

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 764**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/18** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 498/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/472** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2009 E 09727055 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2012 EP 2271625**

54 Título: **Tetrahidroisoquinolinas, composiciones farmacéuticas que las contienen, y su uso en terapia**

30 Prioridad:

**01.04.2008 US 41313 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.03.2013**

73 Titular/es:

**ABBOTT GMBH & CO. KG (50.0%)**  
**Max-Planck-Ring 2**  
**65205 Wiesbaden, DE y**  
**ABBOTT LABORATORIES (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AMBERG, WILHELM;**  
**OCHSE, MICHAEL;**  
**LANGE, UDO;**  
**BRAJE, WILFRIED;**  
**BEHL, BERTHOLD;**  
**HORNBERGER, WILFRIED;**  
**MEZLER, MARIO y**  
**HUTCHINS, CHARLES W.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 397 764 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tetrahidroisoquinolinas, composiciones farmacéuticas que las contienen, y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se relaciona con tetrahidroisoquinolinas, composiciones farmacéuticas que contienen tales quinolinas, y el uso de tales quinolinas para propósitos terapéuticos. Las quinolinas son inhibidores de GliT1.

La disfunción de las rutas glutamatérgicas ha estado implicada en un cierto número de estados enfermizos en el sistema nervioso central humano (CNS) incluyendo pero no limitándose a esquizofrenia, déficits cognitivos, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y trastornos bipolares. Un gran número de estudios en modelos animales prestan soporte a la hipótesis de la hipofunción del NMDA de la esquizofrenia.

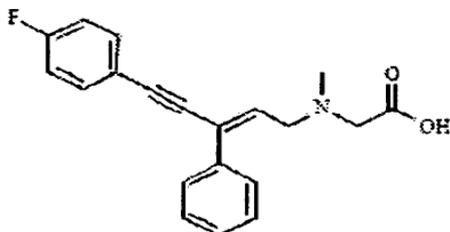
10 La función del receptor de NMDA puede ser modulada alterando la disponibilidad de la glicina coagonista. Esta metodología tiene la ventaja crítica de mantener la activación dependiente de la actividad del receptor de NMDA debido a que un incremento en la concentración sináptica de la glicina no producirá una activación de los receptores de NMDA en ausencia de glutamato. Puesto que los niveles de glutamato sinápticos se mantienen apretadamente mediante mecanismos de transporte de alta afinidad, una activación incrementada del sitio de la glicina solamente  
15 potenciará el componente de NMDA de las sinapsis activadas.

Se han identificado dos transportadores específicos de la glicina, GliT1 y GliT2 y se ha demostrado que pertenecen a la familia dependiente de Na/Cl<sup>-</sup> de los transportadores neurotransmisores que incluyen taurina goma, ácido gamma-aminobutírico (GABA), prolina, monoaminas y transportadores huérfanos. El GliT1 y GliT2 han sido aislados de diferentes especies y demuestran tener solamente 50% de identidad a nivel de aminoácidos. También tienen un patrón diferente de expresión en el sistema nervioso central de mamíferos, siendo expresado el GliT2 en la médula espinal, tallo cerebral y cerebelo y el GliT1 está presente en estas regiones así como en áreas anteriores del cerebro tales como córtex, hipocampus, septum y tálamo. A nivel celular, el GliT2 ha sido reportado como expresado por los terminales nerviosos glicinérgicos en médula espinal de rata mientras que el GliT1 parece ser expresado preferencialmente por células gliales. Estos estudios de expresión han llevado a la sugerencia de que el GliT2 es responsable predominantemente por el consumo de glicina en sinapsis glicinérgicas mientras que el GliT1 está involucrado en el monitoreo de la concentración de glicina en la vecindad de las sinapsis que expresan el receptor de NMDA. Estudios funcionales recientes en ratas han demostrado que el bloqueo de GliT1 con el potente inhibidor (N-[3-(4'-fluorofenil)- 3-(4'-fenilfenoxi) propil]-sarcosina (NFPS) potencia la actividad del receptor de NMDA y la potenciación a largo plazo dependiente del receptor de NMDA en ratas.

