 (dd, $J_1 = 2,5$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,71 (t, $J = 1,6$ Hz, 2 H), 3,62 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H)

b) 5-(Benzidrilideno-amino)-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

[00272] A uma solução de 5-bromo-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (3475 mg, 13,7 mmol) em 50 ml de tolueno desgaseificado são adicionados $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (977 mg, 1,07 mmol), BINAP (1873 mg, 3,01 mmol) e solução 0,5M KHMDS em tolueno (54,6 ml, 27,3 mmol) seguido por benzofenona imina (7665 mg, 41 mmol) e a mistura de reação resultante é submetida a agitação sob 120°C durante 1,25 h. Depois de resfriamento, solução aquosa saturada de NH_4Cl e água (1:1) são adicionadas e a fase aquosa resultante é extraída com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução salina, então submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 to 70:30 então change of eluentes: Hept. /EtOAc/TEA 9 : 1 :0,1 até 70 : 30 : 0,1) proporciona 762 mg (16%) do composto do sub-título na forma de um sólido cor de laranja.

LC-A: $t_R = 0,92 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355,2$

c) 5-Amino-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

[00273] A uma solução de 5-(benzidrilideno-amino) -2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (762 mg, 2,15 mmol) em 20 ml de MeOH é adicionada sodium acetate (423 mg, 5,16 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (270 mg, 3,89 mmol). The ,misyura de reação resultante é submetido a agitação sob a RT durante 45 min. Solução 1N aquosa de NaOH é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem

MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto do subtítulo bruto resultante (500 mg) é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 191,34$

[00274] d) A uma solução de 5-amino-2-etil-1,4-diidro-2*H*-isoquinolin-3-ona (409 mg, 2,15 mmol) e DIPEA (556 mg, 4,3 mmol) em 8 ml dioxano anidro é aquecida sob 60°C. Etil bromoacetato (395 mg, 2,36 mmol) é adicionado lentamente. A mistura de reação resultante é submetida a agitação sob 60°C durante 3,5 h. Então etil bromoacetato (72,6 mg, 0,436 mmol) é adicionado novamente submetida a agitação adicional sob 60°C. Depois de 5 h etil bromoacetate (36 mg, 0,218 mmol) é adicionado novamente e a mistura resultante submetida a agitação sob 60°C durante a noite. Depois de resfriamento, a mistura é concentrada para secagem, então dividida entre EtOAc e água. A camada orgânica resultante é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e concentrada para secagem. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar 285 mg (48%) de o composto do título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 277,16$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,61 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

Precursor C23

[00275] Éster etílico de ácido (2-Isobutil-3-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) - acético

[00276] É preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese do Precursor C22 utilizando-se o correspondente material de partida. LC-B: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 305,1$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,16 (t, $J_1 = 7,6$ Hz, $J_2 = 8,1$ Hz 1 H), 6,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 3,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,10 (m, 1 H), 1,33 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H)

Exemplo 92:

[00277] Éster terc butílico de ácido 5-{(E) -2-[(2-Cloro-benzil) -etil-carbamoil]-vinil}-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00278] A uma solução de éster terc butílico de de ácido 5-((E) -2-carboxi-vinil) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico **Precursor E1** (50 mg, 0,165 mmol), (2-cloro-benzil) -etil-amina **Amina 1** (27,8 mg, 0,165 mmol) e HATU (75,2 mg, 0,412 mmol) em de 1 ml DCM é adicionado DIPEA (53,3 mg, 0,412 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Água é adicionada e a fase orgânica resultante é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 1,03$ min.; $[M+H]^+ = 455,3$; ^1H -NMR (d_6 -DMSO) : 60:40 mistura of rotamers 7,82-7,68 (m, 1,6 H), 7,45 (m, 1,4H), 7,31-7,08 (m, 5,6 H), 6,83 (d, $J=14,0$ Hz), 4,84 (s, 0,8 H), 4,68 (s, 1,2 H), 4,50 (m, 2H), 2,84 (bs, 1,2H), 2,74 (bs, 0,8 H), 1,41 (s, 9H), 1,14 (bs, 1,8H), 1,06 (bs, 1,2). Alguns picos estão ausentes devido a irradiação de pico água residua.

[00279] Os Exemplos 93-101 / 316-350 listados na **Tabela 8** são preparados aplicando-se o método descrito para o exemplo **92** utilizando-se o correspondente **Precursor** e **Amina**, respectivamente.

Tabela 8: Exemplos 93-101 / 316-350

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-C)	Dados de MS m/z $[M+H]^+$
93	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[Benzil -(2 - dimetilamino -etil) -carbamoil] -vinil} - 3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico	0,96	464,4

94	éster terc butílico de ácido 5 -[(E) -2 -(Benzil - etoxycarbonilmetil - carbamoil) -vinil] - 3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico	1,28	479,4
95	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[Benzil -(1,1 -dioxo -tetra -hidro -116 - tiofen -3 -il) - carbamoil] -vinil} - 3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico	1,18	511,3
96	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[(1 -Metil - piperidin -4 -il) - (2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -vinil} -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	1,02	558,5

97	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[(2 -Dimetilamino - etil) -(2 - trifluorometil - benzil) -carbamoil] -propenil} -3,4 - diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico	1,03	546,5
98	éster terc butílico de ácido 5 -{2 -[(2 - Cloro -benzil) -(2 - dimetilamino -etil) -carbamoil] -etil} - 3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico	0,99	500,4
99	éster terc butílico de 5 -{2 -[(2 - Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -etil} -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - carboxílico	1,02	534,4

100	5 éster terc butílico de -{2 -[(1 -Metil - piperidin -4 -il) - (2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -etil} -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	1,01	560,4
101	éster terc butílico de ácido 5 -{[Benzil - (2 -dimetilamino - etil) -carbamoil] - metoxi} -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	0,93	468,4
Exemplo No	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F)	Dados de MS m/z [M+H]⁺
316	(E) -N -Benzil -N - (1,1 -dioxo -tetra - hidro -116 -tiofen -3 -il) -3 -[2 - (2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida	0,61	469,3

317	(E) -N -(2 - Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida	0,47	490,3
318	(E) -N -(2 - Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acrilamida	0,4	491,3
319	éster terc butílico de ácido {2 -[{(E) - 3 -[2 -(2 -Metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - acriloil} -(2 - trifluorometil - benzil) -amino] - etil} -metil - carbâmico	0,9	576,3

320	(E) -N -(3,3 - Dimetil -butil) -3 - [2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -metil - piridin -2 -ilmetil) -acrilamida	0,71	450,4
321	(E) -N -(2 -Hidróxi -3 -metoxi -propil) -3 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida	0,71	507,3

322	(E) -N -[2 -(4,4 - Difluoro -piperidin - 1 -il) -etil] -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acrilamida	0,49	567,3
323	(E) -N -(2 -Hidróxi -2 -metil -propil) - 3 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida	0,74	491,3

324	(E) -3 -[2 -(2 - Metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -metil -oxetan -3 -ilmetil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acrilamida	0,75	503,3
325	(E) -N -(3 -Hidróxi -3 -metil -butil) -3 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida	0,76	505,3

326	(E) -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -[2 -(4,4 - difluoro -piperidin - 1 -il) -etil] -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida	0,44	533,3
327	(E) -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida	0,37	457,3

328	(E) -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -hidróxi -2 - metil -propil) -3 - [2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida	0,6	458,3
329	(E) -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -hidróxi -2 - metil -propil) - acrilamida	0,63	454,3
330	rac -(E) -N -(3 - Cloro -piridin -2 - ilmetil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -3 -[2 -((1R*,2R*) - 2 -fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida	0,62	485,3

331	rac -(E) -N -(3 - Cloro -piridin -2 - ilmetil) -3 -[2 - (1R*,2R*) -2 - fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) - acrilamida	0,97	486,3
332	rac -(E) -N -(3 - Cloro -piridin -2 - ilmetil) -N -[2 - (4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -3 -[2 - (1R*,2R*) -2 - fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida	0,69	561,3
333	(E) -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida	0,39	453,3

334	(E) -N -(3 -Cloro - piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -[2 -(4,4 - difluoro -piperidin - 1 -il) -etil] - acrilamida	0,47	529,3
335	N -(2 -Dimetilamino - etil) -3 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,46	492,3
336	N -(2 -Dimetilamino - etil) -3 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -propionamida	0,4	493,4

337	éster terc butílico de ácido {2 -[{3 -[2 -(2 -Metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -propionil} -(2 - trifluorometil - benzil) -amino] - etil} -metil - carbâmico	0,9	578,4
338	N -(3,3 -Dimetil - butil) -3 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -metil - piridin -2 -ilmetil) -propionamida	0,69	452,4
339	N -(2 -Hidróxi -3 - metoxi -propil) -3 - [2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,7	509,4

340	N -[2 -(4,4 -Difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -propionamida	0,48	569,4
341	N -(2 -Hidróxi -2 -metil -propil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida	0,73	493,4
342	N -{2 -[(2 -Fluoro -etil) -metil -amino] -etil} -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida	0,48	524,3

343	3 -[2 -(2 -Metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - N -(3 -metil -oxetan -3 -ilmetil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) - propionamida	0,75	505,3
344	N -(3 -Hidróxi -3 - metil -butil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,75	507,4
345	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -[2 -(4,4 -difluoro - piperidin -1 -il) - etil] -3 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -propionamida	0,44	535,3

346	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -il] - propionamida	0,37	459,3
347	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -hidróxi -2 -metil - propil) -3 -[2 -(2 - metoxi -etil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il] -propionamida	0,6	460,3
348	N -[2 -(Alil -metil - amino) -etil] -3 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,5	500,3

349	3 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,47	474,4
350	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - iloxi) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida	0,49	504,4

Precursor E1

**[00280] éster terc butílico de ácido 5-
(E) -2-Carboxi-vinil) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-
carboxílico**

[00281] A uma solução de malonic acid (104 mg, 0,995 mmol) em uma mistura de 0,02 ml piperidina e 2 ml piridina é adicionado éster terc butílico de ácido 5-formil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (100 mg, 0,383 mmol) a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob refluxo durante 2,5 h. Depois de resfriamento a mistura de reação é vazada em DCM e a fase orgânica resultante é lavada com água, solução aquosa 1M de HCl, então solução salina. Ela é então submetida a secagem em MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para

proporcionar 115 mg (99%) d composto do título na forma de um sólido de cor amarela, o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,84$ min.; $[M + H]^+ = 304,2$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) : 8,07 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,25 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 6,41 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,71 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 1,52 (s, 9 H)

Precursor E2

[00282] Éster terc butílico de ácido 5-((E) -2-carboxi-propenil) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico

[00283] Uma solução de 5-formil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico éster terc butílico de (400 mg, 1,53 mmol), anidrido propiênico (4040 mg, 31 mmol) e NaOAc (126 mg, 1,53 mmol) é aquecida sob irradiação de microondas sob 180°C durante 5 h. Depois de resfriamento a mistura de reação é vazada em DCM e a fase orgânica resultante é lavada com água, solução aquosa 1M de HCl, então solução salina. Ela é então submetida a secagem em $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar 14 mg (3%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 1,00$ min.; $[M + H]^+ = n.d.$

Precursor E3

[00284] (E) -3-(2-(2-metoxietil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico acid

[00285] a) Éster terc butílico de ácido
(E) -5-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il) -3,4-
diidroisoquinolina-2(1H) carboxílico

[00286] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-((E)-2-carboxi-vinil)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor E1** (5,32 g, 17,5 mmol) dissolvido em 100 ml MeCN são adicionados Cs₂CO₃ (5,71 g, 17,5 mmol) e iodeto de etil (2,74 g, 17,5 mmol). A suspensão resultante é submetida a agitação sob 55°C durante 5 h. Deixa-se a mesma ser resfriada para a temperatura ambiente sendo vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com água e solução salina, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e o solvente evaporadas sob pressão reduzida para proporcionar 5,39 g (93%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela. LC-A: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = \text{n.d.}$ ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 7,86 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 6,51 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,58 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,87 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

b) (E) -Cloridrato de éster etílico de ácido
3-(1,2,3,4-Tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico

[00287] A uma solução de éster terc butílico de ácido (E)-5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il) -3,4-diidroiso quinolina-2(1H)-carboxílico (2,9 g, 8,75 mmol) em 20 ml de DCM é adicionada gota a gota solução 4N de HCl soln em dioxano (6,6 ml, 26,3 mmol). A solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. O solvente é removido sob pressão reduzida, o resíduo é recolhido em DCM

e evaporado novamente sob pressão reduzida, então sob HV para proporcionar quantitativamente 2,38 g do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 232,3$

c) (E) Éster etílico de ácido -3-(2-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico

[00288] A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido (E) -3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico (2,38g, 8,89 mmol) em 30 ml de DMF é adicionada K_2CO_3 (2,46 g, 17,6 mmol) e 2-bromoetil metiléter (1,24 g, 8,89 mmol) e a suspensão resultante é submetida a agitação sob 65°C durante 5 h. Depois de resfriamento, água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 70:30 até 40:60) proporciona 1,6 g (62%) de composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 290,0$; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,83 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 7,15 (m, 2 H), 6,50 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,74 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 2,64 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

[00289] d) A uma solução de éster etílico de ácido (E) -3-(2-(2-metoxietil) -1,2,3,4-tetra-

hidroisoquinolin-5-il) acrílico (1,6 g, 5,5 mmol) em 20 ml THF é adicionada sob a RT solução aquosa 1M de LiOH (11,1 ml, 11,1 mmol). A mistura de reação é submetido a agitação durante a noite sob a RT, e é então acidulada para pH = 4 com solução aquosa 1M de HCl para proporcionar 1,77 g do composto do título (93%) depois de evaporação dos voláteis seguida por uma segunda evaporação depois da adição de DCM e secagem sob HV.

LC-A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 262,4$; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,75 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,47 (d, $J = 15,8$ Hz, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 3,71 (d, $J = 4,3$ Hz, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,25 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H).

Precursor E4

[00290] **Ácido rac-(E) -3-[2-((1S*,2S*) -2-fluoro-ciclopropano carbonil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il]-acrílico**

[00291] a) éster etílico de ácido rac-(E)-3-[2-((1S*,2S*) -2-Fluoro-ciclopropano carbonil)-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il]-acrílico

[00292] A uma solução de cloridrao de éster etílico de ácido (E) -3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico (800 mg, 2,99 mmol) e *cis*-2-fluoro-ciclopropanoácido carboxílico (311 mg, 2,99 mmol) em 8 ml DMF são adicionados HATU (1363 mg, 3,59 mmol), então DIPEA (965 mg, 7,47 mmol). A solução de cor amarela é submetida a agitação durante 1,5 h sob a RT. Água é então adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem MgSO₄ e o solvente is removido sob

pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 70:30 até 20:80) proporciona 864 mg (91%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 318,1$

[00293] b) O composto do título é obtido na forma de uma espuma de cor branca em 80% de rendimento em seguida ao procedimento descrito para o **Precursor E3** etapa d) partindo de éster etílico de ácido (E) -3-(2-(*cis*-2-fluorociclopropano-1-carbonil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico.

LC-A: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 290,0$

Precursor E5

[00294] (E) -ácido 3-(2-(ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico

[00295] a) Éster etílico de ácido (E) -3-(2-(Ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico

[00296] A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido (E) -3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico (800 mg, 2,99 mmol) dissolvido em 8 ml de DCM (**Precursor E3** etapa b) é adicionado ciclopropano carboxaldeído (419 mg, 5,98 mmol) e DIPEA (772 mg, 5,98 mmol). A suspensão de cor amarela é submetida a agitação durante 10 min. sob a RT, então $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ é adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. Água é então adicionada e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa

saturada de NaHCO₃ e solução salina, então submetida a secagem MgSO₄ e o solvente é removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc 70:30 até 20:80) proporciona 593 mg (70%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 286,1$; ^1H -NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ : 8,02 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,35 (m, 2 H), 6,68 (d, $J = 15,9$ Hz, 1 H), 4,38 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,07 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,93 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,53 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 1,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,10 (m, 1 H), 0,69 (m, 2 H), 0,33 (m, 2 H).

[00297] b) O composto do título é obtido na forma de uma espuma de cor branca em 91% de rendimento seguindo-se o procedimento descrito para o **Precursor E3** etapa d) a partir de éster etílico de ácido (E) -3-(2-(ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrílico.

LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 258,1$

Precursor F1

[00298] Éster terc butílico de ácido 5-(2-Carboxi-etil) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00299] A uma solução de 5-((E) -2-carboxi-vinil) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico éster terc butílico de **Precursor E1** (500 mg, 1,52 mmol) em 15 ml MeOH e palladium on charcoal 10% (80,7 mg, 0,076 mmol) é submetido a agitação under a positive atmosphere of H₂ for 2 h. A mistura is put under inert Ar atmosphere então filtrada over celite. The solid celite

cake é lavada duas vezes com MeOH. Evaporação of o solvente sob pressão reduzida proporciona 459 mg (91%) de o composto do título na forma de um sólido de cor branca.

LC-A: $t_R = 0,83$ min.; $[M + H]^+ = 306,1$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) : 7,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 3,50 (s, 1 H), 2,96 (m, 2 H), 2,83 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H)

Precursor F2

[00300] 3-(2-(2-Metoxietil) -1,2,3,4-
tetra-hidroisoquinolin-5-il) propanoic acid

[00301] a) Éster terc butílico de ácido 5-
(3-Etoxi-3-oxopropil) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-
carboxílico

[00302] A uma solução de éster terc butílico de ácido (E) -5-(3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il) - 3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico (**Precursor E3** etapa a) (3 g, 9,05 mmol) dissolvido em 40 ml de MeOH desgaseificado é adicionado 10% Pd / C (482 mg, 0,45 mmol). A suspensão resultante é submetida a agitação sob hidrogênio sob a RT durante 3 h. A suspensão bruta é filtrada sobre Celite e a torta de filtro é enxaguada duas vezes com MeOH. Evaporação do solvente sob pressão reduzida proporciona 2,86 g (95%) de composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,97$ min.; $[M + H]^+ = n.d.$; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,11 (m, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,82 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 2,74 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,55

(t, $J = 7,7$ Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

[00303] *b) Cloridrato de éster etílico de ácido 3-(1,2,3,4-Tetra-hidroisoquinolin-5-il) propiônico*

[00304] A uma solução de éster terc butílico de ácido (E) -5-(3-etoxi-3-oxopropil) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico (2,86 g, 8,58 mmol) em 20 ml DCM é adicionada gota a gota solução 4N HCl em dioxano (6,4 ml, 25,7 mmol). A solução resultante é submetida a agitação sob a RT por 2 h. O solvente é removido sob pressão reduzida, o resíduo é recolhido em DCM e evaporado novamente sob pressão reduzida, então sob HV para proporcionar quantitativamente 2,30 g do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 234,2$

[00305] *c) Éster etílico de ácido 3-(2-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) propiônico*

[00306] A uma solução de cloridrato de éster etílico de ácido (E) -3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) propiônico (2,30g, 8,53 mmol) em 30 ml DMF é adicionado K_2CO_3 (2,36 g, 17,1 mmol) e 2-bromoetilmetiléter (1,194 g, 8,53 mmol) e a suspensão resultante é submetida a agitação sob 65°C durante 5 h. Depois de resfriamento, água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: Hept. / EtOAc

70:30 até 40:60 até 0:100) proporciona 1,13 g (46%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 292,3$; ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,04 (m, 1 H), 6,98 (m, 1 H), 6,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,72 (m, 4 H), 2,62 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,55 (t, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

[00307] d) A uma solução de éster etílico de ácido 3-(2-(2-metoxietil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) propiônico (1,13 g, 3,88 mmol) em 20 ml THF é adicionado sob a temperatura ambiente solução aquosa de 1M LiOH (7,8 ml, 7,8 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação durante a noite sob a RT e é então acidulada para pH = 4 com solução aquosa de 1M HCl para proporcionar 1,38 g do composto do título na forma de cloridrato que contém 1 equivalente de LiCl (100%) depois de evaporação dos voláteis seguida por uma segunda evaporação depois da adção de DCM e secagem sob HV.

LC-A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 264,4$

Precursor F3

[00308] **Ácido 3-(2-alil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) propanóico** é preparado de acordo com o procedimento descrito para o ácido **3-(2-(2-metoxietil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) propanóico Precursor F2** (etapas c e d) partindo de cloridrato de éster etílico de ácido 3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) propiônico utilizando-se alilbrometo em vez de 2-bromoetilmetiléter e MeCN em vez de DMF.

LC-A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 246,2$

Precursor G1

[00309] **Éster terc butílico de 5-Carboximetoxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico**

[00310] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-etoxicarbonilmetoxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor H1** (640 mg, 1,72 mmol) em 8 ml THF é adicionada solução aquosa 1M de LiOH (6,43 ml, 6,43 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 1 h e é acidulada com solução aquosa 1N de HCl. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, então submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar quantitativamente o composto do título na forma de um sólido de cor amarelo claro o qual é usado sem qualquer outra purificação.

LC-B: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 308,0$, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,15 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,86 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H)

Precursor G2

[00311] **Ácido rac-2-((2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidro isoquinolin-5-il) oxi) propanóico**, LC-B: $t_R = 0,84$ min.; $[M+H]^+ = 307,3$, ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 13,00 (m, 1 H), 7,11 (dd, $J_1 = 8,1$ Hz, $J_2 = 7,7$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,65 (d,

$J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,82 (q, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 2,68 (m, 2 H), 1,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), é preparado por meio da aplicação do método descrito para o **Precursor G1** utilizando-se NaOH em vez de LiOH.

Precursor H1

[00312] ***Éster terc butílico de ácido 5-Etoxicarbonilmetoxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico***

[00313] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-hidróxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico [Tetrahedron **2006**, 62(29), 6869 - 6875] (500 mg, 2,01 mmol) em 8 ml acetona são adicionados K_2CO_3 (416 mg, 3,01 mmol) e etil bromoacetato (335 mg, 2,01 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob 80°C durante 1 h. Depois de resfriamento, a mistura é vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e evaporadas sob pressão reduzida para proporcionar 640 mg (95%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela o qual é usado sem qualquer outra purificação.

LC-B: $t_R = 0,98$ min.; $[M + H]^+ = 336,0$, ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

Precursor H2

[00314] Éster terc butílico de ácido rac-5-((1-Etoxi-1-oxopropan-2-il) oxi) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico, LC-A: $t_R = 0,98$ min.; $[M-tBu+MeCN]^+ = 335,1$, ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 7,11 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,94 (q, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 4,48 (bs, 2 H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,50-3,61 (m, 2 H), 2,69 (m, 2 H), 1,52 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,35 (s, 9 H), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), é preparado aplicando-se o método descrito para o **Precursor H1** utilizando-se etil 2-bromopropionato em vez de etilbromacetato.

Exemplo 102

[00315] N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-[etil-(2-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -amino]-acetamida

[00316] A uma solução de dicloridrato de N-benzil-N-(2-(dimetilamino) etil) -2-((1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acetamida **Precursor J1** (27 mg, 0,063 mmol) em 0,2 ml MeOH e 0,1 ml água é adicionada acetaldeído (3,3 mg, 0,076 mmol) e $NaBH_3CN$ (11,9 mg, 0,19 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. ela é então vazada sobre solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-B: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+ = 423,1$

Exemplo 210

[00317] 2-((2-Ciclopentyl-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-(dimetilamino) etil) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamida

[00318] A uma solução de dicloridrato de N-(2-trifluorometil) benzil-N-(2-(dimetilamino) etil) -2-((1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acetamida **Precursor J2** (100 mg, 0,181 mmol) em 2 ml de MeOH são adicionados sucessivamente ciclopentanona (90 mg, 5,9 mmol), NaBH₃CN (39,9 mg, 3,5 mmol) e ZnCl₂ (144 mg, 1,06 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante a noite. Água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, submetida a secagem MgSO₄ filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de óleo incolor.

LC-B: $t_R = 0,61 \text{ min.}; [M+H]^+ = 503,1$

[00319] Os Exemplos 351-356 / 365-367 listados na **Tabela 9** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo **210**, utilizando-se o correspondente Precursor e a correspondente cetona, respectivamente.

Tabela 9: Exemplos 351-356 / 365-367

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F) a não ser que de outro modo indicado	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
351	rac -N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(tetra -hidro -furan -3 -il) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N - (2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,45	505,3
352	2 -(2 - Ciclobutil - 1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	489,4

353	N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -(2 -oxetan -3 -il -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,47	491,3
354	rac -N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -1 -metil -etil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N - (2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	507,4

355	rac -N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(1,2 -dimetil -propil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N - (2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,63 (LC-A)	505,3
356	rac -2 -(2 - sec -Butil - 1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,5	491,4

365	rac -N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(tetra -hidro -furan -3 -il) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N - (3 - trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) - acetamida	0,39	506,3
366	2 -(2 - Ciclobutil - 1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino - etil) -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) - acetamida	0,42	490,3

367	N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -(2 -oxetan -3 -il -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) - acetamida	0,4	492,3

Exemplo 105. 2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(1-metil-piperidin-4-il) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00320] A uma solução de dicloridrato de N-(1-metil-piperidin-4-il) -2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida **Precursor J4** (33 mg, 0,058 mmol) em 0,5 ml MeOH são adicionados ciclopropano carboxaldeído (4,9 mg, 0,071 mmol) e NaBH₃CN (9,3 mg, 0,147 mmol) e 0,5 ml de água. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante

3 h. Ela é então diluída com DCM, solução aquosa saturada de NaHCO₃ e água. As fases são separadas e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 515,1$

[00321] Os Exemplos 91 / 357-358 listados na **Tabela 10** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo **105**, utilizando-se o correspondente Precursor e o correspondente aldeído ou cetona, respectivamente.

Tabela 10: Exemplos 91 / 357-358

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (Método)	Dados de MS m/z $[M+H]^+$

91	2 -(2 - Ciclopropilmetil -4,4 -dimetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,63	517,2
357	2 -[2 -(1 - Ciclopropil - etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 -dimetilamino - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - acetamida	0,52	503,4

358	N -(2 - Dimetilamino - etil) -2 -[2 - (3 -metil - oxetan -3 - ilmetil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,46 (G)	519,4

Exemplo 103

N-(2-Dimetilamino-etil) -2-(2-etanossulfonil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00322] A uma solução de dicloridrato de N-(2-trifluorometil) benzil-N-(2-(dimetilamino) etil) -2-((1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acetamida **Precursor J2** (145 mg, 0,197 mmol) em 3 ml DCM são adicionados DIPEA (25,4 mg, 0,197 mmol) e cloridrato de etanossulfonil (25,3 mg, 0,197 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h, então vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação

(Método E) para proporcionar o composto do título sal de ácido fórmico na forma de uma espuma de cor castanha.