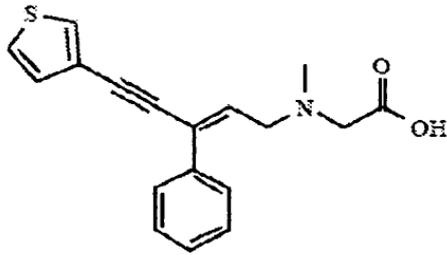
30 La clonación molecular ha revelado adicionalmente la existencia de tres variantes de GliT1, denominadas GliT-1a, GliT-1b y GliT-1c, cada uno de las cuales despliega una distribución única en el cerebro y en los tejidos periféricos. Las variantes surgen por división diferencial y utilización de exones, y difieren en sus regiones con terminal N.

Los efectos fisiológicos de GliT1 en regiones del cerebro anterior junto con reportes clínicos que muestran los efectos beneficiosos de la sarcosina como inhibidor de GliT1 en la mejora de síntomas en pacientes con esquizofrenia sugieren que los inhibidores selectivos de GliT1 representan una nueva clase de fármacos antipsicóticos.  
35

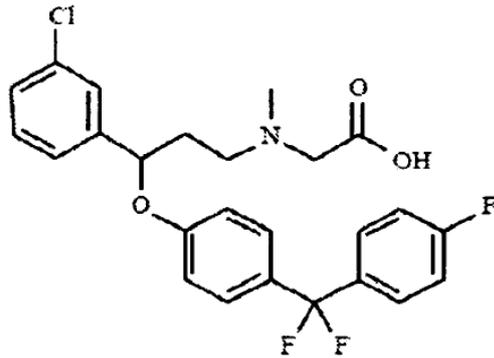
Los inhibidores del transportador de glicina son ya conocidos en la técnica, por ejemplo:



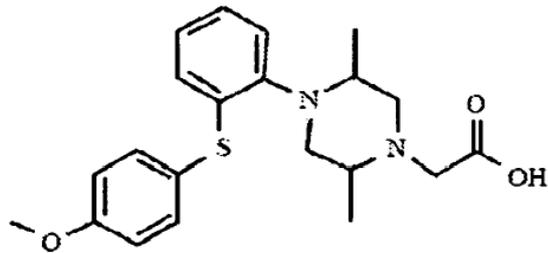
US 200426364



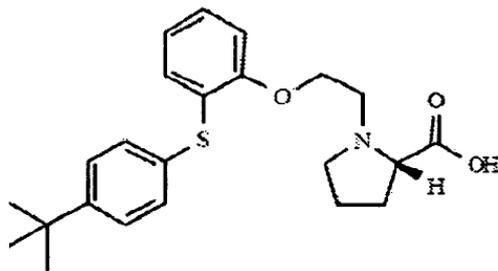
US 2002169197



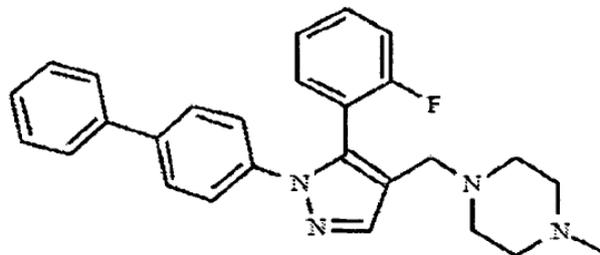
EP 1 284 257



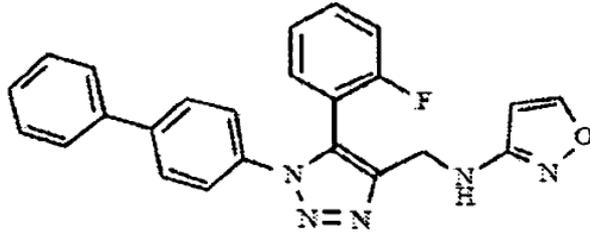
WO 2003053942



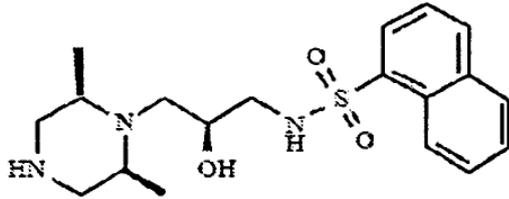
WO 2004096761



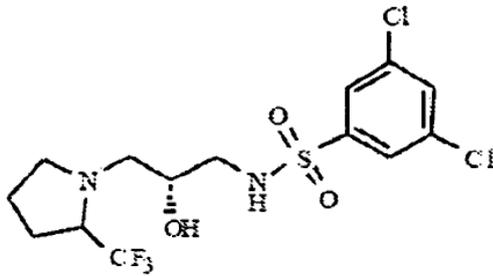
WO 2003031435



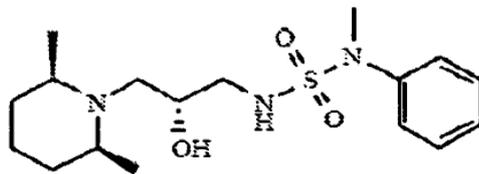
DE 10315570



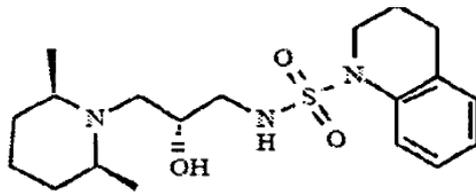
WO 2003055478



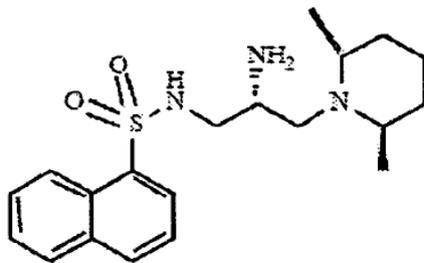
WO 2004113280



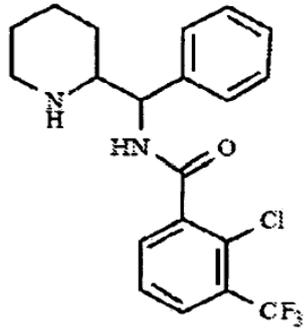
WO 2004112787