LC-A: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 527,2$

Exemplo 359

N-(2-(dimetilamino) etil) -2-((2-(2-metoxietil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamida

[00323] A uma solução de cloridrato de N-(2-trifluorometil) benzil-N-(2-(dimetilamino) etil) -2-((1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acetamida **Precursor J2** (500 mg, 0,907 mmol) em 10 ml DMF são adicionados K_2CO_3 (251 mg, 1,81 mmol) e 2-bromoetilmetil éter (126 mg, 0,907 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite, então sob 65°C durante 5 h. Ela é então vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e solução salina, submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 493,2$

[00324] Os **Exemplos 360-361 / 368-371** listados na **Tabela 11** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo **359** utilizando-se o correspondente Precursor e o correspondente brometo de alquila, respectivamente.

Tabela 11: Exemplos 360-361 / 368-371

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F) a não ser que de outro modo indicado	Dados de MS m/z [M+H]⁺
360	éster metílico de ácido [5 -({[(2 -dimetilamino - etil) -(2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolin -2 -il] -acético	0,5	507,3
361	2 -(2 -Ciclobutilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N - (2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,54	503,4
368	2 -(2 -Ciclobutilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -N - (2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,47	504,4

369	éster etílico de ácido[5 -({[(2 -dimetilamino - etil) -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) - carbamoil] -metil} -amino) - 3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolin -2 -il] -acético	0,47	22,3
370	éster metílico de ácido [5 -({[(2 -dimetilamino - etil) -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) - carbamoil] -metil} -amino) - 3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolin -2 -il] -acetico	0,74 (LC-F1)	508,3
371	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -[2 -(2 -metoxi - etil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,4	494,3

Exemplo 362

**2-[2-(2,2-Difluoro-propionil) -1,2,3,4-tetra-
hidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-dimetilamino-etil) -N-(2-
trifluorometil-benzil) -acetamida**

[00325] A uma solução de dicloridrato de
N-(2-trifluorometil) benzil-N-(2-(dimetilamino) etil) -2-
((1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acetamida
Precursor J2 (104 mg, 0,178 mmol) em 2 ml DMF são
adicionados ácido 2,2-difluoropropionic (19,6 mg, 0,178
mmol), HATU (81,4 mg, 0,214 mmol) e DIPEA (57 mg, 0,446

mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. Água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,78 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 527,3$

[00326] Os Exemplos 363 / 372 / 570-572 listados na **Tabela 12** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo **362** utilizando-se o correspondente **Precursor** e o correspondente ácido carboxílico, respectivamente.

Tabela 12: Exemplos 363 / 372 / 570-572

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-A)	Dados de MS m/z $[M+H]^+$
63	rac -N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1R*,2R*) -2 -fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,71	521,4
72	rac -2 -[2 -((1S*,2S*) -2 -Fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(1 -hidróxi -ciclopentylmetil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -	0,93	548,2

	acetamida		
70	rac -2 -[2 -(2,2 -Difluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida	0,75	539,4
71	N -(2 -Dimetilamino -etil) - N -(2 -trifluorometil -benzil) -2 -[2 -(1 -trifluorometil - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] - acetamida	0,78	571,4
72	N -(2 -Dimetilamino -etil) - 2 -[2 -(furan -2 -carbonil) -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,74	529,2

Exemplos 363a

[00327] N-(2-Dimetilamino-etil) -2-[2-
((1R*,2R*) -2-fluoro-ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4-tetra-
hidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-benzil) -
acetamida

LC-L: $t_R = 4,71$ min.

Exemplo 363b

[00328] N-(2-Dimetilamino-etil) -2-[2-
((1S*,2S*) -2-fluoro-ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4-tetra-

hidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-benzil) - acetamida

LC-L: $t_R = 6,47$ min.

[00329] São obtidos por meio de separação utilizando-se condições de HPLC de preparação condições (Método-L) do **Exemplo 363**, racêmico.

Exemplo de Referência 104

[00330] **rac-2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -1-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) -etanona**

a) *N-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) -2-oxo-etil]-acetamida*

[00331] A uma solução de didloridrato de rac-2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) -2-oxo-etil]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) - acetamida **Precursor J3** (167 mg, 0,311 mmol) e ciclopropano carboxaldeído (21,8 mg, 0,311 mmol) em 1,5 ml MeOH e 0,75 ml água é adicionada NaBH_3CN (48,9 mg, 0,778 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Solução aquosa saturada de NaHCO_3 é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida e submetida a secagem sob HV. O produto bruto do subtítulo é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

[00332] b) A uma solução de N-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -2,2,2-trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) -2-oxo-etil]-acetamida (160 mg, 0,283 mmol) em 1,5 ml MeOH e

0,5 ml água é adicionada K_2CO_3 (235 mg, 1,7 mmol) e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob 60°C durante 2 h. Solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. O bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E).

LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 419,2$

Exemplo 108

[00333] **2-(2-Acetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -acetamida**

a) *N-(2-Acetil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) -N-(2-(benzil(2-dimetilamino) etil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamida*

[00334] A uma solução de dicloridrato de *N*-{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acetamida **Precursor J5** (120 mg, 0,179 mmol) em 2 ml DCM é adicionado TEA (72,6 mg, 0,717 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Então cloreto de acetil (15,5 mg, 0,197 mmol) é adicionado e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e água são adicionados e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida e submetida a secagem sob HV. O produto bruto do subtítulo é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,57 \text{ min.}; [M+H]^+ = 505,0$

[00335] b) A uma solução de *N*-(2-acetil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) -*N*-(2-(benzil(2-(dimetilamino) etil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamida (90,2 mg, 0,179 mmol) em 1,5 ml MeOH e 0,5 ml água é adicionado K_2CO_3 (99 mg, 0,72 mmol) e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob 65°C durante 4 h, então sob a temperatura ambiente, durante a noite. Solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e água são adicionadas e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. O bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E). Isto resulta em o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-B: $t_R = 0,55 \text{ min.}; [M+H]^+ = 409,1$

Exemplo 113

[00336] Éster metílico de ácido 5-([benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico

a) 5-([Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-ácido carboxílico metil ester

[00337] A uma solução de dicloridrato de *N*-{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-*N*-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acetamida **Precursor J5** (120 mg, 0,179 mmol) em 2 ml DCM é adicionado TEA (72,6 mg, 0,717 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Então cloroformato de metil (18,6 mg, 0,197 mmol) é adicionado e

a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Depois de resfriamento, Solução aquosa saturada de NaHCO₃ e água são adicionados e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida e submetida a secagem sob HV. O produto bruto do subtítulo é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,64 \text{ min.}; [M+H]^+ = 521,2$

[00338] b) A uma solução de metil éster metílico de ácido 5-[[benzil-(2-dimetilamino-etil) - carbamoil]-metil}-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico (93,2 mg, 0,179 mmol) em 1,5 ml MeOH e 0,75 ml água é adicionado K₂CO₃ (99 mg, 0,72 mmol) e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob 65°C durante a noite. Depois de resfriamento, água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E). Isto resulta em o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-B: $t_R = 0,61 \text{ min.}; [M+H]^+ = 425,1$

[00339] Os Exemplos 105-107 / 109-112 / 114-138 listados na Tabela 13 são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descrito para o **Exemplo de Referência 104**, **Exemplo 108** ou **Exemplo 113**, utilizando-se o correspondente **Precursor** e o correspondente aldeído, cetona, cloreto de ácido carboxílico ou cloroformato, respectivamente.

Tabela 13: Exemplos 105-107 / 109-112 / 114-138

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-C)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
105	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(1 - metil -piperidin -4 - il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,65	515,4
106	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,51	381,4
107	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,53	395,4

109	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -isopropil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,55	409,5
110	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida	0,58	421,4
111	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -propionil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,73	423,4

112	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -isobutil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,6	423,5
114	N -Benzil -2 -(2 - butiril -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida	0,78	437,4
115	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -isobutiril - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,78	437,5

116	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -[2 -(2,2 -dimetil - propil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida	0,62	437,5
117	5 -([Benzil -(2 - dimetilamino -etil) - carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - ácido carboxílico etil ester	0,83	439,4
118	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -furan -2 - ilmetil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,59	447,4

119	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -[2 -(3 -metil - butiril) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida	0,83	451,4
120	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -[2 -(3,3 -dimetil - butil) -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida	0,69	451,5
121	isopropil ester de ácido 5 -([Benzil -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,89	453,4

122	isobutil ester de ácido 5 -([Benzil -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,95	467,4
123	N -Benzil -2 -(2 - benzil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida	0,64	457,4

124	N -Benzil -2 -(2 - ciclohexilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida	0,7	463,5
125	2 -(2 -Benzoil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -benzil - N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,82	471,4

126	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -fenetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	nd	nd
127	2,2 -dimetil -propil éster de ácido 5 - ({[Benzil -(2 - dimetilamino -etil) - carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,99	481,5
128	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) - 2 -(2 -fenilacetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,84	485,4

129	N -Benzil -2 -[2 -(2 - ciclohexil -acetil) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida	0,95	491,5

130	fenil éster de ácido 5 -({[Benzil -(2 - dimetilamino -etil) - carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,92	487,4

131	benzil ester de ácido 5 -({[Benzil -(2 - dimetilamino -etil) - carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro - 1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,95	501,4
132	N -Benzil -N -(3 - metil -butil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida	0,87	380,4

133	N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -acetamida	0,57	429,4
134	N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida	0,62	455,4

135	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,61	463,4
136	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(1 - metil -piperidin -3 - il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,68	515,5
137	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -5 - ilamino) -N -(1 - metil -piperidin -4 - il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida	0,61	489,4

Exemplo 364

2-(2-Cianometil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-dimetilamino-etil) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00340] A uma solução de dicloridrato de N-{[(2-dimetilamino-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acetamida **Precursor J8** (100 mg, 0,143 mmol) dissolvido em 2 ml MeCN é adicionado cloroacetonitrila (11 mg, 0,143 mmol) e *terc*-butóxido de sódio (27,4 mg, 0,285 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 5 h. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é recolhido em DCM e solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada para secagem. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D). Isto resulta em o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-A: $t_R = 0,68$ min.; $[M+H]^+ = 474,0$

Exemplo 373

N-(2-Dimetilamino-etil) -2-(2-fenil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00341] A uma solução de dicloridrato de N-{[(2 -dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -2,2,2 -trifluoro -N -(1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -acetamida **Precursor J8** (100 mg, 0,143 mmol) dissolvido em 2 ml de tolueno é adicionado

iodobenzeno (35,6 mg, 0,171 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,92 mg, 0,0043 mmol) DavePhos (5,05 mg, 0,0128 mmol) e *tert*-butoxido de sódio (27,4 mg, 0,285 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob 80°C durante a noite. O solvente é evaporado sob pressão reduzida e o resíduo é recolhido em solução aquosa saturada de DCM e NaHCO_3 . A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DC. A fase orgânica combinada é evaporada para secagem. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D). Isto resulta em o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-A: $t_R = 0,90 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511,3$

[00342] Os Exemplos 374-376 listados na **Tabela 14** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo 373, utilizando-se o correspondente iodeto de heteroarila, respectivamente.

Tabela 14: Exemplos 374-376

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F)	Dados de MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
374	N -(2 -Dimetilamino -etil) - 2 -(2 -piridin -2 -il -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,58	512,3
375	N -(2 -Dimetilamino -etil) - 2 -(2 -pirimidin -2 -il -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,81	513,3
376	N -(2 -Dimetilamino -etil) - N -(2 -trifluorometil -benzil) -2 -[2	0,96	586,3

	- (4 -trifluorometil -thiazol -2 -il) - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -acetamida		

Precursor J1

Dicloridrato de N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acetamida

[00343] A uma solução de éster terc butílico de de ácido 5-([benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2 carboxílico **Exemplo 8** (580 mg, 1,24 mmol) em 4 ml DCM é adicionada 0,62 ml de solução 4N de HCl em dioxano. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h ocasião essa em que é fomado um precipitado de cor branca. O sólido é filtrado e submetido a secagem sob HV. (Ele é sensível à umidade e transforma-se rapidamente em um óleo de cor amarela depois da abertura do balão de vidro ao ar). Isto resulta em 390 mg (71%) de o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,43 \text{ min.}; [M+H]^+ = 367,2$

[00344] Os **Precusores J4 / J11-J13** listados na **Tabela 15** são preparados pela aplicação do método exposto retro, descrito para o **Precursor J1** utilizando-se os correspondentes precursores (**Exemplo 10, Exemplo 90, Precursor K12, Precursor K13**) respectivamente, como materiais de partida.

Tabela 15: Precursor J4 / J11-J13

Precursor	Nome do Precursor	t_R [min] (LC-A)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
J4	Dicloridrato de N -(1 -metil -piperidin -4 - il) -2 -(1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,56	461,0
J11	Dicloridrato de N -(2 -dimetilamino -etil) - 2 -(4,4 -dimetil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,58	463,1
J12	Dicloridrato de N -(2 -dimetilamino -etil) - 2 -(1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) - N -(2 -trifluorometil - piridin -3 -ilmetil) - acetamida	0,52	436,1
J13	Dicloridrato de N -((1 -hidróxiciclopentil) metil) -2 -((1,2,3,4 - tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 - (trifluorometil) benzil) acetamida	0,73	462,2

Precursor J2

Dicloridrato de N-(2-trifluorometil) benzil-N-(2-(dimetilamino) etil) -2-((1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) acetamida

[00345] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-([2-(2-dimetilamino-etil)-(2-trifluorometil-benzil)-carbamoil]-metil)-amino)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor K2** (150 mg, 0,236 mmol) em 2 ml DCM is 0,5 ml TFA. A solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. A mistura é vazada em água e basificada com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Isto resulta em o composto do título na forma de um óleo de cor castanha, o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,56 \text{ min.}; [M+H]^+ = 435,1$

Precursor J3

rac-2,2,2-Trifluoro-N-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) -2-oxo-etil]-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acetamida dicloridrato de

a) Éster terc butílico de ácido 5-[[2-(4-Metil-2-fenil-piperazin-1-il) -2-oxo-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00346] A uma solução de éster terc butílico de ácido rac-5-[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) -2-oxo-etilamino]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

Precursor K3 (100 mg, 0,202 mmol) em 4 ml de DCM é adicionado TEA (123 mg, 1,21 mmol) e a solução é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Então TFAA (170 mg, 0,809 mmol) é adicionada gota a gota lentamente e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 45 min. Solução aquosa saturada de NaHCO_3 é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida para se proporcionar 151 mg do composto do subtítulo na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,79$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 561,0$

[00347] b) A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-[[2-(4-metil-2-fenil-piperazin-1-il) - 2-oxo-etil]-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico (151 mg de bruto, 0,202 mmol) em 3 ml de dioxano é adicionada solução 4N de HCl em 1,5 ml de dioxano e submetida a agitação sob a RT durante a noite. O solvente é evaporado sob pressão reduzida, o restante do dioxano é coevaporado duas vezes com DCM. Depois de secagem sob HV isto resulta em 159 mg do composto do título o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,48$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,98$

[00348] Os **Precursores J5-J10** listados na **Tabela 16** são preparados pela aplicação do método descrito para o **Precursor J3** utilizando-se o correspondente **Precursor** ou **Exemplo** como material de partida.

Tabela 16: Precursor J5-J10

Precursor	Nome do Precursor	t_R [min] (Método)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
J5	dicloridrato de N- {[Benzil-(2-dimetilamino-etil) - carbamoil]-metil}-2,2,2- trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro- isoquinolin-5-il) -acetamida	0,44 (B)	463,1
J6	Cloridrato de N- {[Benzil-(3-metil-butil) - carbamoil]-metil}-2,2,2- trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro- isoquinolin-5-il) -acetamida	0,72 (B)	463,2
J7	dicloridrato de N-{{(2- Cloro-benzil) -(2-dimetilamino- etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2- trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro- isoquinolin-5-il) -acetamida	0,48 (B)	496,98
J8	dicloridrato de N-{{(2- Dimetilamino-etil) -(2- trifluorometil-benzil) - carbamoil]-metil}-2,2,2- trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro- isoquinolin-5-il) -acetamida	0,51 (B)	530,99

J9	dicloridrato de rac- 2,2,2-Trifluoro-N-{[(1-metil- piperidin-3-il) -(2- trifluorometil-benzil) - carbamoil]-metil}-N-(1,2,3,4- tetra-hidro-isoquinolin-5-il) - acetamida	0,59 (A)	557,2
J10	dicloridrato de 2,2,2- Trifluoro-N-{[(1-metil-piperidin- 4-il) -(2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil}-N-(1,2,3,4- tetra-hidro-isoquinolin-5-il) - acetamida	0,59 (A)	557,1

Precursor J14

Éster terc butílico de ácido metil-{2-[2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acetil]-(2-trifluorometil-benzil) -amino]-etil}-carbâmico

[00349] A uma solução de [Ester benzílico de ácido 5-((2-((2-((*terc*-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) amino)-3,4-diidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxílico **Precursor K14** (56% de pureza, 2,24 g, 1,92 mmol) em 20 ml de EtOAc desgaseificado é adicionado 0,5 g 10% Pd / C e a suspensão resultante é submetida a agitação sob a RT sob uma atmosfera de H₂ durante a noite. Então 0,2 g de 10% Pd / C são adicionados e a suspensão resultante é submetida a agitação sob a RT sob uma atmosfera de H₂ durante 4 dias. A mistura é então filtrada sobre Celite, a torta de filtro é enxaguada três vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é concentrada em vácuo para se proporcionar

quantitativamente 1,07g do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 521,4$

Precursor J15

[00350] Éster terc butílico de ácido metil-{2-[2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) - acetil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amino]-etil}-carbâmico, LC-A: $t_R = 0,74$ min.; $[M+H]^+ = 522,3$, é preparado de acordo com o procedimento descrito para o **Precursor J14** utilizando-se **Precursor K15** na forma de material de partida.

[00351] Os Precursores K2-K3 / K7 / K12-K15 listados na **Tabela 17** são preparados pela aplicação do método descrito para a síntese do **Exemplo 8** a partir do **precursor B1** utilizando-se o correspondente **Precursor B1**, **B8** ou **B25** e a correspondente **Amina**.

Tabela 17: Precursor K2-K3 / K7 / K12-K15

Precursor	Nome do precursor	t_R [min] (LC-A)	Dados de MS m/z $[M+H]^+$
K2	éster terc butílico de ácido 5 -({[(2 -Dimetilamino - etil) -(2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,81	535,3

K3	éster terc butílico de ácido rac -5 -[2 -(4 -Metil -2 - fenil -piperazin -1 -il) -2 -oxo -etilamino] -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,73	465,2
K7	éster terc butílico de 5 -({[(2 -Cloro -benzil) -(2 - dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	0,74	501
K12	éster terc butílico de ácido 5 -({[(2 -Dimetilamino - etil) -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	0,78	536,3
K13	éster terc butílico de ácido 5 -((2 -((1 - hidróxiciclopentyl) metil) (2 - (trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1H) - carboxílico	1,03	561,9
K14	Éster benzílico de ácido 5 -((2 -((2 -((terc - butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina -2(1H) -carboxílico	1,08	655,4

K15	Éster benzílico de ácido 5 -((2 -((2 -((terc - butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1H) - carboxílico	1,04	656,0

Exemplo 138**(E) -N-Benzil-3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -N-(2-hidróxi-etil) -acrilamida**

[00352] A uma solução de (E) -N-benzil-N-(2-hidróxi-etil) -3-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) acrilamida cloridrato de **Precursor L1** (45 mg, 0,136 mmol) e ciclopropano carboxaldeído (9,6 mg, 0,136 mmol) em 0,5 ml água e 1 ml MeOH é adicionado NaBH₃CN (21,4 mg, 0,34 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E). O sólido obtido é dissolvido em um amplo excesso de solução 1,25 de HCl em EtOH e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. O solvente é então removido sob pressão reduzida e o produto bruto é submetido a secagem sob HV. Isto resulta em cloridrato do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 391,4$

Exemplo 162**N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -3-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -propionamida**

[00353] A uma solução de dicloridrato de N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -3-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -propionamida **Precursor 04** (40 mg, 0,082 mmol) em 2 ml DCM é adicionada TEA (33,2 mg, 0,328 mmol) seguido por cloreto de propionil (8,36 mg, 0,09 mmol). A mistura de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D). Isto resulta em o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-B: $t_R = 0,58 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 422,0$

Exemplo 167**Éster metílico de ácido 5-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metoxi}-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico**

[00354] A uma solução de dicloridrato de N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-iloxi) -acetamida **Precursor Q2** (50 mg, 0,09 mmol) em 0,5 ml de DCM é adicionado TEA (36,8 mg, 0,36 mmol) seguido por metilcloroformato (9,44 mg, 0,1 mmol). A mistura de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. O solvente é evaporado sob pressão reduzida. O

bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E). Isto resulta no composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,61 \text{ min.}; [M+H]^+ = 426,2$

[00355] Os Exemplos 139-161 / 163-166 / 168-174 / 454 listados na Tabela 18 são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo 138, Exemplo 162 ou Exemplo 167 respectivamente utilizando-se o correspondente Precursor e o correspondente aldeído, cetona, cloreto de ácido carboxílico ou cloroformato, respectivamente.

Tabela 18: Exemplos 139-161 / 163-166 / 168-174 / 454

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-C) a não ser que de outro modo indicado	Dados de MS m/z $[M+H]^+$
139	(E) -N -(2 -Cloro -benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -etil -acrilamida	0,89	409,3

141	(E) -N -Ciclopropil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2,3 -dimetil -benzil) - acrilamida	0,94	415,4
142	(E) -N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 - metil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -acrilamida	0,52	378,3
143	(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - (2 -dimetilamino -etil) - acrilamida	0,58	418,5
144	éster etílico de ácido {Benzil -[(E) -3 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) - acriloyl] -amino} -acético	0,84	433,4
145	(E) -N -(2 -Cloro - benzil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -acrilamida	0,57	426,4
146	(E) -N -(2 -Cloro - benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(2 - dimetilamino -etil) -acrilamida	0,61	452,4

147	(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - (1,1 -dioxo -tetra -hidro -116 - tiofen -3 -il) -acrilamida	0,72	465,4
148	(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - [2 -(4 -fluoro -fenil) -etil] - acrilamida	0,97	469,4
149	(E) -N -(2 - Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acrilamida	0,62	460,4
150	(E) -3 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - (2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acrilamida	0,65	486,4
151	(E) -3 -(2 -Etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(1 - metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acrilamida	0,6	486,4

152	(E) -3 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - (1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acrilamida	0,65	512,4
Reference exemplo 153	rac -(E) -3 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -1 - (4 -metil -2 -fenil -piperazin -1 -il) -propenona	0,51	416,4
154	(E) -3 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - (2 -dimetilamino -etil) -2 - metil -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acrilamida	0,65	500,3
155	N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 - (2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) - propionamida	0,57	428,4
156	N -(2 -Cloro -benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -propionamida	0,62	454,3
157	N -(2 -Dimetilamino - etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida	0,61	462,4

158	3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - propionamida	0,65	488,4
159	3 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida	0,6	488,4
160	3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(1 - metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - propionamida	0,64	514,4
161	N -Benzil -3 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) -N - (2 -dimetilamino -etil) - propionamida	0,57	420,5
163	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -iloxi) - N -(3 -metil -butil) -acetamida	0,97	421,4
164	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 - metil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,49	382,4

165	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,51	396,4
166	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -iloxi) - N -(2 -dimetilamino -etil) - acetamida	0,56	422,4
168	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 - isobutil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,57	424,4
169	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,71	424,4
170	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 - isobutiril -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,76	438,5
171	N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 - (2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,55	430,3

172	N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - iloxi) -N -(2 -dimetilamino - etil) -acetamida	0,59	456,4
173	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 - iloxi) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,59	464,4
174	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,63	490,4
454	3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - propionamida	0,49 (LC-A)	488,0

Exemplo 140

[00356] Dicloridrato de (E) -N-Benzil-N-(2-carbamoil-etil) -3-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acrilamida é preparado aplicando-se o método descritos para o exemplo **138**, utilizando-se o correspondente **Precursor L3** e ciclopropano carboxaldeído. O sólido obtido é dissolvida em um amplo excesso de solução 1,25 de HCl em EtOH e a solução resultante é submetida a

agitação sob a RT durante 10 min. O solvente é então removido sob pressão reduzida e o produto bruto é submetido a secagem sob HV. Isto resulta no composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 418,1$,

Precursor L1

(E) -N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -3-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -acrilamida

[00357] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-{(E) -2-[benzil-(2-hidróxi-etil) -carbamoil]-vinil}-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor M1** (43 mg, 0,098 mmol) em 2 ml de dioxano é adicionado 0,34 ml de solução 4M de HCl em dioxano. A solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Evaporação dos voláteis sob pressão reduzida proporciona quantitativamente o composto do título bruto na forma de um sólido de cor branca o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 337,3$

[00358] Os **Precursores L2-L13** listados na **Tabela 19** são preparados pela aplicação do método descrito para o **Precursor L1** utilizando-se o correspondente **Precursor** ou **Exemplo** na forma de material de partida.

Tabela 19: Precursor L2-L13

Precursor	Nome do precursor	t_R [min] (Método)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
L2	Cloridrato de (E) -N -(2 -Clorobenzil) -N -etil -3 - (1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,69 (A)	355,2
L3	cloridrato de (E) -N -Benzil -N -(2 -cianoetil) -3 - (1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,63 A)	346,3
L4	cloridrato de (E) -N -Ciclopropil -N -(2,3 - dimetilbenzil) -3 -(1,2,3,4 - tetra -hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,73 (A)	461,4
L5	cloridrato de (E) -N -Benzil -N -(2 -(dimetilamino) etil) -3 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,44 (B)	364,1
L6	cloridrato de (E) - Etil 2 -(N -benzil -3 -(1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) acrilamido) acetate	0,68 (A)	379,3

L7	dicloridrato de (E) - N -(2 -Clorobenzil) -N -(2 - (dimetilamino) etil) -3 - (1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,47 (B)	398
L8	cloridrato de (E) -N -Benzil -N -(1,1 -dioxidotetra - hidrotiofen -3 -il) -3 - (1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,62 (A)	411,3
L9	cloridrato de (E) -N -Benzil -N -(4 -fluorofenetil) -3 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) acrilamida	0,76 (A)	415,4
L10	dicloridrato de (E) - N -(2 -(Dimetilamino) etil) -3 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acrilamida	0,49 (B)	432
L11	dicloridrato de (E) - N -(1 -Metilpiperidin -4 -il) - 3 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acrilamida	0,55 (A)	458,1

L12	dicloridrato de rac - (E) -1 -(4 -Metil -2 - fenilpiperazin -1 -il) -3 - (1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) prop -2 -en -1 -ona	0,44 (A)	362,2
L13	dicloridrato de (E) - N -(2 -(Dimetilamino) etil) -2 -metil -3 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acrilamida	0,55 (A)	446,1

Precursor 01

N-(2-Cloro-benzil) -N-(2-dimetilamino-etil) -3-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-il) -propionamida dicloridrato de

[00359] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-{2-[(2-cloro-benzil) -(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-etil}-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Exemplo 98** (85 mg, 0,161 mmol) em 2 ml dioxano é adicionado 0,141 ml de solução 4M de HCl em dioxano. A solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Evaporação dos voláteis sob pressão reduzida proporciona 78 mg (100%) do composto na forma de um sólido de cor amarela, o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,52 \text{ min.}; [M+H]^+ = 400,2$

[00360] Os Precursores O2-O4 listados na Tabela 20 são preparados pela aplicação do método descrito para o Precursor O1 utilizando-se o correspondente Precursor ou Exemplo na forma de material de partida.

Tabela 20: Precursor O2-O4

Precursor	Nome do precursor	t_R [min] (Método)	Dados de MS m/z [M+H] ⁺
O2	dicloridrato de N -(2 - Dimetilamino -etil) -3 -(1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - il) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -propionamida	0,54 (A)	433,9
O3	dicloridrato de N -(1 - Metil -piperidin -4 -il) -3 - (1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -il) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - propionamida	0,54 (A)	460,2
O4	dicloridrato de N - Benzil -N -(2 -dimetilamino - etil) -3 -(1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -il) - propionamida	0,43 (B)	366,1

Precursor Q1**Cloridrato de N-Benzil-N-(3-metil-butil) -2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-iloxi) -acetamida**

[00361] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-{[benzil-(3-metil-butil) -carbamoil]-metoxi}-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor R1** (90 mg, 0,187 mmol) em 2 ml dioxano é adicionado 0,655 ml de solução 4M de HCl em dioxano. A solução resultante é submetida a agitação 5 h sob a RT. Evaporação dos voláteis sob pressão reduzida proporciona 78 mg (100%) do composto na forma de um sólido de cor branca o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 367,1$

[00362] Os **Precusores Q2-Q4** listados na **Tabela 21** são preparados pela aplicação do método descrito para o **Precursor Q1** utilizando-se o correspondente **Precursor** ou **Exemplo** na forma de material de partida.

Tabela 21: Precursor Q2-Q4

Precursor	Nome do precursor	t_R [min] (Método)	Dados de MS m/z $[M+H]^+$
Q2	dicloridrato de N - Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -iloxi) - acetamida	0,41 (B)	368,1

Q3	dicloridrato de N -(2 - Cloro -benzil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - iloxi) -acetamida	0,45 B)	401,7
Q4	dicloridrato de N -(2 - Dimetilamino -etil) -2 -(1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - iloxi) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,47 (B)	436

[00363] Os **Precursores M1-R4** listados na **Tabela 22** são preparados pela aplicação do método descrito para a síntese do **Exemplo 92** a partir do **precursor E1** utilizando-se o correspondente **Precursor e** a correspondente **Amina**.

Tabela 22: Precursor M1-R4

Precursor	Nome do precursor	t_R [min] (Método)	Dados de MS m/z [M+H]⁺
M1	éster terc butílico de ácido 5 -(E) -2 -[Benzil -(2 - hidróxi -etil) -carbamoil] - vinil} -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,90 (A)	437,3

M3	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[Benzil -(2 - ciano -etil) -carbamoil] -vinil} -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 -carboxílico	0,96 (A)	446,1
M4	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[Ciclopropil - (2,3 -dimetil -benzil) - carbamoil] -vinil} -3,4 -diidro - 1 <i>H</i> -isoquinolina -2 -carboxílico	1,06 (A)	461,4
M7	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[(2 -Cloro - benzil) -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -vinil} -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 -carboxílico	0,75 (B)	497,8
M9	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -{Benzil -[2 - (4 -fluoro -fenil) -etil] - carbamoil} -vinil) -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 -carboxílico	1,06 (A)	515,4
M10	éster terc butílico de ácido 5 -{(E) -2 -[(2 - Dimetilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] -vinil} -3,4 -diidro - 1 <i>H</i> -isoquinolina -2 -carboxílico	0,76 (B)	532,1
M12	éster terc butílico de ácido rac -5 -[(E) -3 -(4 -Metil -2 -fenil -piperazin -1 -il) -3 -oxo -propenil] -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 -carboxílico	0,74 (A)	462,3

P4	éster terc butílico de ácido 5 -{2 -[Benzil -(2 - dimetilamino -etil) -carbamoil] -etil} -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -arboxílico	0,72 (B)	465,8
R1	éster terc butílico de ácido 5 -{[Benzil -(3 -metil - butil) -carbamoil] -metoxi} -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	1,14 (B)	467
R3	éster terc butílico de ácido 5 -{[(2 -Cloro -benzil) - (2 -dimetilamino -etil) - carbamoil] -metoxi} -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	0,73 (B)	502,3
R4	éster terc butílico de ácido 5 -{[(2 -Dimetilamino - etil) -(2 -trifluorometil - benzil) -carbamoil] -metoxi} - 3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	0,75 (B)	536,1

Exemplo 175**N-Benzil-N-ciclopropilmetil-2-(2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acetamida**

[00364] A uma solução de N-benzil-N-(ciclopropilmetil) -2-(isoquinolin-5-ilamino) acetamida **Precursor S1** (226 mg, 0,65 mmol) em 1 ml de MeCN é adicionada iodometano (95 mg, 0,67 mmol). A mistura é submetida a agitação sob a RT durante 3 h. Os voláteis são evaporados sob pressão reduzida e o produto bruto é

dissolvido em 2 ml de MeOH antes de ser adicionado NaBH_4 (49 mg, 1,3 mmol). A cor muda de amarelo para incolor e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. NaHCO_3 aquoso saturado e água são adicionados e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM com um separador de fases. As fases orgânicas são combinadas e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto é dissolvido em 2 ml EtOH e DABCO (875 mg, 7,8 mmol) é adicionado. A solução resultante é aquecida sob refluxo durante 1 h. Depois de evaporação dos voláteis sob pressão reduzida, o resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E).

LC-C: $t_R = 0,83 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364,4$

Exemplo 177

[00365] **N-(2-Dimetilamino-etil) -N-(2-fluoro-benzil) -2-(2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acetamida** LC-C: $t_R = 0,52 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399,4$ é preparado a partir de N-(2-(dimetilamino) etil) -N-(2-fluorobenzil) -2-(isoquinolin-5-ilamino) acetamida **Precursor S2** de acordo com o procedimento descrito para a síntese do **Exemplo 175**,

Precursor S1

N-Benzil-N-(ciclopropilmetil) -2-(isoquinolin-5-ilamino) acetamida

[00366] A uma solução de ácido 2-(isoquinolin-5-ilamino)-acético **Precursor T1** (202 mg, 1 mmol) dissolvido em 2 ml DMF é adicionado benzil-ciclopropilmetil-amina **Amina 4** (161 mg, 1 mmol), DIPEA (388 mg, 3 mmol) e HATU (380 mg, 1 mmol). A solução resultante

é submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante a noite. NaHCO₃ aquoso saturado e água são adicionados e a fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM com um separador de fases. As fases orgânicas são combinadas e o solvente é removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel: (Eluente: (DCM / MeOH) 95:5 + solução aquosa a 2% de NH₃) proporciona 226 mg (65%) do composto do título.

¹H-NMR (CD₃OD), 50:50 mistura of two rotamers, δ : 9,07 (m, 1 H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 0,5 H), 8,33 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 6,1 Hz, 0,5 H), 7,89 (d, J = 6,1 Hz, 0,5 H), 7,52 (t, J = 8,0 Hz, 0,5 H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,37 (m, 2 H), 7,29 (m, 4 H), 6,82 (d, J = 7,6 Hz, 0,5 H), 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 0,5 H), 4,86 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 4,18 (s, 1 H), 3,39 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 3,34 (m, 1 H), 2,82 (s), 1,06 (m, 1 H), 0,58 (m, 1 H), 0,50 (m, 1 H), 0,26 (m, 2 H)

Precursor S2

[00367] N-(2-(Dimetilamino) etil) -N-(2-fluorobenzil) -2-(isoquinolin-5-ilamino) acetamida

é preparado de acordo com o procedimento descrito para a síntese do **Precursor S1** utilizando-se o **Precursor T1** e **Amina 20** na forma de materiais de partida.

Precursor T1

Ácido 2-(Isoquinolin-5-ilamino) acético

[00368] A uma solução de 5-isoquinolina (1g, 6,94 mmol) em 15 ml de MeCN resfriada para 0°C é adicionado 1,54 ml de solução a 50% de ácido glioxílico em

água e NaBH_3CN (872 mg, 13,9 mmol). Deixa-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente e é submetido a agitação sob esta temperatura durante a noite. Então MeCN é evaporado sob pressão reduzida, o resíduo é recolhido em água (pH=9). A fase aquosa resultante é extraída com éter. A fase aquosa é então acidulada com solução 1N HCl e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido com MeOH e eluído em uma coluna de ácido SCX SiliaBond®. Ele é liberado com amônia. Depois de evaporação, o bruto é dissolvido em solução aquosa 1N de HCl e aquecida até 85°C durante 2 h. Evaporação dos voláteis para secagem e sob HV proporciona 820 mg (58%) do composto do título na forma de um sólido de cor branca.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ : 9,59 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,48 (dd, J_1 = 6,9 Hz, J_2 = 0,6 Hz, 1 H), 7,86 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H)

Exemplo 179

2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-metilamino-etil) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00369] A uma solução de éster terc butílico de ácido {2-[[2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-benzil)-amino]-etil}-metil-carbâmico **Exemplo 83** (30 mg, 0,052 mmol) em 1 ml DCM é adicionado 0,15 ml de TFA. A solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 30 min., então vazada em água. A fase aquosa resultante é basificada para pH=8-9 com solução aquosa saturada de NaHCO_3 , então extraída duas vezes com

DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, então submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. Depois de secagem sob HV, composto do título puro é obtido na forma de uma espuma de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,60 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,2$

[00370] **Exemplo 177 N-(2-Metilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-trifluorometil-benzil)-acetamida**, LC-A: $t_R = 0,70 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,2$ e **Exemplo 178 rac-N-Benzil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-pirrolidin-3-il-acetamida**, LC-A: $t_R = 0,55 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419,1$ são preparados pela aplicação do método descrito para o exemplo 179 a partir do **Precursor U1** e **Exemplo 65**, respectivamente.

Exemplo 385

2-(2-Ciclopropanocarbonil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-N-(2-metilamino-etil)-N-(2-trifluorometil-benzil)-acetamida

[00371] A uma solução de *terc*-butil (2-(2-((2-(ciclopropanocarbonil)-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino)-N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato **Precursor U11** (58,9 mg, 0,1 mmol) em 1 ml DCM e 0,5 ml MeOH é adicionado 0,5 ml de solução 4N HCl em dioxano (2 mmol). A solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 30 min., então os voláteis são removidos sob pressão reduzida e o resíduo submetido a secagem sob HV. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D).

LC-F: $t_R = 0,74 \text{ min.}; [M+H]^+ = 489,3$

[00372] Em determinado caso, o sal de cloridrato do composto do título obtido depois de evaporação dos voláteis não precisa ser mais purificado. Em alguns outros casos 4M HCl em MeOH é adicionado amida de ácido frações do HPLC de preparação a fim de obter depois de secagem o composto do título na forma de um sal de cloridrato.

[00373] Os Exemplos 377-384 / 386-433 / 435-446 listados na **Tabela 23** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo 179 ou **Exemplo 385** respectivamente, utilizando-se o correspondente **Precursor** ou **Exemplo composto**.

Tabela 23: Exemplos 377-384 / 386-433 / 435-446

Exemplo N°.	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-FF) a não ser que sw outro modo indicado	Dados de MS m/z [M+H]⁺
377	N -Benzil -2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -piperidin -4 -il - acetamida	0,39	407,3
378	rac -N -Benzil -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -il - acetamida	0,39	393,3

379	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(R) -1 -pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,52	501,4
380	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(S) -1 -pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,52	501,4
381	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N - pirrolidin -3 -il -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida	0,5	487,3
382	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,52	489,4
383	2 -(2 -Isobutil -3 -oxo - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,83	491,3
384	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	475,3

386	2 -(2 -Butiril -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,76	491,3
387	2 -(2 -Isobutiril -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,76	491,4
3388	2 -[2 -(2 -Metoxi -acetil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,67	493,3
389	2 -(2 -Ciclobutanocarbonil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -metilamino - etil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,79	503,3
390	2 -[2 -(2,2 -Dimetil - propionil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 - metilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida	0,82	505,3
391	N -(2 -Metilamino -etil) - 2 -[2 -(3 -metil -butiril) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,81	505,3

392	rac -N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(tetra -hidro -furan -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,69	519,3
393	2 -[2 -(3,3 -Dimetil -butiril) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,85	519,4
394	éster metílico de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico	0,76	479,3
395	éster etílico de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,81	493,3
396	prop -2 -inil éster de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,8	503,3
397	alil ester de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 carboxílico	0,84	505,3

398	propil ester de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,87	507,3
399	isopropil ester de ácido 5 -({[(2 -metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,86	507,3
400	2 -fluoro -etil ester de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) - (2 -trifluorometil -benzil) - carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,78	511,3
401	isobutil éster de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 carboxílico	0,91	521,4
402	2,2 -dimetil -propil ester de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) - carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1H -isoquinolina -2 carboxílico	0,94	535,4
403	etilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,69	492,3

404	isopropilamida de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,74	506,4
405	butilamida de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 carboxílico	0,8	520,4
406	terc -butilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico	0,81	520,4
407	ciclohexilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 -carboxílico	0,85	546,4
408	2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,6	464,3
409	N -(2 -Metilamino -etil) - 2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N - (3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,65	478,3

410	2 -(2 -Ciclopropanocarbonil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -metilamino - etil) -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,67	490,3
411	2 -(2 -Butiril -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,69	492,3
412	2 -(2 -Isobutiril -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,69	492,4
413	2 -[2 -(2 -Metoxi -acetil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,97 (LC-F1)	494,3
414	2 -(2 -Ciclobutanecarbonil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin - 5 -ilamino) -N -(2 -metilamino - etil) -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,72	504,3
415	2 -[2 -(2,2 -Dimetil - propionil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 - metilamino -etil) -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,75	506,4

416	N -(2 -Metilamino -etil) - 2 -[2 -(3 -metil -butiril) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino] -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,74	506,4
417	rac -N -(2 -Metilamino - etil) -2 -[2 -(tetra -hidro -furan - 3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,63	520,3
418	2 -[2 -(3,3 -Dimetil - butiril) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 - metilamino -etil) -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,79	520,4
419	éster metílico de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,69	480,3
420	éster etílico de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1H -isoquinolina -2 - carboxílico	0,74	494,3

421	prop -2 -inil ester de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) - (3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,73	504,3
422	Ester alílico de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,77	506,3
423	propil Ester de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,8	508,3
424	isopropil ester de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,8	508,3
425	2 -fluoro -etil ester de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) - (3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,7	512,3

426	isobutil éster de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,85	522,4
427	2 -metoxi -etil éster de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) - (3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,69	524,3
428	2,2 -dimetil -propil ester de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,89	536,4
429	Etilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,62	493,3
430	isopropilamida 5 -({[(2 - Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 carboxílico	0,67	507,3

431	butilamida de ácido 5 - ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,73	521,4
432	<i>terc</i> -butilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,74	521,4
433	Ciclohexilamida 5 -de ácido ({[(2 -Metilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 - diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico	0,78	547,4
435	N -(2 -Bromo -benzil) -2 - (2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida	0,47	485,3
436	N -(3 -Cloro -piridin -2 - ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida	0,39	442,3
437	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,43	476,3

438	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -piperazin -1 -il - etil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,51	530,4
439	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -etilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,5	489,4
440	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -piperidin -4 -il -N - (2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	501,3
441	rac -2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N - pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida	0,52	501,4
442	N -(2 -Amino -etil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N - (2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	461,4
443	N -Benzil -2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida	0,38	381,2

444	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida	0,46	449,3
445	2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,67	463,3
446	N -(2 -Cloro -benzil) -2 - (2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida	0,46	441,3

Exemplo 434

**2-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-
isoquinolin-5-ilamino) -N-[2-(2,2,2-trifluoro-etilamino) -
etil]-N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida**

[00374] A uma solução de 2-((2-(ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-((4-metoxibenzil) (2,2,2-trifluoroetil) amino) etil) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamida **Precursor U60** (164 mg, 0,247 mmol) e 0,5 ml AcOH em 5 ml MeOH é adicionado 10% Pd / C (26,3 mg, 0,0247 mmol). A suspensão é submetida a agitação sob atmosfera de H₂ durante 8 h. A mistura bruta é então filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D). LC-F: t_R = 0,84 min.; [M+H]⁺ = 543,3

Precursor U1

[00375] Éster terc butílico de ácido metil-{2-[[2-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acetil]-(2-trifluorometil-benzil) -amino]-etil}-carbâmico LC-A: $t_R = 1,00$ min.; $[M+H]^+ = 576,8$ é preparado de acordo com o método descrito para a síntese do **Exemplo 8** utilizando-se o **Precursor B2** e **Amina 73** na forma de materiais de partida.

Precursor U10

terc-Butil (2-(2-((2-acetil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato

[00376] A uma solução de cloreto de acetil (7,85 mg, 0,1 mmol) em 1 ml DCM é adicionado TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) e éster terc butílico de **ácido** metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-benzil) -amino]-etil}-carbâmico **Precursor J14** (54,2 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. A solução obtida do composto do título, LC-G: $t_R = 1,11$ min.; $[M+H]^+ = 563,2$, é usada dessa mesma forma na etapa seguinte.

Precursor U20

Metil 5-((2-((2-((terc-butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) amino) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxilato

[00377] A uma solução de metil cloroformato (10,5 mg, 0,11 mmol) em 1 ml DCM é adicionado TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) e éster terc butílico de ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -acetil]-(2-trifluorometil-benzil) -amino]-etil}-carbâmico

Precursor J14 (54,2 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT por 1,5 h. The obtidos solution of title composto, LC-G: $t_R = 1,21$ min.; $[M+H]^+ = 519,2$, é usada dessa mesma forma na etapa seguinte.

Precursor U29

terc-Butil (2-(2-((2-(Etilcarbamoyl) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino) -N-(2-(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato

[00378] A uma solução de etil isocianato (8,2 mg, 0,11 mmol) em 1 ml de DCM é adicionada TEA (10,1 mg, 0,1 mmol) e éster terc butílico de ácido metil-{2-[[2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino)-acetil]-(2-trifluorometil-benzil)-amino]-etil}-carbâmico **Precursor J14** (54,2 mg, 0,1 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. A solução obtida do composto do título, LC-G: $t_R = 1,11$ min.; $[M+H]^+ = 592,2$, é usada dessa mesma forma na etapa seguinte.

[00379] Os **Precursores U2-U9 / U11-U19 / U21-U28 / U30-U63** listados na **Tabela 24** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para a síntese do **Precursor U1** a partir do **precursor B2 e amina 73** ou **Precursor U10, Precursor U20 e Precursor U29** a partir do **Precursor J14** utilizando-se os correspondentes reagentes.

Tabela 24: Precursors U2-U9 / U11-U19 / U21-U28 / U30-U63

Precursor	Nome do precursor	R [min] (Método)	Ados de MS m/z [M+H] ⁺
U2	éster terc butílico de ácido 4 -{Benzil -[2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetil] -amino} - piperidina -1 -carboxílico	1,8 (H)	507,2
U3	éster terc butílico de 3 -{Benzil -[2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetil] -amino} - pirrolidina -1 -carboxílico	1,75 (H)	493,2
U9	terc -Butil (2 -(2 -((2 -(ciclopropilmetil) -1,2,3,4 - tetra -hidroisoquinolin -8 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	0,83 (A)	575,1
U4	éster terc butílico de ácido (S) -3 -{[[2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) - acetil] -(2 -trifluorometil - benzil) -amino] -metil} - pirrolidina -1 -carboxílico	0,86 (A)	601,3

U5	éster terc butílico de ácido (R) -3 -{[[2 -(2 - Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -5 -ilamino) - acetil] -(2 -trifluorometil - benzil) -amino] -metil} - pirrolidina -1 -carboxílico	0,86 (A)	601,3
U6	éster terc butílico de rac -3 -[[2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -5 -ilamino) -acetil] -(2 -trifluorometil -benzil) - amino] -pirrolidina -1 - carboxílico	0,85 (A)	587,3
U7	rac -terc -Butil (2 -(2 - -(2 -(ciclopropilmetil) -1 - metil -1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) amino) - N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	0,87 (A)	589,3
U8	terc -Butil (2 -(2 -((2 -isobutil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	0,98 (B)	591,1
U11	terc -Butil (2 -(2 -((2 -(ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,2 (G)	589,2

U12	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -butiril -1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) amino) - N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,23 (G)	591,2
U13	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -isobutiril -1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) amino) - N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,23 (G)	591,2
U14	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(2 -metoxiacetil) -1,2,3,4 - tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,14 (G)	593,2
U15	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(ciclobutanecarbonil) -1,2,3,4 - tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,24 (G)	603,2
U16	<i>terc</i> -Butil metil(2 -(2 -(2 -pivaloil -1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -5 -il) amino) - N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) carbamato	1,28 (G)	605,2
U17	<i>terc</i> -Butil metil(2 -(2 -(2 -(3 -metilbutanoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) carbamato	1,26 (G)	605,2

U18	<i>terc</i> -Butil (S) - metil(2 -(2 -((2 -(tetra - hidrofuran -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) carbamato	1,15 (G)	619,2
U19	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -((2 -(3,3 -dimetilbutanoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,3 (G)	619,3
U21	Etil 5 -((2 -((2 -((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,29 (G)	593,2
U22	Prop -2 -in -1 -il 5 - ((2 -((2 -((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 - (trifluorometil) benzil) amino) - 2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,26 (G)	603,2
U23	Alil 5 -((2 -((2 -((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,30 (G)	605,2

U24	Propil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina - 2(1 <i>H</i>) -carboxilato	1,33 (G)	607,2
U25	Isopropil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina - 2(1 <i>H</i>) -carboxilato	1,33 (G)	607,2
U26	2 -Fluoroetil 5 -((2 - ((2 -((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 - (trifluorometil) benzil) amino) - 2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,24 (G)	611,2
U27	Isobutil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina - 2(1 <i>H</i>) -carboxilato	1,37 (G)	621,2
U28	Neopentil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) (2 -(trifluorometil) benzil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina - 2(1 <i>H</i>) -carboxilato	1,40 (G)	635,3

U30	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(Isopropilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,19 (G)	606,2
U31	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(Butilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,23 (G)	620,2
U32	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(<i>terc</i> -Butilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,26 (G)	620,3
U33	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(Ciclohexilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,27 (G)	646,0
U34	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,01 (G)	564,2

U35	<i>terc</i> -Butil metil(2 -(2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) carbamato	1,07 (G)	578,2
U36	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,04 (G)	590,4
U37	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -butiril -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,11 (G)	592,1
U38	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -isobutiril -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,11 (G)	592,1
U39	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(2 -metoxiacetil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,02 (G)	594,1

U40	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(ciclobutanecarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,09 (G)	645,1
U41	<i>terc</i> -Butil metil(2 -(2 -(2 -pivaloil -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) carbamato	1,16 (G)	605,8
U42	<i>terc</i> -Butil metil(2 -(2 -(2 -(3 -metilbutanoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) carbamato	1,13 (G)	606,8
U43	<i>terc</i> -Butil metil(2 -(2 -(2 -(tetra -hidrofuran -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) carbamato	1,03 (G)	620,1
U44	<i>terc</i> -butil (2 -(2 -(2 -(3,3 -dimetilbutanoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,20 (G)	620,2

U45	Metil 5 -((2 -((2 - ((terc -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1H) - carboxilato	1,12 (G)	580,2
U46	Etil 5 -((2 -((2 -((terc -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1H) - carboxilato	1,17 (G)	594,1
U47	Propil 5 -((2 -((2 - ((terc -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1H) - carboxilato	1,15 (G)	604,1
U48	Alil 5 -((2 -((2 -((terc -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1H) - carboxilato	1,20 (G)	623,1

U49	Propil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,23 (G)	608,2
U50	Isopropil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,21 (G)	608,1
U51	2 -Fluoroetil 5 -((2 - ((2 -((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 - (trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,13 (G)	612,1
U52	Isobutil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,27 (G)	639,2

U53	2 -Metoxietil 5 -((2 - ((2 -((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 - (trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 -diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,11 (G)	624,1
U54	Neopentil 5 -((2 -((2 - ((<i>terc</i> -butoxicarbonil) (metil) amino) etil) ((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) amino) -2 -oxoetil) amino) -3,4 - diidroisoquinolina -2(1 <i>H</i>) - carboxilato	1,27 (G)	n.d.
U55	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -((2 -(etilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,03 (G)	593,2
U56	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -((2 -(isopropilcarbamoil) -1,2,3,4 - tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,06 (G)	607,2
U57	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -((2 -(butilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,09 (G)	621,1

U58	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(<i>terc</i> -butilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,15 (G)	21,0
U59	<i>terc</i> -Butil (2 -(2 -(2 -(ciclohexilcarbamoil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -((3 -(trifluorometil) piridin -2 -il) metil) acetamido) etil) (metil) carbamato	1,17 (G)	664,2
U60	2 -(2 -(Ciclopropilmetil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(4 -metoxibenzil) (2,2,2 -trifluoroetil) amino) etil) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamida	0,90 (A)	662,9
U61	2 -(2 -(Ciclopropilmetil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(4 -metoxibenzil) (2,2,2 -trifluoroetil) amino) etil) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamida	0,82 (A)	586,9
U62	<i>terc</i> -Butil (2 -(N -(2 -clorobenzil) -2 -(2 -(ciclopropilmetil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) acetamido) etil) (metil) carbamato	0,82 (A)	541,3

U63	<i>terc</i> -Butil (2 -(N -((3 -cloropiridin -2 -il) metil) -2 - ((2 -(ciclopropilmetil) -1,2,3,4 -tetra -hidroisoquinolin -5 -il) amino) acetamido) etil) (metil) carbamato	0,77 (A)	542,2

Exemplo 180

**rac-N-Benzil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-
hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(1-metil-pirrolidin-3-il) -
acetamida**

[00380] A uma solução de N-benzil-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-pirrolidin-3-il-acetamida **Exemplo 178** (12 mg, 0,0287 mmol) em 0,5 ml MeOH é adicionada uma gota de solução a 36,5% de formaldeído em água (20 mg, 0,243 mmol), então NaBH₄ (2 mg, 0,0529 mmol) e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. O solvente é removido sob pressão reduzida, o resíduo é dividido entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é submetida a secagem MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo bruto por meio de HPLC de preparação (Método D) proporciona o composto do título na forma de um sólido de cor branca.

LC-A: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 433,1$

Exemplo 447

N-[2-(Ciclobutil-metil-amino) -etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00381] A uma solução do sal de dicloridrato de N-[2-(ciclobutil-metil-amino) -etil]-2-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil)-acetamida **Exemplo 179** (50 mg, 0,089 mmol) em 1 ml MeOH é adicionado ciclobutanona (31 mg, 0,443 mmol), ZnCl_2 (24,1 mg, 0,177 mmol) e NaBH_3CN (19,5 mg, 0,31 mmol). A mistura de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Água é adicionada e a fase orgânica resultante é extraída três vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Purificação do resíduo bruto por meio de HPLC de preparação (Método D) proporciona o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,63 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 529,1$

[00382] Os **Exemplos 448-453** listados na **Tabela 25** são preparados pela aplicação do método descritos para o exemplo **447** utilizando-se o correspondente **Exemplo composto e** cetona respectivamente.