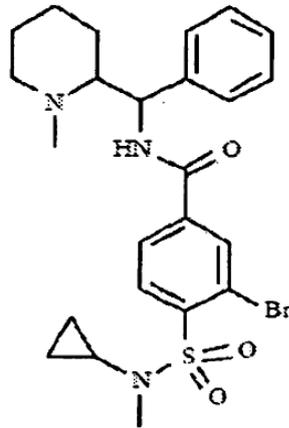
WO 2004113301



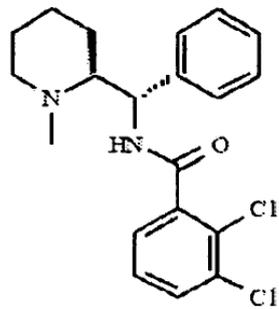
WO 2005049023



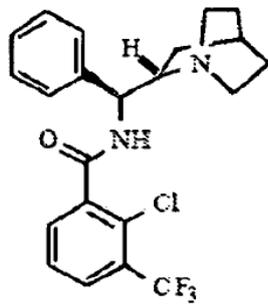
WO 2003089411



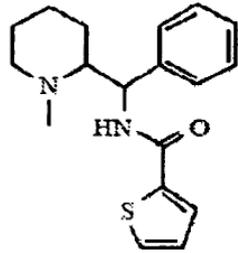
WO 2004013100



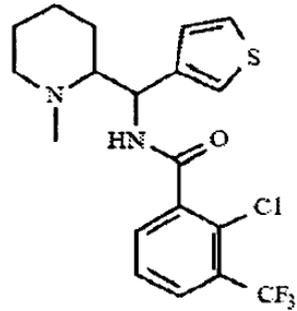
WO 2004013101



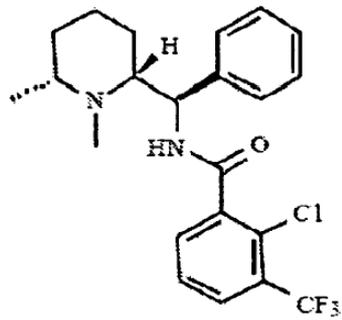
WO 2005037783



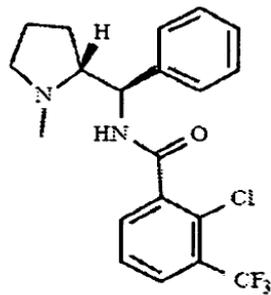
WO 2005037792



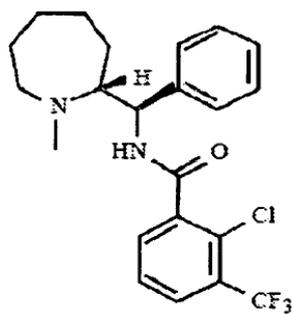
WO 2005037781



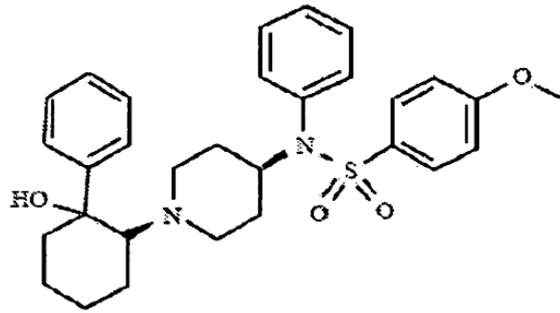
WO 2005037782



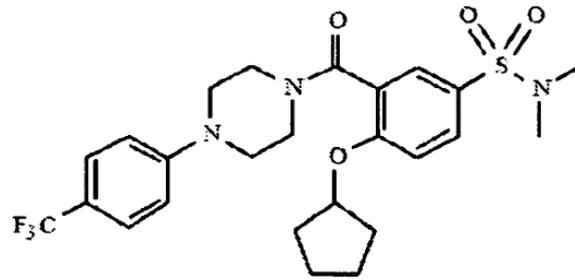