Tabela 25: Exemplos 448-453

Exemplo No	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F)	Dados de MS m/z [M+H]⁺

448	rac -2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[metil -(tetra - hidro -furan -3 -il) -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,52	545,4
449	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -[2 -(isopropil -metil - amino) -etil] -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,52	517,4
450	N -[2 -(Ciclopropilmetil - metil -amino) -etil] -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida	0,54	529,4
451	N -[2 -(Ciclopentyl -metil - amino) -etil] -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,55	543,4
452	rac -2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -1 - metil -etil) -metil -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,53	535,4

453	2 -(2 -Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -5 - ilamino) -N -{2 -[etil -(3 -metil - oxetan -3 -ilmetil) -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,55	573,4

Exemplo 181

Éster terc butílico de ácido 8-([Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00383] A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-(carboximetil-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor V1** (884 mg, 2,42 mmol) em 20 ml DCM são adicionados N-benzil-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina **Amina 7** (432 mg, 2,42 mmol), HATU (1106 mg, 2,91 mmol) e DIPEA (783 mg, 6,06 mmol). A suspensão de cor castanha resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A fase orgânica é lavada com água, NaHCO₃ aquoso saturado e solução salina, sucessivamente, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: gradiente of DCM / MeOH 100:0 to 80:20) proporciona o composto do título na forma de um óleo de cor castanho.

LC-B: $t_R = 0,73 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 467,08$

[00384] Os **Exemplos 182-184 / 455-543** listados na **Tabela 26** são preparados pela aplicação do método descrito para o exemplo **181** utilizando-se o correspondente **Precursor** e **Amina**, respectivamente.

Tabela 26: Exemplos 182-184 / 455-543

Exemplo No	Nome do Exemplo	t_R [min] LC-C)	Dados de MS m/z [M+H]⁺
182	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,53	381,4
183	N -Benzil -N -(3 -metil -butil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetamida	0,95	380,4
184	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -metil -1 -oxo -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,78	395,4
Exemplo No	Nome do Exemplo	t_R [min] (LC-F) unless indicated otherwise	ados de MS m/z [M+H]⁺

455	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclobutil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,39	456,3
456	N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclobutil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida	0,4	500,3
457	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclobutil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) -acetamida	0,64	457,3
458	N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclobutil -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) -acetamida	0,65	501,2
459	rac -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1R*,2R*) -2 -fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino] -acetamida	0,64	488,3

460	rac -N -(3 -Bromo - piridin -2 -ilmetil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -[2 - (1R*,2R*) -2 -fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino] -acetamida	0,66	532,2
461	rac -N -(3 -Bromo - piridin -2 -ilmetil) -2 -[2 - (1R*,2R*) -2 -fluoro - ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino] -N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) -acetamida	1,03	533,2
463	N -[2 -(Alil -metil - amino) -etil] -2 -(2 -alil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,51	501,3
464	2 -(2 -Alil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -N -(2 -trifluorometoxi - benzil) -acetamida	0,5	491,3
465	2 -(2 -Alil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro - etil) -metil -amino] -etil} -N - (2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,5	507,3

466	2 -(2 -Alil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -dimetilamino - etil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,48	475,4
467	N -[2 -(Alil -metil - amino) -etil] -3 -(2 -alil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -propionamida	0,51	500,3
468	3 -(2 -Alil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N - (2 -trifluorometil -benzil) - propionamida	0,48	474,4
475	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	489,3
476	N -[2 -(Ciclopropil - metil -amino) -etil] -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -8 -ilamino) - N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,54	515,4

471	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(3 - trifluorometoxi -benzil) - acetamida	0,53	505,4
472	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometoxi -benzil) - acetamida	0,52	505,4
473	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(4 - trifluorometoxi -benzil) - acetamida	0,54	505,3
474	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (4,4 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,65	565,4
475	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -{2 - [metil -(2,2,2 -trifluoro -etil) -amino] -etil} -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,92	557,3

476	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (4,4 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,52	566,4
477	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -{2 - [metil -(2,2,2 -trifluoro -etil) -amino] -etil} -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,86	558,3
478	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,81	565,3
479	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -pirrolidin -1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,78	551,3
480	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,62	566,4

481	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -pirrolidin -1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,61	552,3
482	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -azetidín -1 -il) -2 -oxo -etil] -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,78	551,3
483	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -azetidín -1 -il) -2 -oxo -etil] -N -(3 - trifluorometil -piridin -2 - ilmetil) -acetamida	0,69	552,3
484	2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (3,3 -difluoro -azetidín -1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,75	537,3
485	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -8 -ilamino) - N -(2 -dimetilamino -etil) - acetamida	0,4	456,3

486	N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -8 -ilamino) - N -(2 -dimetilamino -etil) - acetamida	0,41	500,3
487	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -8 -ilamino) - N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) -acetamida	0,64	457,3
488	N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 - ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin -8 -ilamino) - N -(2 -hidróxi -2 -metil -propil) -acetamida	0,66	501,2
489	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 - il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida	0,47	489,3
490	N -Benzil -N -(2 - dietilamino -etil) -2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida	1,73 LC-H)	423,1
491	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -fluoro -benzil) -acetamida	0,39	413,3

492	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,46	489,4
493	(2 -{Benzil -[2 -(2 - etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -acetil] -amino} -etil) -metil -carbâmico <i>acid éster terc butílico de</i>	0,82	481,4
494	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -metil -benzil) -acetamida	0,42	409,3
495	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -metil -benzil) -acetamida	0,43	409,4
496	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -metil -benzil) -acetamida	0,43	409,4
497	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -metoxi -benzil) -acetamida	0,42	425,4

498	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -metoxi -benzil) -acetamida	0,4	425,4
499	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -metoxi -benzil) -acetamida	0,4	425,4
500	N -(2 -Cloro -benzil) - N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,43	429,3
501	N -(3 -Cloro -benzil) - N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,44	429,3
502	N -(4 -Cloro -benzil) - N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,44	429,3
503	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -fluoro -benzil) -acetamida	0,40	413,3

504	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -fluoro -benzil) -acetamida	0,40	413,3
505	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,47	463,3
506	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,48	463,3
507	N -Benzil -N -(3 - dimetilamino -propil) -2 -(2 - etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,40	409,4
08	rac -N -Benzil -2 -(2 - etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 - (1 -metil -pirrolidin -2 -il) - etil] -acetamida	0,42	435,4
509	N -Benzil -2 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin - 1 -il -etil) -acetamida	0,40	421,3

510	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -morpholin -4 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,48	505,3
511	N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetamida	0,36	430,3
512	rac -N -Benzil -2 -(2 - etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(1 - metil -pirrolidin -3 -il) - acetamida	0,39	407,3
513	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -metil -butil) - N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,94	462,4
514	N -(2 -Dietilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,48	491,4
515	éster terc butílico de ácido {2 -[[2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetil] -(2 - trifluorometil -benzil) -amino] - etil} -metil -carbâmico	0,90	549,4

516	N -(2 -Ciano -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,71	445,3
517	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -[2 -(2 -oxo - pirrolidin -1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida	0,7	503,3
518	rac -2 -(2 -Etil - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(1 -metil - piperidin -3 -il) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,49	489,3
519	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(tetra -hidro -piran -4 -il) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida	0,75	476,3
520	2 -(2 -Etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -metil -thiazol - 2 -ilmetil) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,82	503,3

521	rac -N -[1 -(1 -Etil -1H -pirazol -3 -il) -etil] -2 -(2 - etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,85	514,4
522	rac -N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -[1 -(2 - trifluorometil -fenil) -etil] - acetamida	0,49	477,4
523	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -fluoro -2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,48	481,3
524	N -(2,6 -Difluoro - benzil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetamida	0,39	431,4
525	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -metil -piridin - 2 -ilmetil) -acetamida	0,35	410,4

526	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(6 -metil -piridin - 2 -ilmetil) -acetamida	0,35	410,4
527	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(5 -metil -piridin - 2 -ilmetil) -acetamida	0,35	410,4
528	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,33	414,3
529	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(5 -fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,34	414,3
530	N -(5 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetamida	0,38	430,3
531	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(3 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,39	464,3

532	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(6 -trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida	0,42	464,3
533	N -(5 -Cloro -piridin -3 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -acetamida	0,35	430,3
534	N -(2 -Dimetilamino - etil) -N -(2 -dimetilamino - pirimidin -5 -ilmetil) -2 -(2 - etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino) - acetamida	0,56 (LC-F1)	440,4
535	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(5 -metil -isoxazol -3 -ilmetil) -acetamida	0,41 (LC-F1)	400,3
536	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(4 -metil -thiazol - 2 -ilmetil) -acetamida	0,35	416,3
537	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 -o -tolil -etil) -acetamida	0,46	423,4

538	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -[2 -(2 - trifluorometil -fenil) -etil] - acetamida	0,5	477,4
539	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -[2 -(3 - trifluorometil -fenil) -etil] - acetamida	0,51	477,4
540	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -piridin -2 -ilmetil -acetamida	0,65	396,3
541	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -thiazol -2 -ilmetil -acetamida	0,63	402,3
542	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 - ilamino) -N -fenetil -acetamida	0,42	409,4
543	N -(2 -Dimetilamino - etil) -2 -(2 -etil -3 -oxo - 1,2,3,4 -tetra -hidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) - acetamida	0,66	477,3

Precursor V1**8-(Carboximetil-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico éster terc butílico de**

[00385] A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-(etoxycarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor W1** (2,24 g, 5,02 mmol) em 60 ml THF é adicionado 10,8 ml (10,8 mmol) 1M solução aquosa de LiOH. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. O solvente orgânico é removido sob pressão reduzida e a mistura aquosa resultante é diluída com água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. Então, a fase aquosa é preparado ácida (pH=3) por meio de adição de solução aquosa 1N de HCl e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada então o solvente é removido sob pressão reduzida para se proporcionarem 825 mg (54%) do composto do título o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,80 \text{ min.}; [M+H]^+ = 307,12$

Precursor V2'

[00386] **Cloridrato de ácido (2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético** é preparado de acordo com o método descrito para a síntese do **Precursor B3'**. Neste caso particular, 1 equivalente LiOH é usado e o sal de HCl bruto de **Precursor V2'** é obtido por meio de adição direta de um excesso de solução aquosa 1M de HCl a mistura de reação e evaporação da solução para secagem, então secagem do resíduo bruto sob HV. Neste

caso, é obtida a mistura do sal de cloridrato do Precursor V2' com 1 equivalente de LiCl.

LC-B: $t_R = 0,36$ min.; $[M+H]^+ = 221,2$

[00387] Precursor V4' Cloridrato de ácido (2-Ciclobutil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) - acético, LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 261,4$, ^1H -NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ : 6,92 (dd, $J_1 = 7,9$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1 H), 6,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 6,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 3,24 (d, $J = 3,6$ Hz, 2 H), 3,17 (s, 2 H), 2,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 2,71 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 2,50 (m, 2 H), 2,10 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 1,69 (m, 2 H), **Precursor V5' cloridrato de ácido (2-(2-cis-fluorociclopropano-1-carbonil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino acético**, LC-A: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 293,4$ e **Precursor V9' ácido (2-etil-3-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acético**, LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 249,1$ são preparados pela aplicação do métodos descrito para a síntese do **Precursor V2** a partir do **Precursor W2** utilizando-se o **Precursor W4**, **Precursor W5** e **Precursor W9**, respectivamente.

Precursor V3

[00388] Ácido 2-((2-Metil-1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) amino) acético

a) 8-Amino-2-metil-3,4-diidro-2H-isoquinolin-1-ona

[00389] Uma solução de cloridrato de 2-metil-8-nitro-3,4-diidro-2H-isoquinolin-1-ona [Synthesis 2007, (7), 981 - 983] em 6 ml de EtOAc e 0,6 ml EtOH é submetida a condições de hidrogenação em um aparelho H-Cube

com cartucho de Pd / C (5% Pd, 30°C, modalidade de H₂ pleno, 1ml / min.). A evaporação do solvente sob pressão reduzida proporciona 61 mg (100%) de composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarelo claro.

LC-B: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 177,3$

[00390] b) 8-Amino-2-metil-3,4-diidro-2*H*-isoquinolin-1-ona 61 mg (0,346 mmol) é levada a reagir sob as mesmas condições que para a síntese do **Precursor B24** para se proporcionarm 51 mg (63%) do composto do título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 234,9$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7,23 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,52 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,93 (t, $J = 6,6$ Hz, 2 H)

Precursor V6'

[00391] **Cloridrato de ácido (2-alil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acético**

[00392] A uma solução de éster etílico de ácido N-(2-alil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético **Precursor W6** (1,15 g, 2,77 mmol) em 10 ml THF é adicionada uma solução de LiOH (128 mg, 1,94 mmol) em 4 ml de água. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 4 h. Então LiOH (47 mg, 1,11 mmol) dissolvido em 1 ml água é adicionado novamente. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Então, LiOH (58 mg, 1,39 mmol) dissolvido em 1 ml de água é adicionado novamente. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Então LiOH (82 mg, 1,94 mmol) dissolvido em 1 ml

de água é adicionado novamente. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. Então, adiciona-se solução aquosa 2M de HCl (4 ml, 8,03 mmol) e a mistura de reação é evaporado até à secagem. Isto proporciona o composto do título na forma de uma mistura com excesso de LiCl na forma de um sólido de cor branca. LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 264,1$

[00393] Precursor V7' cloridrato de ácido (2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acético LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 261,2$, e **Precursor V8' cloridrato de ácido (2-Etil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético**, LC-A: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 235,2$ são preparados ppor meio da aplicação dos métodos descritos para a síntese do **Precursor V6** a partir do **Precursor W6** utilizando-se o **Precursor W7** e **Precursor W8**, respectivamente.

Precursor W1

[00394] Éster terc butílico de ácido 8-(Etoxicarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

a) Éster etílico de ácido 2-(Isoquinolin-8-ilamino) acético

[00395] A um balão de vidro de fundo redonfo que contém 8-bromoisquinolina (3g, 14,4 mmol) são adicionados Cs_2CO_3 (13,2 g, 40,4 mmol), cloridrato de éster etílico de glicina (2,21g, 15,9 mmol), BINAP (449 mg, 0,72 mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,397 g, 0,433 mmol) seguido por 50 ml detoluene. A suspensão de cor castanha resultante é submetida a agitação sob 80°C durante 2 h, sob 50°C durante a noite então sob 110°C durante 9 h.

[00396] Depois de resfriamento a suspensão é filtrada sobre Celite. A torta de celite é enxaguada três vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem em Na₂SO₄ e filtrada. Evaporação dos solventes *in vacuo* proporciona 4,64 g de um óleo de cor castanho. cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: gradiente de heptano / EtOAc 90:10 até 0:100) proporciona 2,33 g (70%) de composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 231,2$; ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 9,41 (s, 1 H), 8,52 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,09 (d, $J = 4,9$ Hz, 2 H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

b) Éster etílico de ácido (1,2,3,4-Tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético

[00397] A uma solução de éster etílico de ácido 2-(isoquinolin-8-ilamino) acético (2,3 g, 9,89 mmol) em 200 ml AcOH purgado sob atmosfera de Ar é adicionado PtO₂ (606 mg, 2,67 mmol). O balão de vidro é colocado sob uma atmosfera de H₂, A suspensão bruta é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Então os sólidos são removidos sobre celite e a torta de celite é lavada duas vezes com AcOH. A fase orgânica combinada é evaporada para secagem sob pressão reduzida. Tolueno é adicionado ao resíduo anidro e o solvente é removido sob pressão reduzida uma vez mais. O sólido bruto obtido é submetido a secagem sob HV. Isto resulta em 3,45 g (145%) do composto do sub-título still que contém AcOH.

LC-B: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 235,2$

[00398] A uma solução de éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético (3,45 g, 9,57 mmol) em 100 ml DCM são adicionados TEA (1,45g, 14,4 mmol) e di-*terc*-butil-dicarbonato (2,09 g, 9,57 mmol). A solução de cor castanha resultante é submetida a agitação durante 2,5 h sob a RT. A fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada, então evaporada sob pressão reduzida. Isto resulta depois de secagem sob HV em 2,24 g (70%) do composto do título na forma de um óleo de cor castanho o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 335,2$

Precursor W2

Éster etílico de ácido (2-Metil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acético

a) 8-(Etoxicarbonilmetil-amino) -2-metil-iodeto isoquinolíneo

[00399] A uma solução de éster etílico de ácido 2-(isoquinolin-8-ilamino) acético (130 mg, 0,565 mmol) preparada de acordo com o método descrito para a síntese do **Precursor W1** Etapa a) em 2 ml acetona é adicionado MeI (185 mg, 1,3 mmol). A suspensão de cor amarelo alaranjado é submetida a agitação durante 4 h sob a RT. O sólido de cor amarela formado é filtrado, enxaguado com acetona e submetido a secagem sob HV. Isto resulta em 120 mg (59%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 245,2$; ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 11,30 (s, 1 H), 8,15 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,87 (m, 2 H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 3 H), 4,26 (m, 4 H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)

[00400] b) A uma solução de 8-(etoxicarbonilmetil-amino) -2-metil-iodeto de isoquinolíneo (120 mg, 0,322 mmol) em 3 ml MeOH e 0,5 ml água resfriada para 0°C é adicionado NaBH₄ (71 mg, 1,87 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. O MeOH é então removido sob pressão reduzida e o restante é vazado em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporadas sob pressão reduzida. Esta fase orgânica contém nenhum produto. A fase aquosa é extraída novamente duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada resultante é lavada com solução salina, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Isto resulta em 71 mg (89%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 249,3$,

[00401] Este composto contém parcialmente éster metílico de ácido (2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético LC-B: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 235,2$.

Precursor W4

Éster metílico de ácido (2-ciclobutil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) amino acético

[00402] A uma solução de éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético (**Precursor W1** etapa b) (225 mg, 0,96 mmol) em 5 ml MeOH é adicionado ciclobutanona (337 mg, 4,8 mmol), ZnCl_2 (393 mg, 2,88 mmol) e NaBH_3CN (181 mg, 2,88 mmol). A mistura de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 3 dias. Água é adicionada e a fase orgânica resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e solução salina, submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O composto do título (80%) obtido na forma de um óleo de cor amarela é usado-dessa mesma forma na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

Precursor W5

Éster etílico de ácido(2-(2-cis-fluorociclopropano-1-carbonil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-5-il) amino acético

[00403] A uma solução de éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino)-acético (**Precursor W1** etapa b) (330 mg, 1 mmol) em 4 ml de DCM é adicionado ácido cis-2-fluoro-ciclopropano carboxílico (104 mg, 1 mmol), HATU (457 mg, 1,2 mmol) então DIPEA (324 mg, 2,5 mmol). A solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. A mistura bruta é vazada em solução aquosa saturada de NaHCO_3 e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e evaporada.

LC-A: $t_R = 0,79$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 321,2$

Precursor W6

Éster etílico de ácido N-(2-alil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético

[00404] A uma solução de éster etílico de ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético **Precursor AD1** (1 g, 2,73 mmol), K₂CO₃ (0,471 g, 3,41 mmol) em 20 ml MeCN é adicionado brometo de alil (167 mg, 1,36 mol) e a mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 16 h. A suspensão de cor branca é filtrada e o sólido de cor branca é lavado com EtOAc. O filtrado é concentrado para secagem sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: gradiente de heptano / EtOAc 80:20) proporciona 425 mg (42%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,65 \text{ min.}; [M+H]^+ = 371,0$

Precursor W7

Ester etílico de ácido N-(2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético

[00405] A uma solução de éster etílico de ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético **Precursor AD1** (1097 mg, 2,99 mmol) em 20 ml de DCM é adicionado ciclopropano carboxaldeído (231 mg, 3,29 mmol), DIPEA (773 mg, 5,98 mmol), e NaBH(OAc)₃ (761 mg, 3,59 mmol). A mistura de reação resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h.

[00406] 10 ml de DCM e 15 ml de-solução aquosa saturada de NaHCO₃ são adicionados e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada para secagem sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: gradiente de DCM / MeOH 100:0 até 90:10) proporciona o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 385,1$

Precursor W8

[00407] Éster etílico de ácido N-(2-Etil-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético, LC-A: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 359,2$ é preparado aplicando-se os métodos descritos para a síntese do **Precursor W7** a partir de **Precursor AD1** utilizando-se acetaldeído como reagente.

Precursor W9

[00408] Éster etílico de ácido (2-Etil-3-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acético é preparado seguindo-se o método descrito para a síntese do **Precursor C22** etapa d) utilizando-se 8-amino-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona em vez de 5-amino-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona na forma de material de partida.

8-amino-2-etil-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

a) (2-Bromo-6-nitro-benzil) -etil-amina

[00409] A uma solução de 2-bromo-6-nitrobenzaldeído (2,5 g, 10,9 mmol) em 40 ml de MeOH sob a RT é adicionada solução 2M de etilamina em THF (5,5 ml, 10,9 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 30 min, então NaBH₄ (473 mg, 12,5 mmol) é adicionado lentamente sob 5°C e a mistura é submetido a agitação sob a RT durante 21 h. Então, NaBH₄ (150 mg, 3,97 mmol) e solução 2M de etilamina em THF (0,8 ml, 1,6 mmol) são adicionados. Depois de um adicional de 2,5 h sob a RT, água é adicionada e o MeOH é removido sob pressão reduzida. A camada aquosa é extraída três vezes com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são submetidas a secagem MgSO₄, filtradas e concentradas para secagem.

Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 70:30) proporciona 305 mg (11%) de composto do sub-título na forma de um óleo cor de laranja.

LC-A: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 258,9$; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,33 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 2,82 (q, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H)

b) Éster terc butílico de de ácido (2-Bromo-6-nitro-benzil) -etil-carbâmico

[00410] A uma solução de (2-bromo-6-nitro-benzil) -etil-amina (305 mg, 1,18 mmol) em DCM anidro (10 ml) é adicionado TEA (182 mg, 1,78 mmol) e di-terc-butyl dicarbonato (257 mg, 1,18 mmol). A mistura resultante é submetido a agitação sob a RT durante 3 h. Ela é então lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃ seguida por solução salina, então submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporadas. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente:

Hept. / EtOAc 90:10 até 75:25) proporciona 329 mg (78%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,97$ min.; $[M+H]^+ = 359,1$; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,12 (bs, 2 H), 1,42 (bs, 9 H), 1,05 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H)

c) Éster terc butílico de ácido {2-[(terc-Butoxicarbonil-etil-amino) -metil]-3-nitro-fenil}-acético acid

[00411] Cloreto de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinco (0,5M em solução de éter dietílico) (3,3 ml, 1,63 mmol) é adicionado a uma mistura de éster terc butílico de ácido (2-bromo-6-nitro-benzil)-etil-carbâmico (325 mg, 0,905 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26 mg, 0,0452 mmol) e 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenil (17,8 mg, 0,0452 mmol) em 5 ml dioxano anidro sob atmosfera de argônio. A mistura de reação é aquecida sob 50°C durante 16 h. Depois de resfriamento outros 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenil (18 mg, 0,0457 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26 mg, 0,0452 mmol) e cloreto de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinco (0,5M em éter dietílico) (1,7 ml, 0,815 mmol) são adicionados. A mistura de reação é submetida a agitação sob 50°C durante 5 h, então sob 80°C durante 19 h. Depois de resfriamento 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenil (18 mg, 0,0457 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26 mg, 0,0452 mmol, 0,05 eq) e cloreto de 2-terc-butoxi-2-oxoetilzinco (0,5M em éter dietílico) (1,7 ml, 0,815 mmol) são adicionados e a mistura de reação resultante é aquecida sob 80°C durante 4 h. Os solventes são removidos sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: Hept. / EtOAc / TEA 95 : 5 : 0,1) proporciona

57 mg (16%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 1,03 \text{ min.}; [M+H]^+ = 395,2$

d) 2-Etil-8-nitro-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona

[00412] Éster terc butílico de ácido {2-[(terc-Butoxicarbonil-etil-amino) -metil]-3-nitro-fenil}-acético (55 mg, 0,139 mmol) é dissolvido em 1 ml de TFA/DCM (2:1) a mistura é resfriada para 0°C. A solução resultante é submetida a agitação durante 1 h sob 0°C, então 5 h sob a RT. Os solventes são removidos sob pressão reduzida sem aquecimento. O resíduo bruto é dissolvido 3 vezes com DCM e o solvente de cada vez evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto é dissolvido em 1 ml de piridina, DCC (83,4 mg, 0,404 mmol) e DMAP (51,4 mg, 0,421 mmol) são adicionados. A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1,5 h. Água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solventes evaporados sob pressão reduzida.

[00413] Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: DCM / MeOH 100 : 0 to 95 : 5) proporciona 30 mg (100%) do composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,70 \text{ min.}; [M+MeCN]^+ = 262,1$

[00414] A uma solução de 2-etil-8-nitro-1,4-diidro-2H-isoquinolin-3-ona (30 mg, 0,136 mmol) em 1 ml acetona é adicionada solução aquosa saturada de NH_4Cl . A mistura de reação é resfriada para 0°C e pó de Zn (92 mg,

23 mmol) é adicionado lentamente. A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. EtOAc é adicionado da mesma forma que sulfato de sódio anidro (1g). A suspensão resultante é submetida a agitação durante 15 min., então filtrada sobre Celite e enxaguada com etOAc, então EtOAc / MeOH (9:1). O solvente é removido sob pressão reduzida para se proporcionar o composto do título puro na forma de um sólido de cor amarelada.