WO 2005037785



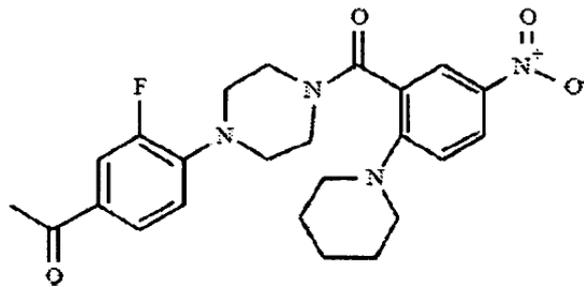
WO 2005037785



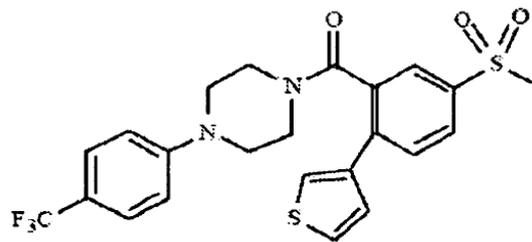
WO 2004072034



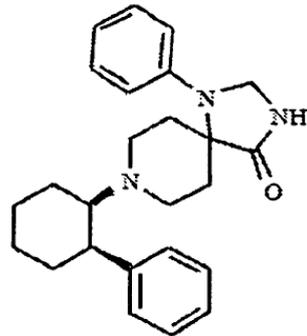
WO 2005014563



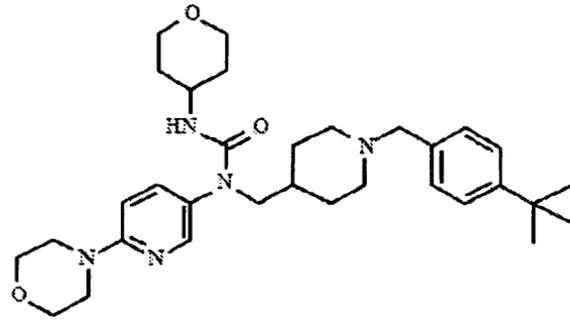
WO 2005023260



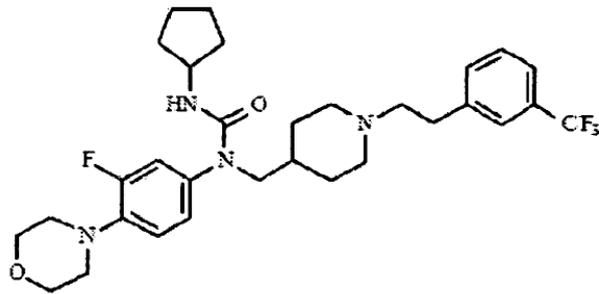
WO 2005023261



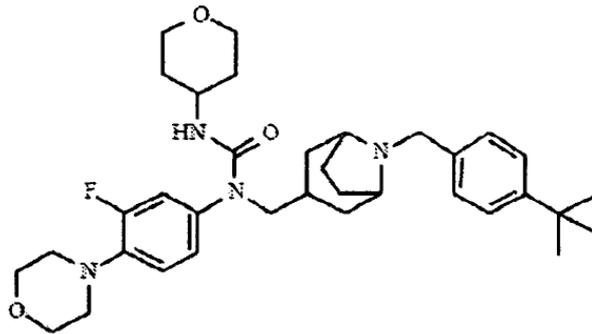
WO 2005040166



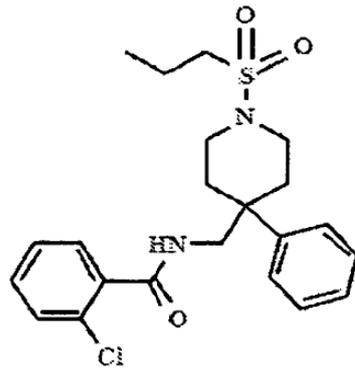
WO 2005058882



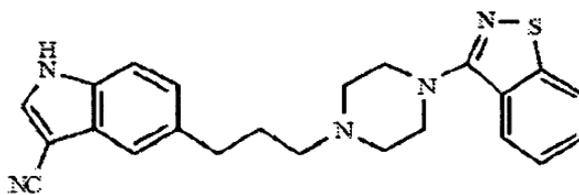
WO 2005058885



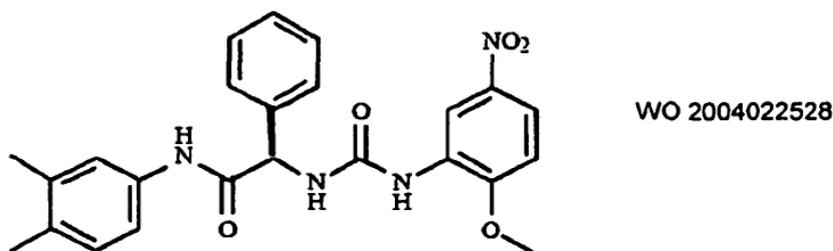
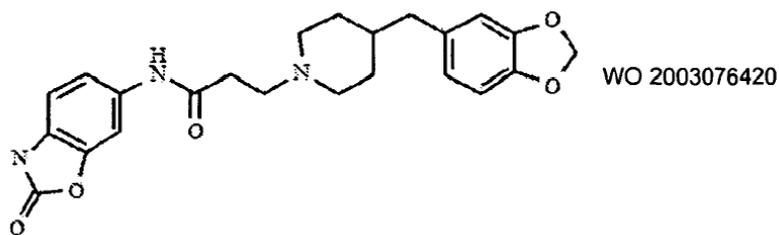
WO 2005058317