LC-A: $t_R = 0,440$ min.; $[M+MeCN]^+ = 232,1$

Precursor AD1

[00415] Cloridrato de etil ester de ácido N-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) -N-(2,2,2-trifluoroacetil) amino acético

a) Éster terc butílico de ácido 8-(N-(2-etoxi-2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamido) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H)-carboxílico

[00416] A uma solução de éster terc butílico de de ácido 8-(etoxicarbonilmetil-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor W1** (1,6 mg, 4,78 mmol) em 20 ml DCM é adicionado TEA (4,84 g, 47,8 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 5 min. Então TFAC (4,56 g, 21,5 mmol) é adicionado gota a gota e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 30 min. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é submetida a secagem sobre MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para proporcionar composto do sub-título

na forma de um óleo de cor amarela que ainda contém TEA, mas é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-A: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 431,0$

[00417] b) A uma solução de crude 8-(N-(2-etoxi-2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamido) -3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -ácido carboxílico éster *terc butílico* de (2,6 g, 4,78 mmol) em 15 ml DCM é adicionada dropwise 4N HCl em dioxano soln. (8,5 ml, 33,5 mmol) e a mistura é submetida a agitação sob a RT for 30 min the at 60°C for 2 h. After cooling all volatiles são removidos sob pressão reduzida para proporcionar composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 332,1$

Exemplo 185

N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-(2-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acetamida

a) N-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(2-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida

[00418] A uma solução de N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida dicloridrato de **Precursor X1** (50 mg, 0,084 mmol) em 0,5 ml MeOH e 0,25 ml água é adicionado acetaldeído (7,9 mg, 0,179 mmol) e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 10 min. Então NaBH₃CN (29,3 mg, 0,467 mmol) é adicionada e a mistura é submetida a agitação sob a RT durante a noite. Então acetaldeído (7,9 mg, 0,179 mmol) é

adicionado novamente e a solução resultante é submetida a agitação novamente 3 h sob a RT. A mistura é vazada em solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporado para secagem que proporciona o composto do subtítulo bruto na forma de um sólido de cor amarela o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,48 \text{ min.}; [M+H]^+ = 491,2$

[00419] b) A uma solução de N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(2-etil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il)-acetamida (41,2 mg, 0,084 mmol) em 1 ml MeOH é adicionado 0,5 ml de água e K₂CO₃ (69,7 mg, 0,504 mmol) e a mistura resultante é submetido a agitação sob 65°C durante 4 h. Depois de resfriamento a mistura é diluída com água e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporado para secagem e o resíduo bruto purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,46 \text{ min.}; [M+H]^+ = 395,3$

Exemplo 188

N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -acetamida

a) N-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida

[00420] A uma solução de dicloridrato de N-{{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida **Precursor X1** (50 mg, 0,084 mmol) em 0,6 ml DCM são adicionados TEA (34 mg, 0,336 mmol) e cloreto de propionil (8,5 mg, 0,092 mmol) e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A mistura é vazada sobre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporado até à secura que proporciona o composto do subtítulo bruto na forma de um sólido de cor amarela o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,63 \text{ min.}; [M+H]^+ = 519,1$

[00421] b) O bruto N-{{[benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il)-acetamida proveniente da etapa a) é submetido às condições da preparação do **Exemplo 185** etapa b) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,61 \text{ min.}; [M+H]^+ = 423,1$

Exemplo 190

8-({[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico metil ester

a) Éster terc butílico de ácido 8-{{[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00422] A uma solução de dicloridrato de N-([benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida **Precursor X1** (50 mg, 0,084 mmol) em 0,6 ml DCM são adicionados TEA (34 mg, 0,336 mmol) e cloroformato de metil (8,7 mg, 0,092 mmol) e a solução e cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. A mistura é vazada em solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada até à secura o que proporciona o composto do subtítulo bruto na forma de um sólido de cor amarela, o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,65 \text{ min.}; [M+H]^+ = 521,1$

[00423] b) O éster terc butílico de ácido metil 8-([benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico bruto a partir da etapa a) é submetido às condições da preparação do **Exemplo 185** etapa b) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,64 \text{ min.}; [M+H]^+ = 425,1$

Exemplo 544

N-(2-Dimetilamino-etil) -2-(2-metanossulfonil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

a) N-(2-((2-(dimetilamino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-

trifluoro-N-(2-(metilsulfonyl) -1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-8-il) acetamida

[00424] A uma solução de dicloridrato de N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) - acetamida **Precursor X1** (20 mg, 0,035 mmol) em 1 ml DCM são adicionados cloreto de metanossulfonil (4 mg, 0,035 mmol), piridina (2,8 mg, 0,035 mmol) e DMAP (0,43 mg, 0,0035 mmol) e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite, então cloreto de metanossulfonil (4 mg, 0,035 mmol), piridina (2,8 mg, 0,035 mmol) e DMAP (0,43 mg, 0,0035 mmol) são adicionados novamente e a mistura é submetida a agitação sob a RT durante 24 h. A mistura é vazada em solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporado até à secura o que proporciona o composto do subtítulo bruto na forma de um sólido de cor amarela o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,76 \text{ min.}; [M+H]^+ = 609,2$

[00425] b) O N-(2-((2-(dimetilamino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-trifluoro-N-(2-(metilsulfonil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) acetamida bruto proveniente da etapa a) é submetido às condições da preparação do **Exemplo 185** etapa b) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,72 \text{ min.}; [M+H]^+ = 513,0$

[00426] Os Exemplos 186-187 / 189 / 191-200 / 545 / 548-557 / 559-560 / 563-567 listados na Tabela 27 são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo 185, Exemplo 188 , Exemplo 190, Exemplo 544, respectivamente, utilizando-se o correspondente Precursor e o correspondente aldeído, cetona, cloreto de ácido carboxílico ou cloroformato, respectivamente.

Tabela 27: Exemplos 186-187 / 189 / 191-200 / 545 / 548-557 / 559-560 / 563-567

Exemplo No	Nome do Exemplo
186	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -isopropil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) - acetamida

187	N -Benzil -2 -(2 - ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida
189	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) - acetamida

191	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutiril - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) - acetamida
192	isopropil ester de ácido 8 -([Benzil - (2 -dimetilamino - etil) -carbamoil] - metil} -amino) -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico

193	N -Benzil -2 -(2 - benzil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 - dimetilamino -etil) -acetamida
194	N -Benzil -2 -(2 - ciclohexilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida

195	2 -(2 -Benzoil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N - benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -acetamida
196	N -(2 -Cloro - benzil) -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -4,4 - dimetil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 - ilamino) -acetamida

197	N -(2 -Cloro - benzil) -2 -(2 - ciclopropilmetil - 4,4 -dimetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida
198	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -4,4 -dimetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida

199	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 4,4 -dimetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
200	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 4,4 -dimetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
Exemplo No	Nome do Exemplo

545	2 -(2 - Benzenesulfonil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
548	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -iloxi) -N -(2 - trifluorometil - benzil) - propionamida

549	1 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 - iloxi) - ciclobutaneácido carboxílico (2 - dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -amida
550	(E) -N -(2 - Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -il) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acrilamida

551	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propionil) -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
552	2 -(2 -Benzoil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

553	isopropil ester de ácido 8 -({[(2 - Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) - carbamoil] -metil} - amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico
554	2 -(2 - Ciclohexilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

555	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil - benzil) -acetamida
556	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - propil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

557	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - isobutil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
559	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - propionil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

560	2 -(2 - Ciclopropanocarbonil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
563	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propil) - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino] -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

564	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 - metil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 - ilamino) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida
565	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il - etil) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

566	2 -(2 - Ciclopropilmetil - 1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 - trifluorometil - piridin -2 -ilmetil) -acetamida
567	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetra - hidro -isoquinolin - 8 -iloxi) -N -(2 - trifluorometil - benzil) -acetamida

Exemplo 546

8-([(2-Dimetilamino-etil) - (2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil)-amino)-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico dimetilamida

a) 8-(N-(2-((2-(dimetilamino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil)-2,2,2-trifluoroacetamido)-N,N-dimetil-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxamida

[00427] A uma solução de N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida dicloridrato de **Precursor X1** (20 mg, 0,035 mmol) em 0,5 ml DCM são adicionados cloreto de dimetilcarbamoil (6 mg, 0,0564 mmol) e TEA (5,7 mg, 0,0564 mmol) e a solução de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. A mistura é vazada em solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada até à secura o que proporciona quantitativamente o composto do sub-título na forma de um sólido de cor amarela o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,77 \text{ min.}; [M+H]^+ = 602,4$

[00428] b) 8-(N-(2-((2-(dimetilamino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamido) -N,N-dimetil-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxamida

proveniente da etapa a) é submetido às condições da preparação do **Exemplo 185** etapa b) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 506,3$

Exemplo 547

8-([(2-Dimetilamino-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil)-amino) -3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-ácido carboxílico metilamida

a) 8-(N-(2-((2-(Dimetilamino) etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamido) -N-metil-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxamida

[00429] A uma solução de cloridrato de metilamina (3,81 mg, 0,0564 mmol) em 0,5 ml MeCN sob a RT são adicionados Na_2CO_3 (10,4 mg, 0,123 mmol) e 4-nitrofenil cloroformato (9,24 mg, 0,0459 mmol). A mistura é submetido a agitação sob a RT durante a noite. Então são adicionados cloridrato de metilamina (3,81 mg, 0,0564 mmol, 1,6 eq) e Na_2CO_3 (10,4 mg, 0,123 mmol, 3,5 eq) e a mistura é submetida a agitação sob a RT durante 4 h. Então N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il)-acetamida dicloridrato de **Precursor X1** (20 mg, 0,035 mmol) em 0,5 ml MeCN e TEA (0,00737 ml, 0,0529 mmol, 1,5 eq) são adicionados gota a gota e a mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 4 h. Água é então added e a fase aquosa resultante é extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são submetidas a secagem sobre $MgSO_4$,

filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O composto do subtítulo bruto é usado sem qualquer outra purificação.

LC-B: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 588,2$

[00430] b) 8-(N-(2-((2-(dimetilamino)etil) (2-(trifluorometil) benzil) amino) -2-oxoetil) -2,2,2-trifluoroacetamido) -N-metil-3,4-diidroisoquinolina-2(1H) -carboxamida proveniente da etapa a) é submetido às condições da preparação do **Exemplo 185** etapa b) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 492,3$

[00431] Os **Exemplos 561-562** listados na **Tabela 28** são preparados pela aplicação do método descrito para o exemplo **547 Precursor X6** e a correspondente amina, respectivamente.

Tabela 28: Exemplos 561-562

Exemplo N°.	Nome do Exemplo

561	N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 - [2 -(pirrolidina -1 -carbonil) -1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida
562	amida de ácido 8 -({[(2 - Dimetilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1 <i>H</i> -isoquinolina -2 - carboxílico

Exemplo 558

N-(2-Dimetilamino-etil) -2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-ilamino]-N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

[00432] A uma solução de dicloridrato de N-{[(2-Dimetilamino-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida **Precursor X6** em (75 mg, 0,132 mmol) em 5 ml tolueno é adicionada TEA (53,5 mg, 0,529 mmol) e a solução resultante é submetida a agitação 10 min.

sob a RT, então 2,2,2-trifluoroetil trifluorometano sulfonato (60,4 mg, 0,265 mmol) é adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite, então TEA (53,5 mg, 0,529 mmol) e 2,2,2-trifluoroetil trifluorometano sulfonato (60,4 mg, 0,265 mmol) e a mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 72 h. Água é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída com DCM. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução aquosa saturada de NaHCO₃, submetidas a secagem MgSO₄, filtradas e concentradas. O bruto é dissolvido em 5 ml de MeOH e K₂CO₃ (108 mg, 0,78 mmol) e água são adicionados e a mistura resultante é submetida a agitação sob 65°C durante a noite. A mistura é então diluída com uma pequena quantidade de água, então é adicionado DCM e as fases são separadas. As camadas orgânicas combinadas são submetidas a secagem sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar o composto do título na forma de um sólido cor de laranja.

LC-A: $t_R = 0,78 \text{ min.}; [M+H]^+ = 517,2,$

Precursor X1

N-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-il) -acetamida dicloridrato de

a) Éster terc butílico de ácido 8-[[[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil]-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00433] A uma solução éster terc butílico de ácido 8-([benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-

metil}-amino) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico
Exemplo 181 (723 mg, 1,22 mmol) em 15 ml DCM é adicionado TEA (1,34 g, 13,4 mmol) e a solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 5 min. Então, TFAA (1,18 g, 5,66 mmol) é adicionado lentamente gota a gota e a solução de cor castanha é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A solução é lavada duas vezes com água, então com solução salina,. O solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo bruto purificado por meio de filtração rápida em chumaço de sílica-gel (Eluente : EtOAc 100% então EtOAc / MeOH / amônia 8:2:0,2) para proporcionar 508 mg (74%) do composto do sub-título na forma de uma espuma de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 563,1$

[00434] b) A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-[[benzil-(2-dimetilamino-etil) - carbamoil]-metil}-(2,2,2-trifluoro-acetil) -amino]-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico (592 mg, 1,05 mmol) em 8 ml dioxano adicionam-se 3,7 ml de solução 4N de HCl em dioxano (14,8 mmol). A solução resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida. O resíduo é recolhido coevaporado duas vezes com DCM. Por último o resíduo sólido é submetido a secagem sob HV. Isto resulta em quantitativamente 572 mg do composto do título na forma de de uma espuma de cor amarelo claro muito higroscópica que se transforma em um óleo quando em repouso.

LC-B: $t_R = 0,45$ min.; $[M+H]^+ = 463,0$

[00435] Os Precursors X2-X4 / X6-X8 listados na **Tabela 29** são preparados pela aplicação do

método descrito para o **Precursor X1** utilizando-se o correspondente **Precursor Y2-Y4 / Y6-Y8**, respectivamente.

Tabela 29: Precursores X2-X4 / X6-X8

Precursor	Nome do precursor
X2	dicloridrato de N -{[(2 - Cloro -benzil) - (2 - dimetilamino - etil) - carbamoil] - metil} -N - (4,4 -dimetil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) -2,2,2 - trifluoro - acetamida
X3	dicloridrato de N -{[(2 - Dimetilamino - etil) - (2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -N - (4,4 -dimetil -1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) -2,2,2 - trifluoro - acetamida

x4	dicloridrato de N -(4,4 - Dimetil - 1,2,3,4 -tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) -2,2,2 - trifluoro -N - {[(1 -metil - piperidin -4 - il) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} - acetamida
x6	dicloridrato de N -{[(2 - Dimetilamino - etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -2,2,2 -trifluoro -N -(1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) - acetamida
x7	dicloridrato de 2,2,2 - Trifluoro -N - {[(2 - pirrolidin -1 -il -etil) - (2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -N - (1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) - acetamida

x8	dicloridrato de N -{[(2 - Dimetilamino - etil) -((3 - trifluorometil -piridin -2il) -metil) - carbamoil] - metil} -2,2,2 -trifluoro -N -(1,2,3,4 - tetra -hidro - isoquinolin -8 -il) - acetamida

[00436] Os Precursores Y2-Y4 / Y6-Y8 listados na **Tabela 30** são preparados pela aplicação do método descritos para o exemplo **181** utilizando-se **Precursor V1** ou **Precursor V4** e a correspondente **Amina**, respectivamente.

Tabela 30: Precursores Y2-Y4 / Y6-Y8

Precursor	Nome do precursor

Y2	éster terc butílico de ácido 8 -({[(2 -Cloro - benzil) -(2 - dimetilamino - etil) - carbamoil] - metil} -amino) -4,4 -dimetil -3,4 -diidro - 1<i>H</i> - isoquinolina - 2 -carboxílico
Y3	éster terc butílico de ácido 8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -amino) -4,4 -dimetil -3,4 -diidro - 1<i>H</i> - isoquinolina - 2 -carboxílico

Y4	éster terc butílico de ácido 4,4 - Dimetil -8 - ([(1 -metil - piperidin -4 - il) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -amino) -3,4 -diidro - 1H - isoquinolina - 2 -carboxílico
Y6	éster terc butílico de ácido 8 -([(2 -Dimetilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -amino) -3,4 -diidro - 1H - isoquinolina - 2 -carboxílico

Y7	éster terc butílico de ácido 8 - ({(2 - Pirrolidin -1 -il -etil) - (2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metil} -amino) -3,4 -diidro - 1H - isoquinolina - 2 -carboxílico
Y8	éster terc butílico de ácido 8 -{(2 -Dimetilamino -etil) -(3 - trifluorometil -piridin -2 - il) -metil] - carbamoil] - metil} -amino) -3,4 -diidro - 1H - isoquinolina - 2 -carboxílico

Precursor V4

[00437] Éster terc butílico de ácido 8-(carboximetil-amino) -4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico LC-A: $t_R = 0,81$ min.; $[M+H]^+ = 335,3$; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,64 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,9$ Hz, 1 H), 5,22-6,12 (bs, 1 H), 4,55 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,40 (bs, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,26 (s, 6 H) é preparado de acordo com o Método descrito para a síntese do **Precursor V1** começando a partir do **Precursor W10**,

Precursor W10

Éster terc butílico de ácido 8-(Etoxicarbonilmetil-amino) -4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00438] A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-amino-4,4-dimetil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (400 mg, 1,45 mmol) em 5 ml MeCN é adicionada DIPEA (187 mg, 1,45 mmol) e a mistura é submetida a agitação sob a RT durante 15 min. Então, etilbromo acetato (242 mg, 1,45 mmol) é adicionado e a solução resultante é submetida a agitação sob 60°C durante 2 h então sob a RT durante a noite. A mistura é então vazada em água, a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, então com solução salina. Ela é submetida a secagem $MgSO_4$, filtrada e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de filtração rápida em um chumaço de sílica-gel (Eluente: EtOAc / heptano 1:4) para proporcionar

385 mg (73%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,96$ min.; $[M+H]^+ = 363,3$; ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 6,93 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 6,51 (dd, $J_1 = 8,2$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1 H), 4,54 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,40 (s, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,26 (s, 6 H)

Exemplo 201

N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida

[00439] A uma solução de dicloridrato de N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida **Precursor X5** (50 mg, 0,114 mmol) e formaldeído (8,5 mg, 0,284 mmol) em 0,25 ml água e 0,5 ml MeOH é adicionado NaBH₃CN (17,8 mg, 0,284 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 382,1$

[00440] Os **Exemplos 202-203 / 205** listados na **Tabela 31** são preparados por meio da aplicação de um dos métodos descritos para o exemplo **201** utilizando-se **Precursor X5** e o correspondente aldeído, respectivamente.

Tabela 31: Exemplos 202-203 / 205

Exemplo N°.	Nome do Exemplo
202	éster etílico de ácido 8 - {[Benzil -(2 - dimetilamino -etil) - carbamoil] - metoxi} -3,4 -diidro -1H - isoquinolina -2 - carboxílico
203	N -Benzil -N -(2 - dimetilamino -etil) -2 - (2 -isobutil -1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida
205	2 -(2 - Benzoyl - 1,2,3,4 - tetra -hidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -benzil - N -(2 - dimetilamino -etil) - acetamida

Exemplo 204

Éster metílico de ácido 8-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metoxi}-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00441] A uma solução de dicloridrato de N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida **Precursor X5** (50 mg, 0,114 mmol) em 1 ml DCM são adicionados TEA (46 mg, 0,454 mmol) e metilcloroformate (10,7 mg, 0,114 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,63 \text{ min.}; [M+H]^+ = 426,4$

Exemplo 206

N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(2-propionil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida

[00442] A uma solução de dicloridrato de N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil)-2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi)-acetamida **Precursor X5** (50 mg, 0,114 mmol) em 1 ml DCM são adicionados TEA (46 mg, 0,454 mmol) e cloreto de propionil (11,6 mg, 0,114 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase

aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-B: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 424,3$

[00443] Exemplo 207 2-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi) -N-benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -acetamida LC-B: $t_R = 0,67$ min.; $[M+H]^+ = 472,3$ é preparado de acordo com o Método descrito para a preparação do **Exemplo 206** utilizando-se cloreto de benzoil em vez de cloreto de propionil.

Precursor X5

Dicloridrato de N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-8-iloxi) -acetamida

[00444] A uma solução de éster terc butílico de 8-{[benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metoxi}-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor Y5** (509 mg, 1,09 mmol) em 8 ml dioxano é adicionada 3,82 ml (15,3 mmol) solução 4N de HCl em dioxano. A solução décor amarelada resultante é submetida a agitação sob a RT durante 2 h. Os voláteis são removidos sob pressão reduzida, o resíduo é recolhido em DCM e o solvente é removido sob pressão reduzida. Este último procedimento é repetido três vezes. Isto resulta em 480 mg (100%) do composto do título na forma de um sólido de cor amarelo claro.

LC-B: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 368,1$

[00445] Os Precusores X9 / X12-X14 listados na Tabela 32 são preparados pela aplicação do método descrito para o Precursor X5 utilizando-se os correspondentes Precusores Y9 / Y12-Y14, respectivamente.

Tabela 32: Precusores X9 / X12-X14

Precursor	Nome do precursor
X9	dicloridrato de N -(2 -(dimetilamino) etil) -2 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -8 -il) oxi) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamida
X12	dicloridrato de rac -N -(2 -(dimetilamino) etil) -2 -(1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -8 -il) oxi) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) propanamida

X13	dicloridrato de N -(2 - (dimetilamino) etil) -1 - ((1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -8 -il) oxi) -N -(2 - (trifluorometil) benzil) ciclobutane -1 - carboxamida
X14	dicloridrato de (E) -N -(2 - (dimetilamino) etil) -3 - (1,2,3,4 -tetra - hidroisoquinolin -8 -il) -N -(2 - (trifluorometil) benzil) acrilamida

Precursor Y5

Ester terc butílico de ácido 8-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metoxi}-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00446] A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-carboximetoxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor V11** (400 mg, 1,3 mmol), N-benzil-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina **Amina 7** (232 mg, 1,3 mmol) e HATU (594 mmol, 1,56 mmol) em 8 ml DCM é adicionado DIPEA (421 mg, 3,25 mmol). A suspensão de cor amarela resultante é submetida a agitação sob a temperatura ambiente durante 2 h. Então solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída

duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, e submetida a secagem MgSO_4 , filtrada, então evaporada sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: DCM / MeOH a partir de 100:0 até 80:20) proporciona 509 mg (84%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,73 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,1$

[00447] Os **Precursores Y9 / Y12-Y14** listados na **Tabela 33** são preparados pela aplicação do método descrito para o **Precursor Y5** utilizando-se o correspondente **Precursors V11-V14** respectivamente.

Tabela 33: Precursores Y9 / Y12-Y14

Precursor	Nome do precursor
Y9	éster terc butílico de ácido 8 -{[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - metoxi} -3,4 - diidro -1H - isoquinolina - 2 -carboxílico

Y12	éster terc butílico de ácido rac -8 - {1 -[(2 - Dimetilamino - etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - etoxi} -3,4 - diidro -1<i>H</i> - isoquinolina - 2 -carboxílico
Y13	éster terc butílico de ácido 8 -{1 - [(2 - Dimetilamino - etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - ciclobutoxi} - 3,4 -diidro - 1<i>H</i> - isoquinolina - 2 - carboxílico

Y14	éster terc butílico de ácido 8 -{(E) -2 -[(2 - Dimetilamino - etil) -(2 - trifluorometil -benzil) - carbamoil] - vinil} -3,4 - diidro -1H - isoquinolina - 2 -ácido carboxílico

Precursor V11

Éster terc butílico de ácido 8-carboximetoxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico

[00448] A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-etoxicarbonilmetoxi-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor W11** (1,39 g, 3,85 mmol) em 50 ml THF é adicionada solução 1M de LiOH em água (20,8 ml, 20,8 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 2,5 h. Então solução aquosa 2M de HCl é adicionada até atingir pH=4 e a fase ácida aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, então submetida a secagem MgSO₄ e filtrada. Evaporação do solvente sob pressão reduzida e secagem sob HV proporciona 1,21 g (100%) do composto do título na forma de um sólido de cor amarela o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,82$ min.; $[M+H]^+ = 308,1$; ^1H -NMR
 (CDCl₃) δ : 7,37-7,51 (bs, 1 H), 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H),
 6,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,67
 (m, 4 H), 3,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 2,83 (t, $J = 5,6$ Hz, 2
 H), 1,51 (s, 9 H)

[00449] Os Precusores **V12-V13** listados na
Tabela 34 são preparados pela aplicação do método descrito
 para o Precursor **V11** utilizando-se o correspondente
 Precursors **W12-W13**, respectivamente.

Tabela 34: Precursors V12-V13

Precursor	Nome do precursor
V12	éster terc butílico de ácido rac-8-(1- Carboxi-etoxi) -3,4- diidro-1 <i>H</i> - isoquinolina-2- carboxílico
V13	éster terc butílico de ácido 8-(1- Carboxi-ciclobutoxi) -3,4-diidro-1 <i>H</i> - isoquinolina-2- carboxílico

Precursor W11

Éster terc butílico de ácido 8-
 etoxicarbonilmetoxi-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-
 carboxílico

[00450] A uma solução de éster terc butílico de ácido 8-hidróxi-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico [Bioorg. & Med. Chem. Letters **2006**, 16(13), 3415 - 3418] (300 mg, 1,2 mmol) em 5 ml acetona são adicionados K₂CO₃ (249 mg, 1,8 mmol) e etilbromoacetato (201 mg, 1,2 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 70°C durante 2 h. Depois de resfriamento, ela é vazada em água. A fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, então submetida a secagem MgSO₄ e filtrada. Evaporação do solvente sob pressão reduzida e secagem sob HV proporciona quantitativamente o composto do título na forma de um óleo de cor amarela o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,98$ min.; $[M+H]^+ = 336,1$; $^1\text{H-NMR } \delta$: 7,13 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,28 (m, 2 H), 3,66 (t, $J = 5,7$ Hz, 2 H), 2,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 4 H)

[00451] Os Precursores W12-W13 listados na **Tabela 35** são preparados pela aplicação do método descrito para o **Precursor W11** utilizando-se o correspondente material de partida, respectivamente.

Tabela 35: Precursores W12-W13

Precursor	Nome do precursor

W12	éster terc butílico de ácido rac-8-(1-Etoxicarbonil-etoxi) -3,4-diidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2-carboxílico
W13	éster terc butílico de ácido 8-(1-Etoxicarbonil-ciclobutoxi) -3,4-diidro-1 <i>H</i> -isoquinolina-2- carboxílico

Precursor V14

Éster terc butílico de ácido 8-((E) -2-Carboxi-vinil) -3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico

[00452] É preparado de acordo com o método descrito para a síntese do **Precursor E1** utilizando-se éster terc butílico de ácido 8-formil-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-ácido carboxílico em vez de éster terc butílico de de ácido 5-formil-3,4-diidro-1*H*-isoquinolina-2-carboxílico.

LC-A: $t_R = 0,85 \text{ min.}; [M-tBu+MeCN]^+ = 289,2$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (d, $J = 15,7 \text{ Hz}$, 1 H), 7,49 (m, 1 H), 7,23 (m, 2 H), 6,40 (d, $J = 15,7 \text{ Hz}$, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,68 (t, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 2 H), 2,90 (t, $J = 5,8 \text{ Hz}$, 2 H), 1,53 (m, 9 H)

Exemplo 208

N-Benzil-N-(2-dimetilamino-etil) -2-(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-4-ilamino) -acetamida

a) N- {[Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-4-il) -acetamida

[00453] A uma solução de N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-N-(2,3-diidro-1*H*-isoindol-4-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida dicloridrato de **Precursor Z1** (50 mg, 0,0853 mmol) e formaldeído (2,6 mg, 0,0853 mmol) em 1 ml MeOH e 0,25 ml água é adicionada NaBH₃CN (13,4 mg, 0,213 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob a RT por 1 h. -solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica é evaporada sob pressão reduzida para proporcionar 29 mg (73%) do composto do subtítulo bruto na forma de um óleo de cor amarela.

[00454] b) A uma solução de N-{[benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-2,2,2-trifluoro-N-(2-metil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-4-il)-acetamida (24,6 mg, 0,0531 mmol) em 1 ml de MeOH e 0,5 ml de água é adicionado K₂CO₃ (44 mg, 0,319 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 65°C durante 2 h, então sob a RT durante a noite. Depois de resfriamento, solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica é evaporada sob pressão reduzida e o resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,43 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 367,1$

Exemplo 209

[00455] **N-Benzil-2-(2-ciclopropilmetil-2,3-diidro-1*H*-isoindol-4-ilamino)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida** LC-B: $t_R = 0,47 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 407,1$ é preparado de acordo com o Método descrito para a preparação do

Exemplo 208 utilizando-se o **Precursor Z1** e ciclopropano carboxaldeído na forma de material de partidas.

Precursor Z1

Dicloridrato de N-{[Benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil}-N-(2,3-diidro-1H-isoindol-4-il) -2,2,2-trifluoro-acetamida

a) Éster terc butílico de ácido 4-([Benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-1,3-diidro-isoindole-2-carboxílico

[00456] A uma solução de éster terc butílico de ácido 4-([benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-amino)-1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico **Precursor AA1** (270 mg, 0,495 mmol) em 5 ml DCM é adicionado TEA (200 mg, 1,98 mmol) e a mistura resultante é submetido a agitação durante 5 min. sob a RT então TFSA (208 mg, 0,99 mmol) é adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A fase orgânica é lavada com água e solução salina,. A fase orgânica é submetida a secagem MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para se proporcionar 214 mg (79%) do composto do subtítulo na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,75 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,0$

[00457] b) A uma solução de éster terc butílico de 4-([benzil-(2-dimetilamino-etil)-carbamoil]-metil)-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico (210 mg, 0,383 mmol) em 5 ml dioxano é adicionada 1,34 ml de solução 4N de HCl em dioxano. A suspensão de cor castanha resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. O solvente é co-evaporado duas

vezes com EtOAc. Depois de secagem sob HV, isto resulta em 228 mg (114%) do composto do título que ainda contém algum dioxano. Ele é utilizado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,48 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 448,9$

Precursor AA1

Éster terc butílico de ácido 4-([Benzil-(2-dimetilamino-etil) -carbamoil]-metil)-amino) -1,3-diidro-isoindole-2-carboxílico

[00458] A uma solução de éster terc butílico de ácido 4-(carboximetil-amino) -1,3-diidro-isoindole-2- carboxílico **Precursor AB1** (300 mg, 1,03 mmol) e *N*-benzil-*N',N'*-dimetiletano-1,2-diamina **Amina 7** (183 mg, 1,03 mmol) e HATU (468 mg, 1,03 mmol) em 5 ml DCM é adicionado DIPEA (332 mg, 2,57 mmol). A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. Solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é evaporada sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: EtOAc / MeOH 100:0 até 80:20) proporciona 339 mg (73%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-B: $t_R = 0,73 \text{ min.}$; $[M+H]^+ = 453,1$

Precursor AB1

Éster terc butílico de ácido 4-(carboximetil-amino) -1,3-diidro-isoindole-2-carboxílico

[00459] A uma solução de éster terc butílico de ácido 4-(etoxicarbonilmetil-amino) -1,3-diidro-isoindole-2-carboxílico **Precursor AC1** (1,09 g, 3,06 mmol) em 50 ml de THF é adicionada 18,4 ml (18,4 mmol) 1N solução aquosa de LiOH e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante a noite. A mistura é acidulada para pH=4 com solução aquosa 2N de HCl e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com água e solução salina, submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e evaporada para proporcionar 833 mg (93%) do composto do título na forma de um sólido de cor púrpura o qual é usado dessa forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,77$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 293,0$; $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 7,06 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,56 (t, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,30 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,3$ Hz, 1 H), 4,52 (d, $J = 10,5$ Hz, 2 H), 4,42 (d, $J = 11,4$ Hz, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 1,47 (d, $J = 5,4$ Hz, 9 H)

Precursor AC1

Éster terc butílico de de ácido 4-(Etoxicarbonilmetil-amino) -1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico

a) *Éster terc butílico de ácido 4-Amino-1,3-diidro-isoindole-2-carboxílico*

[00460] A uma solução de 4-amino-isoindolina [J. Pharm. Sci. **1964**, 53, 981] (500 mg, 3,73 mmol) em 10 ml dioxano é adicionada a solução aquosa 1N de NaOH (3,73 ml, 3,73 mmol) e di-terc-butyl-di-carbonato (813 mg, 3,73 mmol) e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A mistura de reação é

vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de NaHCO₃, solução salina, então submetida a secagem MgSO₄. Ela é então filtrada e o solvente é removido sob pressão reduzida. Depois de secagem sob HV, são obtidos os 769 mg (88%) a partir de composto do subtítulo. Ela é usada-dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,69 \text{ min.}; [M\text{-}terc\text{-}Bu+MeCN]^+ = 220,1$

[00461] b) A uma solução de éster terc butílico de ácido 4-amino-1,3-diidro-isoindole-2-carboxílico (769 mg, 3,02 mmol) em 10 ml MeCN são adicionados DIPEA (585 mg, 4,53 mmol) e etil bromoacetato (504 mg, 3,02 mmol). A mistura resultante é submetida a agitação sob 60°C durante 17 h. Depois de resfriamento a mistura é vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com água e solução salina. Ela é submetida a secagem MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Isto resulta quantitativamente no composto do título na forma de um óleo de cor castanho, o qual é usado dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: $t_R = 0,94 \text{ min.}; [M+MeCN]^+ = 321,1$

Exemplo 568

3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilmetil) -1-(2-dimetilamino-etil) -1-(2-trifluorometil-benzil) -uréia

[00462] Uma solução de 1-(2-dimetilamino-etil) -3-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilmetil) -1-(2-trifluorometil-benzil)-uréia **Precursor AD1** (89 mg, 0,18 mmol) e ciclopropano carboxaldeído (12,6 mg, 0,18 mmol) em MeOH 1 ml e água 0,5 ml é submetida a agitação sob a RT durante 5 min. Então NaBH₃CN (28,3 mg, 0,45 mmol) é adicionado e a mistura resultante é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. ela é então vazada em-solução aquosa saturada de NaHCO₃ e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem em MgSO₄, filtrada e evaporada. O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método E) para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 486,3$

Precursor AE1

1-(2-Dimetilamino-etil) -3-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilmetil) -1-(2-trifluorometil-benzil) -uréia

[00463] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-[3-(2-dimetilamino-etil)-3-(2-trifluorometil-benzil)-ureidometil]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico **Precursor AF1** (170 mg, 0,197 mmol) em 5 ml DCM é adicionado 0,5 ml de TFA. A solução de cor amarelada é submetida a agitação durante a noite sob a temperatura ambiente. A mistura de reação é então vazada em água. A fase aquosa resultante é então basificada (pH=8-9) com solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extraída duas vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução salina, submetidas a secagem MgSO₄,

filtradas e concentradas. Isto resulta quantitativamente em o composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 435,2$

Precursor AF1

Éster terc butílico de ácido 5-[3-(2-dimetilamino-etil) -3-(2-trifluorometil-benzil) - ureidometil]-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2- carboxílico

[00464] A uma solução de éster terc butílico de ácido 5-aminometil-3,4-diidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico [CAS # 1196156-49-6] (150 mg, 0,549 mmol) em 0,5 ml água resfriada para 0°C é adicionado CDI (125 mg, 0,768 mmol). Deixa-se a suspensão resultante aquecer para a RT durante 1 h, então

N,N-Dimetil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina **Amina 45** (189 mg, 0,768 mmol) é adicionado e a reação é submetida a agitação durante a noite sob a RT. A mistura é então diluída em DCM e as camadas são separadas. A fase aquosa é extraída duas vezes com DCM. A fase orgânica combinada é lavada com água e solução salina, então submetida a secagem em $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: Hept. / EtOAc 95:5 até 60:40) proporciona 128 mg (44%) do composto do título na forma de um óleo de cor amarela.

LC-A: $t_R = 0,80$ min.; $[M+H]^+ = 535,6$

Exemplo 569

**3-(2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-
isoquinolin-8-ilmetil) -1-(2-dimetilamino-etil) -1-(2-
trifluorometil-benzil) -uréia**

a) 2-Ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-
isoquinolina-8-carbonitrila

[00465] A uma solução de 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolina-8-carbonitrile cloridrato de (500 mg, 2,57 mmol) em 8 ml DCM é adicionado sob a RT, ciclopropano carboxaldeído (180 mg, 2,57 mmol) e DIPEA (398 mg, 3,08 mmol). A solução é submetido a agitação durante 10 min., então NaBH(OAc)₃ (1089 mg, 5,14 mmol) é adicionado. A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 2 h, ele é então vazada em água e a fase aquosa resultante é extraída duas vezes com DCM. Evaporação do solvente *in vacuo* proporciona 540 mg (99%) do composto do sub-título na forma de um óleo de cor amarela que é usado-dessa mesma forma na etapa seguinte.

LC-B: tR = 0,49 min.; [M+H]⁺ = 213,4

b) (2-(Ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-
hidroisoquinolin-8-il) metanamina

[00466] A uma solução de CoCl₂ (258 mg, 1,98 mmol) em 10 ml MeOH é adicionada gota a gota sob a RT uma solução de 2-ciclopropilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina-8-carbonitrila (540 mg, 1,65 mmol) em 5 ml MeOH. A solução de cor púrpura resultante é submetida a agitação durante 10 min., então resfriada sob 0°C com um banho de gelo. NaBH₄ (313 mg, 8,27 mmol) é então adicionado lentamente por partes e a suspensão de cor preta resultante é submetida a agitação durante 1 h sob 0°C,

então sob a RT durante a noite. A solução é resfriada novamente para 0°C e outros 100 mg de CoCl₂ e 100 mg de NaBH₄ são adicionados novamente e continua-se com a agitação durante 6 h sob a temperatura ambiente. À suspensão de cor preta é adicionada solução aquosa saturada de NH₄Cl e esta mistura bifásica é submetida a agitação durante 30 min sob a RT. Ela é então basificada para pH=12 por meio de adição de 25% solução de NH₄OH em água. A fase aquosa resultante é extraída três vezes com DCM e as fases orgânicas combinadas são lavadas com NaCl, então submetidas a secagem em MgSO₄, filtradas e evaporadas. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: DCM / MeOH a partir de 100:0 até 80:20) proporciona 75 mg (21%) do composto do subtítulo na forma de um óleo de cor castanha.

LC-A: t_R = 0,27 min.; [M+H]⁺ = 217,3

[00467] O composto do título é obtido a partir de (2-(ciclopropilmetil) -1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-8-il) metanamina (75 mg, 0,239 mmol) e **Amina 45** utilizando-se o método descrito para a síntese do **Precursor AF1** para se proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor castanha.

LC-A: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 489,5

Exemplo 573:

N-(2-Dimetilamino-etil) -2-(2-propil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino) -N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida

a) -[(2-Dimetilamino-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil éster acetóxi de ácido acético

[00468] Uma solução de diacetoxi cloreto de acetil recém destilado (McCaully, R. J. Patente U.S. 3.896.170, 1975) (1,42 g, 6,81 mmol) em 5 ml de DCM é adicionada gota a gota a uma suspensão de N,N-dimetil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina (1,29 g, 5,24 mmol) e KHCO_3 (2,622 g, 26,2 mmol) em 5 ml DCM at -10°C durante 15 min. A mistura de reação é submetida a agitação sob a RT durante 1 h. 20 ml água são adicionados. As camadas são separadas. A camara aquosa é extraída duas vezes com 20 ml DCM. A fase orgânica combinada é lavada com 25 ml de-solução aquosa saturada de NaHCO_3 e 25 ml de solução salina, então submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e evaporada sob pressão reduzida para fornecer 2,05 g de composto do sub-título na forma de um óleo leve de cor amarelo; LC-A: $R_t = 0,63$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 405,10$

[00469] b) Uma solução de -[(2-dimetilamino-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -carbamoil]-metil éster acetoxi de ácido acético (552 mg, 1,23 mmol), ácido acético (3,8 mg, 0,06 mmol) e 2-propil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamina (140 mg, 0,737 mmol) em 10 ml MeOH é submetida a agitação sob 40°C durante 18 h. Deixa-se a mistura de reação ser resfriada para a temperatura ambiente e ser tratada com NaBH_3CN (77,2 mg, 1,23 mmol), submetida a agitação durante 1,5 h, e tratada novamente com NaBH_3CN (38,6 mg, 0,62 mmol) durante 18 h. A mistura de reação é finalizada com 3 ml de água e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre 20 ml de solução aquosa 1 N de NaOH e 20 ml de DCM. As camadas são separadas. A camada aquosa é extraída duas vezes com 20 ml de DCM. A camada orgânica combinada é lavada com 25 ml de solução salina, então submetida a secagem MgSO_4 , O resíduo bruto é purificado por meio de HPLC de preparação (Método D) para proporcionar 0,221 g do composto do título na forma

de um sólido de cor amarela. LC-C: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 477,12$

Exemplo 574:

[00470] **N-(2-Dimetilamino-etil) -2-[2-(3-fluoro-propil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamino]-N-(2-trifluorometil-benzil) -acetamida**, LC-C: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 496,10$ é preparado de acordo com o método descrito para o exemplo **573** a partir de 2-(3-fluoro-propil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamina

[00471] **2-Propil-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamina** é obtido de acordo com a **reação B3 Etapa a)** descreva anteriormente utilizando-se 5-aminoisoquinolina e 1-iodopropano para preparar o intermediário iodeto de 5-amino-2-propil-isoquinolin-2-io que é reduzido de acordo com a **reação B3 Etapa b)** para proporcionar o composto do título na forma de um reddish oil. LC-A: $t_R = 0,34$ min.; $[M+H]^+ = 191,27$

[00472] **2-(3-Fluoro-propil) -1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-5-ilamina** é obtido de acordo com a **reação B3 Etapa a)** descrita anteriormente utilizando-se 5-aminoisoquinolina e 1-fluoro-3-iodopropano para preparar o intermediário iodeto de 5-amino-2-(3-fluoropropil) -isoquinolin-2-io que é reduzido de acordo com a **reação B3 Etapa b)** para proporcionar o composto do título na forma de um óleo de cor amarelada. LC-A: $t_R = 0,28$ min.; $[M+H]^+ = 209,19$

Blocos de construção de aminas

[00473] As Aminas 1-162 são ou encontradas disponíveis comercialmente ou são preparadas seguindo-se um dos métodos descritos adiante:

Amina 22**Método A**

N'-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

[00474] A uma solução de 3-cloro-2-formilpiridina (1,5 g, 10,6 mmol) em 25 ml de DCM são adicionados 2-dimetilamino-etilamina (1,27 ml, 11,7 mmol) e DIPEA (3,6 ml, 21,2 mmol). A solução resultante é tratada por partes com NaBH(OAc)₃ (3,37 g, 15,9 mmol) e deixada sob agitação durante 18 h sob a RT. A mistura de reação é diluída com 10 ml de DCM e lavada com 25 ml de solução aquosa saturada de NaHCO₃. A fase aquosa é extraída duas vezes com 20 ml de DCM. A fase orgânica combinada é lavada com 70 ml de solução salina, submetida a secagem em MgSO₄, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Isto resulta em o composto do título (1,6g, 71%) na forma de um líquido incolor. LC-A: $t_R = 0,20$ min.; $[M+H]^+ = 214,17$

Amina 50**Método B**

N,N-Dimetil-N'-[2-(3-trifluorometil-fenil) -etil]-etano-1,2-diamina

[00475] A uma solução de brometo de 3-(trifluorometil) fenetil (1,34 ml, 7,9 mmol) em 20 ml EtOH é adicionad NaI (3,58 g, 23,9 mmol). A suspensão é submetida a refluxo durante 1 h. A mistura é resfriada para RT, então uma solução de 2-dimetilamino-etilamina (4,32 ml, 39,5 mmol) em 15 ml EtOH é adicionada gota a gota. A mistura é submetida a agitação sob a RT durante 2

h, então submetida a refluxo durante a noite. A mistura é resfriada para a RT e o EtOH é evaporado. 50 ml de DCM são adicionados e o sólido de cor branca é filtrado. O licor mãe é lavado com 50 ml de água, então a fase aquosa é extraída duas vezes com 25 ml de DCM. A camada orgânica combinada é submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e concentrada. Cromatografia flash em sílica-gel (EtOAc / MeOH / TEA 80 : 18 : 2) proporciona 0,84 g (41%) do composto do título na forma de um óleo cor de laranja. LC-B: $t_R = 0,50$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,22$.

Amina 128

Método C

[2-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il) -2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-benzil) -amina

a) Éster etílico de ácido (2-Trifluorometil-benzilamino) -acético

[00477] A uma solução de of 2-(trifluorometil) benzaldeído (0,379 ml, 2,87 mmol) em 30 ml DCM sob a RT são adicionados cloridrato de etil éster de glicina (401 mg, 2,87 mmol), DIPEA (0,949 ml, 5,74 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (913 mg, 4,31 mmol) e a mistura é submetida a agitação sob a RT durante a noite, então sob refluxo durante 6 h. A mistura é resfriada para a RT, então lavada com 30 ml de NaHCO_3 aquoso saturado. A camada orgânica combinada é submetida a secagem em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. Cromatografia flash on sílica-gel (heptano / EtOAc 1:0 até 4:1) proporciona 0,35 g do composto do título na forma de um óleo incolor.

LC-A: $t_R = 0,56$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262,12$

b) N-(terc-Butoxicarbonil) -(2-trifluorometil-benzilamino) -acetic acid etil ester

[00477] A uma solução de éster etílico de ácido (2-trifluorometil-benzilamino) -acético (290 mg, 1,11 mmol) em 10 ml DCM sob a RT é adicionad TEA (0,232 ml, 1,67 mmol) seguido por di-terc-butil dicarbonato (242 mg, 1,11 mmol). A mistura é submetida a agitação sob a RT durante 72 h. A mistura de reação é lavada com 10 ml NaHCO₃ aquoso saturado, seguido por 10 ml de solução salina, então submetida a secagem Na₂SO₄, filtrada e evaporada para proporcionar 0,395 g do composto do título na forma de umcolourless oil.

LC-A: $t_R = 0,99 \text{ min.}; [M+H- C(CH_3)]^+ = 305,93$

[00478] c) A 2M solution of trimetilaluminum em tolueno (1,18 ml, 2,35 mmol) é adicionada sob 0°C a uma solução de cloridrato de 3,3-difluoroazetidina (244 mg, 1,88 mmol) em 5 ml DCE, então a mistura é submetida a agitação sob a RT durante 45 min. Uma solução de éster etílico de ácido N--(terc-butoxicarbonil) -(2-trifluorometil-benzilamino)-acético (340 mg, 0,941 mmol,) em 5 ml DCE é adicionada e a mistura de reação é submetida a agitação sob 85°C durante 2 h. A mistura é resfriada para 0°C e diluída com 10 ml DCM. 20 ml -solução aquosa saturada de NaHCO₃ é adicionada lentamente. A camada aquosa é extraída duas vezes com 20 ml de DCM e a camada orgânica combinada é submetida a secagem MgSO₄, filtrada e concentrada. Cromatografia flash em sílica-gel (Hept. / EtOAc 4:1 até 0:1) proporciona 0,188 g do composto do título na forma de um óleo de cor amarelada. LC-A: $t_R = 0,55 \text{ min.}; [M+H]^+ = 309,04$

Método D**[2-(3,3-Difluoro-azetidín-1-il) -etil]-(2-trifluorometil-benzil) -amina**

[00479] Uma solução de boroidreto de sódio (225 mg, 5,94 mmol) em 5 ml de THF é resfriada para 0°C, então uma solução de iodo (603 mg, 2,37 mmol) em 5 ml THF é adicionada gota a gota sob 0°C. Depois de completada a adição, uma solução de [2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-benzil)-amina (183 mg, 0,594 mmol) em 5 ml THF é adicionada lentamente à solução de BH₃ incolor e a mistura de reação é então aquecida para a RT e submetida a agitação sob a RT durante a noite, então sob 70°C em um tubo vedado durante 3 h. A mistura de reação é resfriada para 0°C e 25 ml água é adicionada. A mistura é então extraída duas vezes com 25 ml EtOAc. A camada orgânica combinada é submetida a secagem em Na₂SO₄, filtrada e concentrada.

[00480] O resíduo bruto é então dissolvido em 8 ml de MeOH em um tubo vedado, tratado com 4 M HCl em 3 ml dioxano e submetido a agitação sob 50°C durante 6 h. A mistura é então resfriada para a RT e concentrada. O resíduo é dissolvido em 25 ml de EtOAc e lavado duas vezes com 25 ml de NaHCO₃ aquoso saturado, A camada orgânica é submetida a secagem em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. Cromatografia flash on sílica-gel (Hept. / EtOAc 4:1 até 3:2) proporciona 0,161 g do composto do título na forma de um óleo de cor amarelo claro. LC-B: t_R = 0,59 min.; [M+H]⁺ = 295,06

Amina 142**Método E**

rac-1-(2-Trifluorometil-benzilamino) -propan-2-ol

[00481] A uma solução de 2-(trifluorometil) benzilamina (500 mg, 2,85 mmol) e óxido rac-propileno (0,2 ml, 2,85 mmol) em 10 ml MeCN é adicionado sob a RT de uma só vez trifluorometano sulfonato de cálcio (483 mg, 1,43 mmol). A solução de cor amarela é submetida a agitação durante 2 h sob a RT. MeCN é evaporado, então 25 ml água é adicionada e a mistura é extraída três vezes com 10 ml de EtOAc. A fase orgânica combinada é lavada com solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporada. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: DCM/(TEA 0,4% em MeOH) 99:1 até 95:5) proporciona 0,504 g do composto do título na forma de um óleo de cor amarelada. LC-A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 234,24$

Amina 152**Método F****2-Metil-4-(2-trifluorometil-benzilamino) -butan-2-ol**

a) Etil 3-((2-(trifluorometil) benzil) amino) propanoato

[00482] Uma solução de 2-trifluorobenzilamina (500 mg, 2,85 mmol) e etil acrilato (0,31 ml, 2,85 mmol) em 5 ml EtOH é submetida a agitação sob a RT durante a noite. 25 ml água é adicionada e a solução aquosa é extraída duas vezes com 20 ml de DCM. A camada orgânica combinada é lavada com 25 ml solução salina, submetida a secagem MgSO₄, filtrada e evaporadas. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: Hept. / EtOAc

1:1 até 1:4) proporciona 0,731 g de o composto do título na forma de um óleo incolor. LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 276,31$

b) Etil 3-((terc-butoxicarbonil) (2-trifluorometil) benzil) amino) propanoato

[00483] Uma solução de etil 3-((2-trifluormetil-benzil) amino) propanoato (430 mg, 1,5 mmol) em 5 ml THF é tratada com di-terc-butil dicarbonato (635 mg, 3 mmol) e submetida a agitação sob a RT durante a noite. 2-Dimetilamino-etilamin (264 mg, 3 mmol) é adicionado e continua-se com a agitação durante 15 min. sob a RT. 25 ml de solução aquosa saturada de NH_4Cl é adicionada e a solução aquosa residual é extraída duas vezes com 25 ml DCM. A camada orgânica combinada é lavada com 25 ml de solução salina, submetida a secagem em $MgSO_4$, filtrada e evaporada. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: heptano / EtOAc 19:1 até 4:1) proporciona 0,491 g do composto do título na forma de um óleo incolor. LC-A: $t_R = 1,01$ min.; $[M+H]^+ = 376,25$

c) terc-Butil (3-hidróxi-3-metilbutil) (2-trifluorometil) benzil) carbamato

[00484] Uma solução de etil 3-((terc-butoxicarbonil) (2-trifluormetil-benzil) amino) propanoato (491 mg, 1,3 mmol) em 4 ml THF é adicionada durante 20 min. sob $-78^\circ C$ sob argônio a uma solução de 1,6 M metil lítio em dietiléter (2,28 ml, 3,65 mmol). A solução de cor acastanhada resultante é submetido a agitação durante 1,5 h, então finalizada por meio de adição de 25 ml de água. A mistura é extraída duas vezes com 25 ml de EtOAc. A camada orgânica combinada é lavada com 25 ml $NaHCO_3$ aquoso

saturado, submetida a secagem em MgSO_4 , filtrada e evaporada. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: Hept. / EtOAc 19:1 até 0:1) proporciona 0,253 g do composto do título na forma de um óleo incolor. LC-A: $t_R = 0,94$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362,23$

d) 2-metil-4-((2-(trifluorometil) benzil) amino) butan-2-ol

[00485] Uma solução de terc-butil (3-hidróxi-3-metilbutil) (2-(trifluorometil) benzil) carbamato (253 mg, 0,7 mmol) em 5 ml de DCM é tratada com solução 4 N HCl em dioxano (0,332 ml, 2,1 mmol) e submetida a agitação sob a RT durante 1 h. A mistura de reação é tratada com 25 ml de NaHCO_3 aquoso saturado e extraída duas vezes com 25 ml de DCM. As camadas orgânicas são lavadas com 25 ml de NaHCO_3 aquoso saturado, submetidas a secagem em MgSO_4 , filtradas e evaporadas para proporcionarem 0,178 g do composto do título na forma de um óleo acastanhado. LC-A: $t_R = 0,56$ min.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262,31$

[00486] As aminas listados na **Tabela 36** adiante encontram-se disponíveis comercialmente ou são preparadas por meio de aplicação seja de um dos métodos mencionados anteriormente A, B, C, D, E ou F utilizando-se materiais de partida disponíveis comercialmente ou blocos de construção cuja síntese está descrita depois da Tabela 36. As aminas preparadas são caracterizadas por seus dados de LC.