WO 2005046601



WO 2003087086



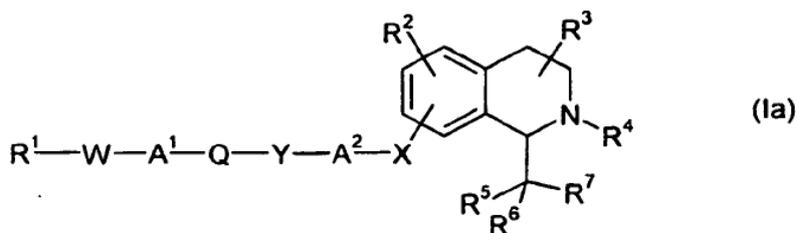
5 (véase también Hashimoto K., Recent Patents on CNS Drug Discovery, 2006, 1, 43-53; Harsing L.G. et al., Current Medicinal Chemistry, 2006, 13, 1017-1044; Javitt D.C., Molecular Psychiatry (2004) 9, 984-997; Lindsley, C.W. et al., Current Topics en Medicinal Chemistry, 2006, 6, 771-785; Lindsley C.W. et al., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2006, 6, 1883-1896).

Es un objeto de la presente invención proveer inhibidores adicionales del transportador de glicina.

Los compuestos de tetrahydroisoquinolina sustituidos por hidroxilo, derivados O-acilados de los mismos y su uso en el tratamiento de enfermedades tales como sicosis están descritos en WO 93/13073.

10 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con tetrahydroisoquinolinas de la reivindicación 1, esto es, tetrahydroisoquinolinas de la fórmula (Ia)



en donde

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo, alquilo halogenado, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, alquilo carbonilaminoalquilo, alquilaminocarbonilaminoalquilo, dialquilaminocarbonilaminoalquilo, alquilsulfonil-aminoalquilo, arilalquilaminoalquilo, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, alquilcarbonilo, alquilo halogenadocarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo halogenado, ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, (alquilo halogenado)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquenilo, alquinilo, arilo  
 20 opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi halogenado, alquilcarboniloxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilcarbonilaminoalcoxi, arilcarbonilaminoalcoxi, alcoxycarbonilaminoalcoxi, arilalcoxi, alquilsulfonilaminoalcoxi, (alquilo halogenado) sulfonilaminoalcoxi, aril-sulfonilaminoalcoxi, (arilalquil)sulfonilaminoalcoxi, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilaminoalcoxi, heteroarilalquilo  
 25 opcionalmente sustituido, alcoxi, ariloxi, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, oxi, alquiltio, alquiltio halogenado, alquilamino, (alquilo halogenado)amino, dialquilamino, di-(alquilo halogenado)amino, alquilcarbonilamino, (alquilo halogenado)carbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, (alquilo halogenado)sulfonilamino, arilsulfonilamino o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

W es -NR<sup>8</sup>- o un enlace;

30 A<sup>1</sup> es alquileno opcionalmente sustituido o un enlace;

Q es  $-S(O)_2-$  o  $-C(O)-$ ;

Y es  $-NR^9-$  o un enlace;

$A^2$  es alquileo opcionalmente sustituido, alquileo-O-alquileo, alquileo- $NR^{10}$ -alquileo, arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno opcionalmente sustituido o un enlace;