Tabela 36

Amina N°.	Nome do composto

1	(2-Cloro-benzil) -etil-amina
2	2-Benzilamino-etanol
3	3-(Benzilamino) propanonitrila
4	Benzil-ciclopropilmetil-amina
5	1-Metil-3-fenilpiperazina
6	Ciclopropil-(2,3-dimetil-benzil) -amina
7	N-Benzil-N',N'-dimetiletano-1,2-diamina
8	3-Benzilamino-propionamida
9	Benzil-(3-metil-butil)-amina
10	N'-Benzil-N,N-dimetilpropano-1,3-diamina
11	N,N-Dimetil-N'-fenetil-etano-1,2-diamina
12	N,N-Dimetil-N'-(3-metil-benzil) -etano-1,2-diamina
13	N,N-Dimetil-N'-(4-metilbenzil) etano-1,2-diamina
14	N,N-Dimetil-N'-(2-metilbenzil) etano-1,2-diamina
15	[(4-Clorofenil) metil][2-(dimetilamino) etil]amina
16	N'-(3-Cloro-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

17	N'-(2-Clorobenzil) -N,N-dimetiletano-1,2-diamina
18	N'-(4-Fluoro-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
19	N'-(3-Fluoro-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
20	N'-(2-Fluoro-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
21	Éster etílico de ácido benzilamino-acético
22	N'-(3-Cloro-piridin-2-ilmetil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
23	<i>terc</i>-Butil 3-(benzilamino) pirrolidina-1-carboxilato LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 277,2$
24	N,N-Dimetil-N'-(2- <i>o</i> -tolil-etil) -etano-1,2-diamina
25	Benzil[2-(dietilamino) etil]amina
26	N'-(4-Metoxi-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
27	N'-(3-Metoxi-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
28	N'-(2-Metoxi-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina
29	Benzil-piridin-2-ilmetil-amina
30	Benzil-(2-pirrolidin-1-il-etil) -amina

31	N-Benzil-N-(1,1-dioxidotetra-hidro-tien-3-il) amina
32	Benzil-(1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-2-ilmetil) -amina
33	N'-Benzil-N-butil-N-metil-etano-1,2-diamina
34	N,N-Dimetil-N'-((E) -2-metil-3-fenil-alil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 219,5$
35	3-(2-Trifluorometil-benzilamino) -propionitrila
36	N-Benzil-2-(1-metilpirrolidin-2-il) etanamina LC-A: $t_R = 0,31$ min.; $[M+H]^+ = 219,5$
37	(2-Cloro-benzil) -(2-pirrolidin-1-il-etil) -amina
38	(2-Fluoro-benzil) -(2-pirrolidin-1-il-etil) -amina
39	2-(1-Metilpirrolidin-2-il) -N-fenetiletanamina
40	(2-Cloro-4-fluoro-benzil) -(2-pirrolidin-1-il-etil) -amina

41	(2,4-Difluoro-benzil) - (2-pirrolidin-1-il-etil) -amina
42	N-Benzil-N-[2-(4-fluorofenil) etil]amina
43	N,N-Dimetil-N'-(3-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina
44	N,N-Dimetil-N'-(4-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina
45	N,N-Dimetil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina
46	(3-Metil-butil) - (2-trifluorometil-benzil) -amina
47	N,N-Dimetil-N'-(6-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,30$ min.; $[M+H]^+ = 248,1$
48	N,N-Dimetil-N'-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,25$ min.; $[M+H]^+ = 248,1$
49	N'-(4-Fluoro-2-trifluorometil-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,42$ min.; $[M+H]^+ = 265,1$
50	N,N-Dimetil-N'-[2-(3-trifluorometil-fenil) -etil]-etano-1,2-diamina
51	N,N-Dimetil-N'-[2-(4-trifluorometil-fenil) -etil]-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+ = 261,1$

52	N,N-Dimetil-N'-[2-(2-trifluorometil-fenil) -etil]-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 261,1$
53	N,N-dimetil-N'-{1-[2-(trifluorometil) fenil]etil}etano-1,2-diamina
54	[2-(3,4-Dimetoxifenil) etil][2-(dimetilamino) etil]amina
55	(E) -N-(2-(1-Metilpirrolidin-2-il) etil) -3-fenilprop-2-en-1-amina
56	N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il) etil) -3-fenilpropan-1-amina LC-A: $t_R = 0,41$ min.; $[M+H]^+ = 247,3$
57	(E) -2-metil-N-(2-(1-metilpirrolidin-2-il) etil) -3-fenilprop-2-en-1-amina LC-A: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 259,1$
58	(Tetra-hidro-piran-4-il) -(2-trifluorometil-benzil) -amina
59	(4-Metil-thiazol-2-ilmetil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina
60	(2-Pirrolidin-1-il-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina
61	(1-Metil-piperidin-4-il) -(2-trifluorometil-benzil) -amina
62	1-Metil-N-(2-(trifluorometil) benzil) piperidin-3-amina
63	N,N-Dietil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina
64	terc-Butil 3-(benzilamino) pirrolidina-1-carboxilato
65	4-[(2-Trifluorometil-benzilamino) -metil]-3H-piridin-2-ona LC-A: $t_R = 0,49$ min; $[M+H]^+ = 283,6$
66	1-[2-(2-Trifluorometil-benzilamino) -etil]-pirrolidin-2-ona

	LC-A: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 287,2$
67	(2-Morfolin-4-il-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina
68	1-[2-(2-Trifluorometil-benzilamino) -etil]-imidazolidin-2-ona LC-A: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 288,6$
69	Etil 2-(((2-(trifluorometil) benzil) amino) metil) ciclopropano carboxilato LC-A: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 302,1$
70	1-(1-Etil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il) -N-(2-(trifluorometil) benzil) etanamina LC-A: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 298,5$
71	éster <i>terc</i> butílico de ácido [2-(4-Trifluorometil-benzilamino) -etil]-carbâmico LC-A: $t_R = 0,78$ min.; $[M+H]^+ = 319,1$
72	(2-Benziloxi-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 310,1$
73	Éster <i>terc</i> butílico de ácido metil-[2-(2-trifluorometil-benzilamino) -etil]-carbâmico LC-A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 333,2$
74	<i>terc</i> -Butil 2,2-dimetil-4-(((2-(trifluorometil) benzil) amino) metil) oxazolidine-3-carboxilato LC-A: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 389,0$
75	rac-[2-(1-Metil-pirrolidin-2-il) -etil]-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 287,17$
76	(3-Pirrolidin-1-il-propil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 287,18$

77	Éster terc butílico de ácido (2-Benzilamino-etil) -metil-carbâmico LC-A: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 265,2$
78	Éster terc butílico de ácido 4-Benzilamino-piperidina-1-carboxílico LC-A: $t_R = 0,71$ min.; $[M+H]^+ = 291,12$
79	Éster terc butílico de ácido Metil-{2-[(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amino]-etil}-carbâmico LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 334,23$
80	Éster terc butílico de ácido 4-(2-Trifluorometil-benzilamino) -piperidina-1-carboxílico LC-A: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 359,18$
81	Éster terc butílico de ácido rac- 3-[(2-Trifluorometil-benzilamino) -metil]-pirrolidina-1-carboxílico LC-A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 359,16$
82	Éster terc butílico de ácido rac-3-(2-Trifluorometil-benzilamino) -pirrolidina-1-carboxílico LC-A: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 345,23$
83	N,N-Dimetil-N'-pirimidin-4-ilmetil-etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,54$ min.; $[M+H]^+ = 181,3$
84	N,N-Dimetil-N'-(3-metil-piridin-2-ilmetil) -etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 1,19$ min.; $[M+H]^+ = 194,2$
85	N,N-Dimetil-N'-piridin-2-ilmetil-etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 180,3$
86	N,N-Dimetil-N'-(5-metil-piridin-2-ilmetil) -etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 1,13$ min.; $[M+H]^+ = 194,3$

87	N,N-Dimetil-N'-(6-metil-piridin-2-ilmetil) - etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 1,0$ min.; $[M+H]^+ = 194,2$
88	N,N-Dimetil-N'-pirimidin-2-ilmetil-etano-1,2- diamina LC-G: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 181,2$
89	N'-(5-Cloro-piridin-2-ilmetil) -N,N-dimetil- etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 1,18$ min.; $[M+H]^+ = 214,2$
90	N'-(5-Cloro-piridin-3-ilmetil) -N,N-dimetil- etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 1,08$ min.; $[M+H]^+ = 214,2$
91	N,N-Dimetil-N'-piridin-3-ilmetil-etano-1,2- diamina LC-G: $t_R = 0,63$ min.; $[M+H]^+ = 180,3$
92	N,N-Dimetil-N'-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil) - etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 183,3$
93	N,N-Dimetil-N'-thiazol-2-ilmetil-etano-1,2- diamina LC-G: $t_R = 0,73$ min.; $[M+H]^+ = 186,2$
94	N,N-Dimetil-N'-(4-metil-thiazol-2-ilmetil) - etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 200,2$
95	N'-(5-Fluoro-piridin-2-ilmetil) -N,N-dimetil- etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,90$ min.; $[M+H]^+ = 198,2$
96	N,N-Dimetil-N'-piridin-4-ilmetil-etano-1,2- diamina LC-G: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 180,3$

97	N,N-Dimetil-N'-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil) - etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,77$ min.; $[M+H]^+ = 184,3$
98	N'-(2,6-Difluoro-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 1,12$ min.; $[M+H]^+ = 215,2$
99	N'-(3-Fluoro-piridin-2-ilmetil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,83$ min.; $[M+H]^+ = 198,2$
100	N-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilmetil) -N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina LC-G: $t_R = 0,92$ min.; $[M+H]^+ = 224,2$
101	Éster terc butílico de ácido [2-(2-Trifluorometil-benzilamino) -etil]-carbâmico LC-A: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 319,08$
102	Éster terc butílico de ácido (S) -3-[(2-Trifluorometil-benzilamino) -metil]-pirrolidina-1-carboxílico LC-A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 359,27$
103	Éster terc butílico de ácido (R) -3-[(2-Trifluorometil-benzilamino) -metil]-pirrolidina-1-ácido carboxílico LC-A: $t_R = 0,70$ min.; $[M+H]^+ = 359,23$
104	(3,3-Dimetil-butil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,69$ min.; $[M+H]^+ = 260,22$
105	(3,3-Dimetil-butil) -(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 261,22$
106	(3,3-Dimetil-butil) -(3-metil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 207,27$

107	Éster terc butílico de ácido 4-[2-(2-Trifluorometil-benzilamino) -etil]-piperazina-1-carboxílico LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 388,26$
108	(2-Piperidin-1-il-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 287,31$
109	(2-Azepan-1-il-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 301,23$
110	N,N-Diisopropil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+ = 303,22$
111	N-Ciclopropil-N-metil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,42$ min.; $[M+H]^+ = 273,17$
112	N,N-Dimetil-N'-(3-trifluorometoxi-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,41$ min.; $[M+H]^+ = 263,14$
113	4-(2-Trifluorometil-benzilamino) -ciclohexanol LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 274,02$
114	1-Metoxi-3-(2-trifluorometil-benzilamino) -propan-2-ol LC-A: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 264,14$
115	(2-Trifluorometil-benzil) -(3,3,3-trifluoropropil) -amina LC-A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 272,26$
116	(2-Metoxi-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 234,2$
117	[1,4]Dioxan-2-ilmetil-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,53$ min.; $[M+H]^+ = 276,75$

118	N,N-Dimetil-N'-(2-trifluorometoxi-benzil) - etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,37$ min.; $[M+H]^+ = 263,16$
119	N,N-Dimetil-N'-(4-trifluorometoxi-benzil) - etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,42$ min.; $[M+H]^+ = 263,15$
120	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il) -etil]-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,57$ min.; $[M+H]^+ = 323,06$
121	N-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil) -N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,65$ min.; $[M+H]^+ = 315,08$
122	[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il) -etil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,48$ min.; $[M+H]^+ = 324,09$
123	N-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil) -N'-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,61$ min.; $[M+H]^+ = 317,2$
124	[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il) -etil]-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,64$ min.; $[M+H]^+ = 323,06$
125	[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il) -etil]-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,62$ min.; $[M+H]^+ = 309,07$
126	[2-(3,3-Difluoro-piperidin-1-il) -etil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 324,08$
127	[2-(3,3-Difluoro-pirrolidin-1-il) -etil]-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 310,07$
128	[2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il) -2-oxo-etil]-N-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,55$ min.; $[M+H]^+ = 309,04$
129	[2-(3,3-difluoro-azetidin-1-il) -2-oxo-etil]-N-(3-trifluorometil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 310,02$

130	[2-(3,3-Difluoro-azetidin-1-il) -etil]-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 295,06$	LC-
131	(2-Metanossulfonil-etil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,51$ min.; $[M+H]^+ = 282,09$	
132	N-[2-(2-Trifluorometil-benzilamino) -etil]-metanosulfonamida LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 297,25$	
133	N-Etil-N-metil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,40$ min.; $[M+H]^+ = 261,31$	
134	Éster terc butílico de ácido Etil-[2-(2-trifluorometil-benzilamino) -etil]-carbâmico LC-A: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 347,30$	
135	Amida de ácido 2-(2-Trifluorometil-benzilamino) -etanossulfônico LC-A: $t_R = 0,46$ min.; $[M+H]^+ = 283,22$	
136	N'-(2-Bromo-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,31$ min.; $[M+H]^+ = 259,01$	
137	Éster terc butílico de ácido [2-(2-Bromo-benzilamino) -etil]-metil-carbâmico LC-A: $t_R = 0,66$ min.; $[M+H]^+ = 343,02$	
138	N'-(3-Bromo-piridin-2-ilmetil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,21$ min.; $[M+H]^+ = 260,06$	
139	N'-(3-Bromo-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,36$ min.; $[M+H]^+ = 257,05$	
140	N'-(4-Bromo-benzil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,36$ min.; $[M+H]^+ = 257,05$	
141	N'-(3-Bromo-piridin-4-ilmetil) -N,N-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,22$ min.; $[M+H]^+ = 258,06$	
142	rac-1-(2-Trifluorometil-benzilamino) -propan-2-ol LC-A: $t_R = 0,49$ min.; $[M+H]^+ = 234,23$	
143	2-Metil-1-(2-trifluorometil-benzilamino) -propan-2-ol LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 248,25$	
144	rac-1,1,1-Trifluoro-3-(2-trifluorometil-benzilamino) -propan-2-ol LC-A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 288,21$	
145	1-[(2-Trifluorometil-benzilamino) -metil]-ciclopentanol LC-A: $t_R = 0,58$ min.; $[M+H]^+ = 274,06$	

146	N-(4-metoxibenzil) -N-(2,2,2-trifluoroetil) -N'-(2-(trifluorometil) benzil) etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,79$ min.; $[M+H]^+ = 421,19$
147	Alil-(3-metil-piridin-2-ilmetil) -amina LC-A: $t_R = 0,39$ min.; $[M+H]^+ = 163,12$
148	N-Alil-N-metil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 273,14$
149	N-(2-Fluoro-etil) -N-metil-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,42$ min.; $[M+H]^+ = 279,10$
150	(3-Metil-oxetan-3-ilmetil) -(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 260,28$
151	N-Metil-N-prop-2-ynyl-N'-(2-trifluorometil-benzil) -etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 271,12$
152	2-Metil-4-(2-trifluorometil-benzilamino) -butan-2-ol LC-A: $t_R = 0,56$ min.; $[M+H]^+ = 262,31$
153	Éster terc butílico de ácido [2-(2-Cloro-benzilamino) -etil]-metil-carbâmico LC-A: $t_R = 0,75$ min.; $[M+H]^+ = 299,27$
154	Éster terc butílico de ácido {2-[(3-Cloro-piridin-2-ilmetil) -amino]-etil}-metil-carbâmico LC-A: $t_R = 0,59$ min.; $[M+H]^+ = 300,27$
155	Thiazol-5-ilmetil-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 273,19$
156	(2-Cloro-benzil) -[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il) -etil]-amina LC-A: $t_R = 0,50$ min.; $[M+H]^+ = 289,25$
157	Éster terc butílico de ácido Etil-[2-(2-trifluorometil-benzilamino) -etil]-carbâmico LC-A: $t_R = 0,72$ min.; $[M+H]^+ = 347,30$
158	N-[5-(4-Fluoro-fenilamino) -piridin-2-ilmetil]-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina LC-A: $t_R = 0,47$ min.; $[M+H]^+ = 289,09$
159	(3-Cloro-piridin-2-ilmetil) -[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il) -etil]-amina LC-A: $t_R = 0,42$ min.; $[M+H]^+ = 290,05$
160	Isoxazol-5-ilmetil-(2-trifluorometil-benzil) -amina LC-A: $t_R = 0,52$ min.; $[M+H]^+ = 257,24$
161	1-[(3-Cloro-piridin-2-ilmetil) -amino]-2-metil-propan-2-ol LC-A: $t_R = 0,41$ min.; $[M+H]^+ = 215,32$

162	1-[(3-Bromo-piridin-2-ilmetil) -amino]-2-metil- propan-2-ol LC-A: $t_R = 0,43$ min.; $[M+H]^+ = 259,26$

Blocos de construção

5-(4-Fluoro-fenilamino) -piridina-2-carbaldeído

a) (6-[1,3]Dioxolan-2-il-piridin-3-il) - (4-fluoro-fenil) -amina

[00487] Uma suspensão de 5-bromo-2-[1,3]dioxolan-2-il-piridina (6,8 g, 29,6 mmol), 4-fluoroanilina (3,94 g, 35,5 mmol); Pd_2dba_3 (1,35 g, 1,48 mmol), XPhos (1,41 g, 2,96 mmol) e NaOtBu (3,98 g, 41,4 mmol) em 100 ml dioxano é aquecida até 100°C durante 5 h. A mistura é resfriada para RT e diluída com 100 ml EtOAc e filtrada através de um chumaço de celite. A solução resultante é lavada com 100 ml de solução aquosa a 10% de $NaHCO_3$ e 100 ml de solução salina. A camada orgânica é submetida a secagem $MgSO_4$ e evaporada sob pressão reduzida. Cromatografia flash em sílica-gel (Eluente: Hept. / EtOAc 1:1 to 1:2) proporciona o composto do título (6,8 g, 88%) na forma de um sólido de cor bege.

LC-A: $t_R = 0,60$ min.; $[M+H]^+ = 261,06$

b) 5-(4-Fluoro-fenilamino) -piridina-2-carbaldeído

[00488] Uma solução de (6-[1,3]dioxolan-2-il-piridin-3-il) - (4-fluoro-fenil) -amina 7,001a (3,5 g, 13,4 mmol) em 180 ml THF is treated com água (9 ml, 27,5 mmol) e ácido p-toluenossulfônico (3,84 g, 20,2 mmol) sob argônio e submetida a agitação sob 50°C durante 3 h. A mistura é resfriada para a RT, vazada em 100 ml de solução

aquosa saturada de NaHCO_3 e extraída três vezes com 100 ml de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com 100 ml de solução salina, e submetidas a secagem MgSO_4 , filtradas e concentradas sob pressão reduzida proporcionarem o composto do título bruto (2,9 g, 100%) na forma de um sólido de cor bege

LC-A: $t_R = 0,75 \text{ min.}$; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 217,18$

II. Ensaios Biológicos

Ensaio *In vitro*

[00489] As atividades agonísticas do receptor de CXCL12 e CXCR7 dos compostos da fórmula (I) são determinadas de acordo com o seguinte método experimental.

[00490] O ensaio é realizado utilizando-se a linha de células de arrestina CHO-K1 CXCR7 b PathHunter^{CM} a partir da DiscoverX. O sistema é baseado na Tecnologia de Complementação de Fragmentos de Enzimas. Dois fragmentos de complementação da enzima de b-galactosidase são expressas dentro de células transfectadas de forma estável. A porção maior da b-gal, denominada EA para Aceitante de Enzima, é fundida ao término C-da b-arrestina 2. O fragmento menor, denominado marcador ProLinkTM, é fundido ao CXCR7 no término C. Na ativação, a arrestina b se recrutada o que força a interação do ProLink e EA, permitindo a complementação dos dois fragmentos do b-gal e a formação de uma enzima funcional que é capaz de hidrolisar o substrato e gerar um sinal quimioluminescente.

[00491] As células de b-arrestina CHO-K1 CXCR7 São separadas das placas de cultura com um tampão de dissociação de células (Invitrogen, #13151-014) e coletadas em meio de cultivo (F12 HAMS 90 %(v/v) /FCS 10%(v/v),

Penicilin/streptomycin 1 %(v/v)). 5000 cells per well (in 20 μ l) são seeded em uma placa de 384 cavidades (parede branca, fundo claro; BD Falcon # 353274). A placa é incubada sob 37°C / 5% CO₂ durante 24 horas. O meio é então substituído por 20 μ l OPTIMEM (Invitrogen #31985) durante 3 até 4 horas. Os compostos de teste ao dissolvidos sob 10mM em DMSO e diluídos em série em DMSO até 200X da concentração final para curvas de resposta de dose. Os compostos são então diluídos 1:33,3 em HBSS1X. 5 μ l / cavidade de HBSS1X / 20 mM HEPES / 0,2% BSA são adicionados à placa de ensaio seguidos por adição de 5 μ l / cavidade de compostos diluídos. O CXCL12 (Peprtech #300-28A) pode ser usado na forma de um agonista de referência. A placa é incubada durante 90 minutos sob 37°C. 12 μ l de reagente de detecção (Path Hunter Detecção Kit, DiscoverX, #93-0001) é transferido para a placa de ensaio e a placa é incubada durante 1 hora sob a temperatura ambiente. O sinal luminescente é lido em uma leitora de microplacas (FLUOstar Optima, bmg). Os valores de EC₅₀ calculados podem flutuar na dependência do desempenho de ensaio celular diário. As flutuações desta espécie são do conhecimento das pessoas versadas na técnica. Os valores médios de EC₅₀ provenientes das várias medições são dados como valores médios geométricos.

[00492] As atividades agonísticas dos compostos exemplificados estão expostas na **Tabela 37**:

Tabela 37

Exemplo Núm.	CXCR7 EC50 (nM)	Exemplo Núm.	CXCR7 EC50 (nM)	Exemplo Núm.	CXCR7 EC50 (nM)	Exemplo Núm.	CXCR7 EC50 (nM)
1	79	147	16	291	92	435	7
2	144	148	54	292	103	436	9

3	42	149	0,6	293	20	437	5
4	47	150	1	294	237	438	15
5	187	151	34	295	411	439	3
6	60	152	8	296	430	440	15
7	32	Exemplo de referência 153	285	297	461	441	5
8	230	154	29	298	114	442	10
9	451	155	17	299	291	443	147
10	337	156	1	300	96	444	15
11	52	157	9	301	208	445	11
12	194	158	2	302	27	446	4
13	37	159	72	303	246	447	1
14	53	160	15	304	311	448	2
15	15	161	4	305	230	449	1
16	63	162	46	306	39	450	1
17	135	163	17	307	423	451	1
18	61	164	84	308	28	452	4
19	102	165	61	309	24	453	6
20	11	166	6	310	78	454	3
21	39	167	39	311	24	455	10
22	80	168	20	312	37	456	8
23	16	169	42	313	31	457	232
24	28	170	74	314	23	458	109
25	309	171	18	315	5	459	59
26	442	172	2	316	370	460	85
27	19	173	5	317	5	461	420
28	63	174	0,8	318	7	463	16
29	174	175	339	319	443	464	36
30	283	176	26	320	154	465	39
31	13	177	14	321	244	466	13
32	28	178	25	322	119	467	14
33	16	179	3	323	182	468	10
34	132	180	8	324	243	469	5
35	4	181	117	325	334	470	15
36	25	182	69	326	184	471	21
37	4	183	140	327	20	472	21
38	3	184	270	328	293	473	102
39	4	185	79	329	23	474	47

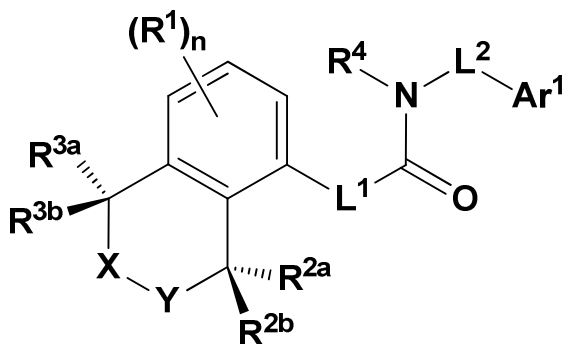
40	44	186	91	330	11	475	121
41	5	187	34	331	314	476	15
42	5	188	71	332	96	477	63
43	2	189	37	333	2	478	92
44	3	190	110	334	13	479	78
45	8	191	59	335	23	480	28
46	3	192	38	336	47	481	41
47	2	193	48	337	429	482	32
48	52	194	13	338	279	483	33
49	16	195	12	339	457	484	79
50	6	196	264	340	277	485	8
51	3	197	257	341	397	486	5
52	17	198	388	342	110	487	100
53	23	199	255	343	415	488	91
54	7	200	235	344	438	489	7
55	43	201	27	345	400	490	21
56	70	202	23	346	73	491	21
57	24	203	8	347	445	492	41
58	16	204	40	348	13	493	249
59	147	205	13	349	12	494	28
60	1	206	26	350	32	495	63
61	5	207	5	351	34	496	79
62	1	208	248	352	4	497	77
63	19	209	51	353	85	498	118
64	8	210	5	354	11	499	245
65	150	211	2	355	10	500	31
66	168	211a	1	356	6	501	54
67	115	211b	6	357	4	502	113
68	330	212	6	358	26	503	65
69	418	213	2	359	9	504	93
70	189	214	3	360	30	505	42
71	326	215	108	361	6	506	155
72	28	216	34	362	21	507	74
73	66	217	2	363	3	508	34
74	49	218	2	363a	6	509	36
75	137	219	3	363b	5	510	109
76	2	220	3	364	44	511	29
77	46	221	9	365	35	512	56
78	376	222	27	366	2	513	377
79	135	223	10	367	115	514	6

80	47	224	52	368	3	515	382
81	126	225	29	369	92	516	181
82	158	226	13	370	40	517	302
83	88	227	6	371	16	518	9
84	272	228	117	372	271	519	250
85	187	229	38	373	67	520	188
86	23	230	81	374	5	521	269
87	3	231	1	375	6	522	140
88	11	232	162	376	27	523	58
89	8	233	72	377	276	524	27
90	32	234	3	378	321	525	41
91	1	235	107	379	3	526	44
92	413	236	3	380	6	527	162
93	88	237	5	381	9	528	42
94	452	238	43	382	8	529	174
95	432	239	23	383	51	530	174
96	249	240	15	384	4	531	6
97	365	241	8	385	7	532	30
98	224	242	24	386	12	533	359
99	177	243	8	387	12	534	395
100	376	244	3	388	13	535	355
101	148	245	3	389	20	536	92
102	370	246	14	390	83	537	217
103	97	247	29	391	49	538	155
Exemplo de Referência 104	233	248	32	392	30	539	115
105	9	249	12	393	110	540	220
106	100	250	31	394	9	541	175
107	43	251	24	395	32	542	113
108	52	252	426	396	38	543	84
109	73	253	42	397	35	544	34
110	14	254	161	398	82	545	80
111	32	255	390	399	64	546	8
112	40	256	11	400	31	547	15
113	26	257	29	401	250	548	133
114	36	258	27	402	198	549	257
115	54	259	5	403	24	550	2
116	96	260	125	404	60	551	35

117	79	261	47	405	257	552	4
118	126	262	62	406	80	553	14
119	87	263	127	407	326	554	5
120	154	264	374	408	10	555	6
121	101	265	48	409	8	556	8
122	337	266	16	410	5	557	5
123	120	267	33	411	15	558	59
124	52	268	350	412	20	559	13
125	240	269	54	413	8	560	5
126	249	270	7	414	37	561	7
127	395	271	10	415	178	562	100
128	290	272	230	416	86	563	26
129	449	273	144	417	15	564	17
130	390	274	179	418	148	565	4
131	450	275	43	419	6	566	3
132	130	276	17	420	21	567	4
133	20	277	28	421	29	568	29
134	2	278	79	422	33	569	26
135	9	279	8	423	79	570	14
136	1	280	28	424	60	571	86
137	45	281	43	425	27	572	5
138	55	282	47	426	74	573	3
139	55	283	11	427	106	574	6
140	54	284	18	428	120	575	0, 9
141	98	285	408	429	7	576	6
142	23	286	37	430	9	577	0, 9
143	3	287	150	431	120		
144	22	288	23	432	42		
145	8	289	16	433	166		
146	2	290	5	434	20		

REIVINDICAÇÕES

1 - Composto caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)



Fórmula (I)

em que

- **X** representa NR^5 , e **Y** representa CHR^Y em que R^Y representa hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila; e

- **R^{3a}** e **R^{3b}** em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de **R^{2a}**, **R^{2b}**, **R^{3a}** e **R^{3b}** representam independentemente hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila;

e os restantes de **R^{2a}**, **R^{2b}**, **R^{3a}** e **R^{3b}** representam hidrogênio; ou

- **X** representa CHR^X em que R^X representa hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila, e **Y** representa NR^5 ; e

- **R^{2a}** e **R^{2b}** em conjunto com o átomo de carbono ao qual eles estão vinculados formam um grupo carbonil, ou

- dois de **R^{2a}**, **R^{2b}**, **R^{3a}** e **R^{3b}** representam independentemente hidrogênio, ou (C_{1-3}) alquila;

e os restantes de **R^{2a}**, **R^{2b}**, **R^{3a}** e **R^{3b}** representam hidrogênio; ou

- **X** representa NR^5 e **Y** representa uma ligação direta; R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; e R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; ou

- **X** representa NR^5 , **Y** representa $-\text{C}(\text{O})-$; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos eles representam hidrogênio; ou

- **X** representa $-\text{C}(\text{O})-$, **Y** representa NR^5 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} todos eles representam hidrogênio; R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila;
- (C_{1-4}) alquila mono-substituído por (C_{1-3}) alcoxila, ciano, vinil; etinil, ou (C_{1-3}) alcoxila -carbonil;

- $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ em que R^{10} representa (C_{1-5}) alquila; (C_{1-5}) alcoxila; fenil; fenil -oxi-; fenil $-(\text{C}_{1-3})$ alquila -; fenil $-(\text{C}_{1-3})$ alquila -oxi-; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-4}) alquenoxi; (C_{3-4}) alquinox; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-3}) alcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são compreendidos por flúor ou (C_1) fluoroalquila; heteroaril de 5 elementos não substituído; ou $-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$ em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C_{1-4}) alquila ou (C_{3-6}) cicloalquila, ou R^{10a} e R^{10b} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 5- até 7- elementos;

- $-\text{SO}_2-\mathbf{R}^{11}$ em que $\mathbf{R}^{11}$ representa (C_{1-5}) alquila ou fenil;
- (C_{2-4}) fluroroalquila;
- (C_{3-6}) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel;
- (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila, em que o grupo (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila é opcionalmente substituído por um ou dois substituintes de metil;
- fenil $-(\text{C}_{0-3})$ alquila-, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos- (C_{0-3}) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é especialmente não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxila) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3}) fluoroalcoxi, e ciano;

$(\mathbf{R}^1)_n$ representa um ou dois substituintes opcionais (ou seja, n representa o inteiro 0, 1, ou 2) selecionado independentemente a partir de (C_{1-4}) alquila (especialmente metil) , (C_{1-4}) alcoxi (especialmente metoxi) , halogênio, (C_{1-3}) fluoroalquila (especialmente trifluorometil) , (C_{1-3}) fluoroalcoxi, e ciano;

$\mathbf{L}^1$ representa a um grupo ligante de um ou dois elementos selecionados a partir de $-\text{NH}-\text{CH}_2-^*$; $-\mathbf{NR}^{16a}-\text{CH}_2-^*$ em que $\mathbf{R}^{16a}$ representa (C_{1-3}) alquila; $-\text{NH}-\text{CHR}^{16b}-^*$ em que $\mathbf{R}^{16b}$ representa (C_{1-3}) alquila; $-\text{NH}-\text{CR}^{16c}\mathbf{R}^{16d}-^*$ em que $\mathbf{R}^{16c}$ e $\mathbf{R}^{16d}$ em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de (C_{3-6}) cicloalquila; $-\text{CH}_2-\text{NH}-^*$; $-\text{O}-\text{CH}_2-^*$;

-O-CH R^{17a} -* em que R^{17a} representa (C₁₋₃) alquila; -O-C $R^{17b}R^{17c}$ -* em que R^{17b} e R^{17c} em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel de (C₃₋₆) cicloalquila; -CH₂-; -CH₂CH₂-; -CH=CH-; e -CH=C(CH₃)-*; em que os asteriscos indicam a ligação à qual o grupo L^1 está vinculado ao grupo carbonil;

L^2 representa -(C₁₋₄) alquilenos ou -(C₃₋₄) alquilenos ;

Ar^1 representa fenil, ou heteroaril de 5- ou 6 elementos; em que o dito fenil ou o heteroaril de 5- ou 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, di- ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; ciano; ou NR^{18a} R^{18b} em que R^{18a} e R^{18b} representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₃) alquila; e

R^4 representa

- (C₂₋₆) alquila;
- (C₂₋₅) alquila que é mono-substituído por (C₁₋₄) alcoxi, benziloxi, ciano, ou hidroxila; ou di-substituído em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₃) alcoxi, ou hidroxila
- (C₂₋₃) fluoroalquila que é opcionalmente ainda substituído por uma hidroxila;
- -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶ R^7 , em que R^6 e R^7 representam independentemente hidrogênio; (C₁₋₄) alquila; -CO-(C₁₋₄) alcoxi; (C₃₋₅) alquênila; (C₃₋₄) alquinila; benzil; -SO₂-(C₁₋₃) alquila; (C₂₋₃) fluoroalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila ou grupo (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, em que nos grupos mencionados acima o grupo (C₃₋₆) cicloalquila

opcionalmente contém um átomo de oxigênio de anel, e em que o dito grupo (C₃₋₆) cicloalquila é opcionalmente substituído por metil;

- -(C₁₋₃) alquilenos-CO-**R**⁸, em que **R**⁸ representa (C₁₋₄) alcoxi; ou **R**⁸ representa NR⁸¹R⁸² em que **R**⁸¹ e **R**⁸² representam independentemente hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila, ou **R**⁸¹ e **R**⁸² em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel saturado de 4- até 6-elementos opcionalmente substituído por dois substituintes flúor;

- -(C₁₋₃) alquilenos-SO₂-**R**⁹ em que **R**⁹ representa (C₁₋₃) alquila, ou amino;

- (C₃₋₆) cicloalquila ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por -CO-(C₁₋₄) alcoxi ou hidroxila;

- (C₄₋₇) heterociclil ou (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila, em que nos grupos acima o (C₄₋₇) heterociclil independentemente contém um ou dois heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, enxofre e oxigênio; em que nos grupos mencionados anteriormente o dito (C₄₋₇) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, di-, ou tri-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

- um substituinte oxo anexado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel; e / ou

- dois substituintes metil ligados a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um átomo de nitrogênio; e / ou

➤ dois substituintes oxo no átomo do anel de enxofre de anel; e / ou

➤ (C₁₋₄) alquila (especialmente metil) ou -CO-(C₁₋₄) alcoxi ligado a um átomo de nitrogênio de anel que é dotado de uma valência livre; e/ou

➤ dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel ; e / ou

➤ no caso de um grupo (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila, metil ligado a um átomo de carbono de anel que está ligado ao grupo (C₁₋₃) alquila de ligação;

- 2-oxo-2,3-diidropiridin-4-il-(C₁₋₂) alquila;

- fenil -(C₁₋₃) alquila -, ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil ou 5- ou o heteroaril de 6 elementos independentemente é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila (especialmente metil, etil) , (C₁₋₄) alcoxi, halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila, (C₁₋₃) fluoroalcoxi, e ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

- X representa NR⁵ e:

➤ Y representa CH₂; e R^{2a}, R^{2b} R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

➤ Y representa CHR^Y em que R^Y representa (C₁₋₃) alquila; e R^{2a}, R^{2b} R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

➤ **Y** representa CH_2 ; R^{2a} e R^{2b} os dois representam (C_{1-3}) alquila; e R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; ou

➤ **Y** representa CH_2 ; R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; um de R^{3a} e R^{3b} representa (C_{1-3}) alquila, e o restante de R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio;

- ou **Y** representa NR^5 e:

➤ **X** representa CH_2 ; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representam hidrogênio; ou

➤ **X** representa CHR^x em que R^x representa (C_{1-3}) alquila; e R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} e R^{3b} representa hidrogênio; ou

➤ **X** representa CH_2 ; R^{3a} e R^{3b} os dois representam (C_{1-3}) alquila; e R^{2a} e R^{2b} os dois representam hidrogênio; ou

➤ **X** representa CH_2 ; R^{3a} e R^{3b} os dois representam hidrogênio; um de R^{2a} e R^{2b} representa (C_{1-3}) alquila, e o restante de R^{2a} e R^{2b} representa hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

3 - Composto, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^5 representa

- (C_{1-6}) alquila;
- (C_{1-4}) alquila mono-substituído por (C_{1-3}) alcoxi;
- $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ em que R^{10} representa (C_{1-5}) alquila; (C_{1-5}) alcoxi; fenil; fenil-oxi-; fenil- (C_{1-3}) alquila-; fenil- (C_{1-3}) alquila-oxi-; (C_{3-6}) cicloalquila- (C_{1-3}) alquila; (C_{3-4}) alquenoxi; (C_{3-4}) alquinox; (C_{1-3}) fluoroalquila; (C_{1-3}) fluoroalcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{2-3}) alcoxi; (C_{1-3}) alcoxi- (C_{1-3}) alquila;

(C₃₋₆) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é opcionalmente mono- ou di-substituído em que os substituintes independentemente são flúor ou (C₁) fluoroalquila; ou -NR^{10a}R^{10b} em que R^{10a} e R^{10b} representam independentemente hidrogênio, (C₁₋₄) alquila ou (C₃₋₆) cicloalquil, ou R^{10a} e R^{10b} em conjunto com o nitrogênio ao qual eles estão vinculados Formam um anel saturado de 5- até 7-elementos;

- -SO₂-R¹¹ em que R¹¹ representa (C₁₋₅) alquila ou fenil;
- (C₂₋₄) fluroroalquila;
- (C₃₋₆) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel;
- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, em que o grupo (C₃₋₆) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; em que o dito cicloalquila é opcionalmente substituído por um substituinte de metil;
- fenil-(C₁₋₃) alquila-, em que o fenil é não substituído; ou
- heteroaril de 5- ou 6 elementos, em que o heteroaril de 5- ou 6 elementos é não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila, (C₁₋₄) alcoxi, halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila, (C₁₋₃) fluoroalcoxi, e ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

4 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R⁵ representa

- (C₁₋₆) alquila;
 - (C₁₋₄) alquila mono-substituído por (C₁₋₃) alcoxi;
 - -CO-**R**¹⁰ em que **R**¹⁰ representa (C₁₋₅) alquila; (C₁₋₃) alcoxi-(C₁₋₃) alquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel, em que o dito cicloalquila é não substituído, ou mono- ou di-substituído por flúor;
 - (C₂₋₄) fluroroalquila;
 - (C₃₋₆) cicloalquila que contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; ou
 - (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila;
- ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

5 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que (**R**¹)_n representa um substituinte opcional selecionado independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila, (C₁₋₄) alcoxi, halogênio, (C₁₋₃) fluoroalquila, (C₁₋₃) fluoroalcoxi, e ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

6 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que em que **L**¹ representa um grupo de ligação de dois elementos selecionado a partir de -NH-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂CH₂-, e -CH=CH-; em que os asteriscos indicam a ligação com a qual o grupo **L**¹ é ligado ao grupo carbonil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

7 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que **L**² representa -CH₂-;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

.8 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que **Ar¹** representa

- fenil que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano; ou

- heteroaril de 6 elementos; que é não substituído, mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de (C₁₋₄) alquila; (C₁₋₄) alcoxi; (C₁₋₃) fluoroalquila; (C₁₋₃) fluoroalcoxi; halogênio; e ciano; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

9 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que **R⁴** representa

- (C₂₋₅) alquila que é mono-substituído por hidróxi; ou di-substituído em que os substituintes são independentemente metoxi ou hidróxi;

- -(C₂₋₄) alquilen-NR⁶R⁷, em que **R⁶** representa hidrogênio ou (C₁₋₄) alquila; e **R⁷** representa (C₁₋₄) alquila; (C₂₋₃) fluoroalquila; (C₃₋₆) cicloalquila; ou (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila;

- (C₃₋₆) cicloalquila-(C₁₋₃) alquila, em que o grupo cicloalquila é opcionalmente mono-substituído por hidróxi;

- (C₄₋₇) heterociclil ou (C₄₋₇) heterociclil-(C₁₋₃) alquila, em que nos grupos acima o (C₄₋₇) heterociclil contém independentemente um ou dois heteroátomos de anel selecionados independentemente a partir de nitrogênio e oxigênio; em que nos grupos

acima o dito (C₄₋₇) heterociclil independentemente é não substituído, ou mono-, ou di-substituído, em que os substituintes são selecionados independentemente a partir de:

➤ um substituinte oxo ligado a um átomo de carbono de anel na posição alfa a um nitrogênio de anel; e / ou

➤ (C₁₋₄) alquila ligado a um átomo de nitrogênio de anel tendo uma valência livre; ou

➤ dois substituintes flúor ligados a um átomo de carbono de anel;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

10 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que **R⁴** representa

- 2-metoxi-etil, 2-hidróxi-etil, 2-hidróxi-propil, 2-hidróxi-2-metil-propil, 3-hidróxi-3-metil-butil, ou 2-metoxi-etil;

- 2-hidróxi-3-metoxi-propil;

- -(C₂₋₄) alquilenos-NR⁶R⁷ selecionado a partir de 2-amino-etil, 2-metilamino-etil, 2-dimetilamino-etil, 2-dietilamino-etil, 3-(dimetilamino) -propil, 2-(butil-metilamino) -etil, 2-etilamino-etil, 2-(etil-metilamino) -etil, 2-(isopropil-metilamino) -etil, 2-(diisopropilamino) -etil, 2-[(2-fluoroetil) -metilamino]-etil, 2-[(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[metil-(2,2,2-trifluoroetil) -amino]-etil, 2-[(2-fluoro-1-metiletil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclopropilmetil) -metilamino]-etil, 2-[(ciclobutil) -metilamino]-etil, e 2-[(ciclopentil) -metilamino]-etil;

- (1-hidróxi-ciclopentil) -metil;
- (C₄₋₇) heterociclíil selecionado a partir de pirrolidin-3-il, 1-metil-pirrolidin-3-il, piperidin-3-il, 1-metil-piperidin-3-il, piperidin-4-il, 1-metil-piperidin-4-il, e tetraidro-piran-4-il;
- (C₄₋₇) heterociclíil-(C₁₋₃) alquila selecionado a partir de 2-(pirrolidin-1-il) -etil, 2-(1-metil-pirrolidin-2-il) -etil, 2-(morfolin-4-il) -etil, pirrolidin-3-il-metil, 3-(pirrolidin-1-il) -propil, [1,4]dioxan-2-il-metil, 2-(piperazin-1-il) -etil, 2-(piperidin-1-il) -etil, 2-(azepan-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoroazetidín-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) -etil, 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il) -etil, e 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il) -etil;

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

11 Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -N -(3 -dimetilamino -propil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -metil -benzil)
-2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil)
-2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(3 -fluoro -
benzil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin
-5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -fluoro -
benzil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin
-5 -ilamino) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dietilamino -etil) -2 -(2 -
propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -
acetamida;

N -Benzil -N -[2 -(butil -metil -amino) -etil] -2
-(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetamida;

N -Benzil -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -
etil] -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5
-ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
fenetil -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -dimetilamino -propil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -fluoro -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -o -tolil -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -fluoro -benzil) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -((E) -2 -metil -3 -fenil -alil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(6 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -fenetil -acetamida;

N -(2 -Cloro -4 -fluoro -benzil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2,4 -difluoro -benzil) -N -(2
-pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -(3 -fenil -propil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -((E) -3 -fenil -alil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(4
-fluoro -2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2
-(3 -trifluorometil -fenil) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[2
-(2 -trifluorometil -fenil) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -[1
-(2 -trifluorometil -fenil) -etil] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dietilamino -etil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -((E) -2 -metil -3 -fenil -

alil) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -etil] -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(2 -oxo -pirrolidin -1 -
il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -morpholin -4 -il -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Ciano -etil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(tetraidro -piran -4 -il) -N -
(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(4 -metil -tiazol -2 -ilmetil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[1 -(1 -etil -1H -pirazol -3 -
il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2,2 -
trifluoro -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -il) -metil -amino] -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(6 -Cloro -2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -6 -metoxi -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster *terc* -butílico de ácido -5 -({[(2 -
Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -
carbamoil] -metil} -amino) -4,4 -dimetil -3,4 -dihidro -1H
-isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -4,4 -dimetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -
acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -
acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -
acetamida;

Éster metílico de ácido 5 -({[benzil -(2 -
dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -
diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -2 -(2 -butiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -3 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

(E) -N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -acrilamida;

(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida;

éster etílico de ácido {Benzil -[(E) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -acriloil] -amino} - acético;

(E) -N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -acrilamida;

(E) -N -(2 -Cloro -benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida;

(E) -N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1,1 -dioxo -tetraidro -116 -tiophen -3 -il) -acrilamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -metil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -propionamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -propionamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -Benzil -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil)
-propionamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -3 -(2 -
propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -
propionamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(3 -metil -butil) -
acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -acetamida;

éster metílico de ácido 5 -{[Benzil -(2 -
dimetilamino -etil) -carbamoil] -metoxi} -3,4 -dihidro -1H
-isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -
acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -
propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -
acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil)
-2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -
acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4
-tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -trifluorometil -
benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -fluoro -benzil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -il -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -metil -pirrolidin -3 -il) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

Éster isopropílico de ácido 8 -({[Benzil -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -2 -(2 -benzil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -cicloexilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Benzoil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

éster metílico de ácido 8 -{[Benzil -(2 -dimetilamino -etil) -carbamoil] -metoxi} -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -acetamida;

2 -(2 -Benzoil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -benzil -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -((2 -Ciclopentil -1,2,3,4 -tetraidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(dimetilamino) etil) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamida;

2 -((2 -(Ciclopropilmetil) -1 -metil -1,2,3,4 -tetraidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(dimetilamino) etil) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamida; e

2 -((2 -(Ciclopropilmetil) -3 -metil -1,2,3,4 -tetraidroisoquinolin -5 -il) amino) -N -(2 -(dimetilamino) etil) -N -(2 -(trifluorometil) benzil) acetamida.

12 - Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste de:

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -
il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -pirrolidin -1 -il -propil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster *terc* -butílico de ácido 4 -{2 -[[2 -(2 -
Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetil] -(2 -trifluorometil -benzil) -amino] -
etil} -piperazina -1 -carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -piperidin -1 -il -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Azepan -1 -il -etil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -diisopropilamino -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopropil -metil -amino) -etil] -2 -(2
-ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(4 -hidroxi -cicloexil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidroxi -3 -metoxi -
propil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metoxi -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[1,4]dioxan -2 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metanossulfonil -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(etil -metil -amino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(4 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -4 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidroxi -propil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -hidroxi -2 -metil -propil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3,3,3 -trifluoro -2 -hidroxi
-propil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(1 -hidroxi -ciclopentilmetil)
-N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -etil) -metil
-amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(metil -prop -2 -inil -
amino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -tiazol -5 -ilmetil -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -
difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -isoxazol -5 -ilmetil -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -hidroxi -2 -metil -propil) -acetamida;

éster *terc* -butílico de ácido 3 -{[[2 -(2 -
Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -acetil] -(2 -trifluorometil -benzil) -amino] -
metil} -pirrolidina -1 -carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
piridin -2 -ilmetil -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(5
-metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(6
-metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(5 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -
tiazol -2 -ilmetil -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(4
-metil -tiazol -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(5
-fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2,6 -difluoro -benzil) -N -(2
-dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3,3 -dimetil -butil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3,3 -dimetil -butil) -N -(3 -
metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[metil -(2,2,2 -trifluoro
-etil) -amino] -etil} -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -
ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -pirrolidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -pirrolidin -1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -fluoro -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -8 -fluoro -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -8 -fluoro -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -6 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1S*,2S*) -2 -fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida;

N -{2 -[(2 -Fluoro -etil) -metil -amino] -etil} -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -prop -2 -inil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -3 -
oxo -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -3 -
oxo -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Isobutil -3 -oxo -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -
N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1 -oxo -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -
etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -
metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -
(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -
metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -
(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -
tetraidro -isoquinolin -5 -il] -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -
N -(2 -hidroxi -2 -metil -propil) -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -
dimetilamino -etil) -3 -[2 -((1R*,2R*) -2 -fluoro -
ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
il] -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acrilamida;

(E) -N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -3 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin -1 -il) -etil] -acrilamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -propionamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -3 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -iloxi) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -furan -3 -il) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -1 -metil -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(1,2 -dimetil -propil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -sec -Butil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[2 -(1 -Ciclopropil -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(3 -metil -oxetan -3 -ilmetil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster metílico de ácido [5 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolin -2 -il] - acético;

2 -(2 -Ciclobutilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[2 -(2,2 -Difluoro -propionil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1R*,2R*) -2 -fluoro -ciclopropanocarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Cianometil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -furan -3 -il) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

éster metílico de ácido [5 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolin -2 -il] -acético;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2 -metoxi -etil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -piridin -2 -il -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -pirimidin -2 -il -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -2 -[2 -(4 -trifluorometil -tiazol -2 -il) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(R) -1 -pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(S) -1 -pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -il -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropanocarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Butiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Isobutiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -[2 -(2 -Metoxi -acetil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutanecarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(3 -metil -butiril) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -furan -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

éster metílico de ácido 5 -([2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

éster etílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

prop -2 -inil éster de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

éster etílico de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -fluoro -etil éster de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

Etilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropanecarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Butiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Isobutiril -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -[2 -(2 -Metoxi -acetil) -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclobutanocarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Metilamino -etil) -2 -[2 -(tetraidro -
furan -3 -carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -
acetamida;

éster metílico de ácido 5 -([[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

éster etílico de ácido 5 -([[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

prop -2 -inil éster de ácido 5 -([[(2 -Metilamino
-etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -
carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina
-2 -carboxílico;

éster alílico de ácido 5 -([[(2 -metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

2 -fluoro -etil éster de ácido 5 -([[(2 -
Metilamino -etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina
-2 -carboxílico;

etilamida de ácido 5 -([[(2 -Metilamino -etil) -
(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil] -

metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

isopropilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

terc -butilamida de ácido 5 -({[(2 -Metilamino -
etil) -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -carbamoil]
-metil} -amino) -3,4 -diidro -1H -isoquinolina -2 -
carboxílico;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(2,2,2 -trifluoro -
etilamino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

N -(2 -Bromo -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -
1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -
metilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -
ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -
ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(3 -
trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -piperazin -1 -il -etil) -N
-(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -etilamino -etil) -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -5 -ilamino) -N -piperidin -4 -il -N -(2 -
trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -pirrolidin -3 -ilmetil -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Amino -etil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Acetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -metilamino -etil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclobutil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[metil -(tetraidro -furan -3 -il) -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -[2 -(isopropil -metil -amino) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopropilmetil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopentil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -1 -metil -

etil) -metil -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -{2 -[etil -(3 -metil -oxetan -3 -ilmetil) -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -2 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -{2 -[(2 -fluoro -etil) -metil -amino] -etil} -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Alil -metil -amino) -etil] -3 -(2 -alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

3 -(2 -Alil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -propionamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -[2 -(Ciclopropil -metil -amino) -etil] -2 -(2
-ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -
ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3
-trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2
-trifluorometoxi -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(4,4 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -piperidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -pirrolidin
-1 -il) -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil)
-acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -azetidin -
1 -il) -2 -oxo -etil] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -
acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -
isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(3,3 -difluoro -azetidin -

1 -il) -2 -oxo -etil] -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

N -(3 -Bromo -piridin -2 -ilmetil) -2 -(2 -ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -N -(2 -dietilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -fluoro -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -4 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -metil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Cloro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -[2 -(1 -metil -pirrolidin -2 -il) -etil] -acetamida;

N -Benzil -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -acetamida;

N -(3 -Cloro -piridin -2 -ilmetil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dietilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(1 -metil -piperidin -3 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2,6 -Difluoro -benzil) -N -(2 -dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(6 -metil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -fluoro -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(6 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -metanesulfonil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H - isoquinolina -2 -ácido carboxílico dimetilamida;

8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H - isoquinolina -2 -ácido carboxílico metilamida;

(E) -N -(2 -Dimetilamino -etil) -3 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -il) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acrilamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propionil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Benzoil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

isopropil éster de ácido 8 -({[(2 -Dimetilamino -etil) -(2 -trifluorometil -benzil) -carbamoil] -metil} -amino) -3,4 -dihidro -1H -isoquinolina -2 -carboxílico;

2 -(2 -Cicloexilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -isobutil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propionil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropanecarbonil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(pirrolidina -1 -carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(2,2 -dimetil -propil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -pirrolidin -1 -il -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(3 -trifluorometil -piridin -2 -ilmetil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -etil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -8 -iloxi) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -((R) -2 -Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

2 -((S) -2 -Ciclopropilmetil -1 -metil -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 -dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1R,2R) -2 -fluoro -ciclopropanecarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -((1S,2S) -2 -fluoro -ciclopropanecarbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -

isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida;

3 -(2 -Ciclopropilmetil -1,2,3,4 -tetraidro - isoquinolin -5 -ilmetil) -1 -(2 -dimetilamino -etil) -1 -(2 -trifluorometil -benzil) -uréia;

2 -[2 -(2,2 -Difluoro -ciclopropanocarbonil) - 1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 - dimetilamino -etil) -N -(2 -trifluorometil -benzil) - acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -[2 -(furan -2 - carbonil) -1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino] -N -(2 -trifluorometil -benzil) -acetamida;

N -(2 -Dimetilamino -etil) -2 -(2 -propil - 1,2,3,4 -tetraidro -isoquinolin -5 -ilamino) -N -(2 - trifluorometil -benzil) -acetamida.

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

13 - Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende, como princípio ativo, um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

14 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso como um medicamento.

15 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso na prevenção ou tratamento de enfermidades selecionadas a partir do grupo que consiste de câncer, distúrbios auto-imunes, enfermidades inflamatórias, rejeição de transplantes, e fibrose.

16 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso na preparação de um medicamento para a prevenção ou tratamento enfermidades selecionadas a partir do grupo que consiste de câncer, distúrbios auto-imunes, enfermidades inflamatórias, rejeição de transplantes, e fibrose.

17 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para o uso na prevenção ou tratamento de câncer; em que o dito composto é opcionalmente usado em combinação com um ou mais agentes de quimioterapia e / ou radioterapia e / ou terapia direcionada.