5 X es  $-O-$ ,  $-NR^{11}-$ ,  $-S-$  alquileo opcionalmente sustituido;

con la condición de que X es alquileo opcionalmente sustituido si  $A^2$  es un enlace;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo halogenado, hidroxialquilo, alqueno, alquino,  $-CN$ , arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi, alcoxi halogenado, alquenoilo, arilalcoxi, alquilcarbonilo, alquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, amino, alquilamino, alquenoilamino o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

10  $R^3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, o dos radicales  $R^3$  junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo carbonilo;

$R^4$  es hidrógeno, alquilo, alquilo halogenado, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo,  $CH_2CN$ ,  $-CHO$ , alquilcarbonilo, (alquilo halogenado)carbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueno,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NHCN$ , alquilsulfonilo, arilsulfonilo, amino,  $-NO$  o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

15  $R^5$  es alquilo opcionalmente sustituido, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, heteroarilalquilo alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o hidroxilo;

$R^6$  es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o hidroxilo, o

$R^5$ ,  $R^6$  juntos son carbonilo alquileo opcionalmente sustituido, en donde un  $-CH_2-$  del alquileo puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno o  $-NR^{12}-$ ;

20  $R^7$  es arilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

$R^8$  es hidrógeno o alquilo;

$R^9$  es hidrógeno, alquilo o aminoalquilo;

$R^{10}$  es hidrógeno, alquilo o alquilsulfonilo;

25  $R^{11}$  es hidrógeno o alquilo; o

$R^9$ ,  $R^{11}$  juntos son alquileo, y

$R^{12}$  es hidrógeno o alquilo;

o una sal de los mismos tolerada fisiológicamente.

30 Dichos compuestos, esto es, las tetrahidroisoquinolinas y sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas, son inhibidores del transportador de glicina y por lo tanto útiles como agentes farmacéuticos.

La presente invención así se relaciona adicionalmente con los compuestos de la fórmula (Ia) para uso en terapia.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo y un compuesto de la fórmula (Ia).

35 En particular, dichos compuestos, esto es, las tetrahidroisoquinolinas y sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas, son inhibidores del transportador de glicina GLuT1.

La presente invención se relaciona adicionalmente entonces con los compuestos de la fórmula (Ia) para su uso como inhibidores del transportador de glicina.

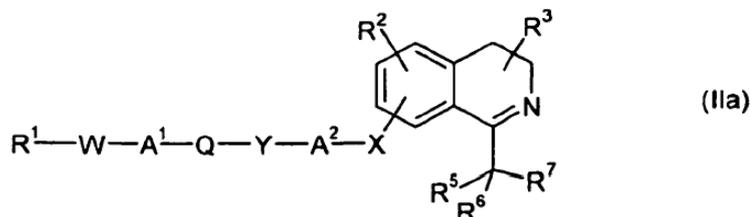
40 La presente invención también se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula (Ia) en la manufactura de un medicamento para inhibir el transportador de glicina GLiT1 y métodos correspondientes para inhibir el transportador de glicina GLiT1.

Los inhibidores de transporte de glicina y en particular los inhibidores del transportador de glicina GLiT1 son conocidos por ser útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

La presente invención se relaciona así adicionalmente con los compuestos de la fórmula (Ia) para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

La presente invención también se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula (Ia) en la manufactura de un medicamento para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico y métodos correspondientes para tratar dichos trastornos.

Se divulgan adicionalmente dihidroisoquinolinas de la fórmula (IIa)



5

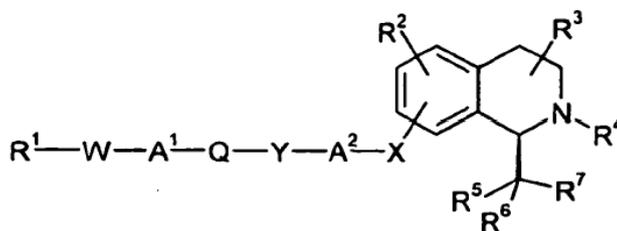
en donde R<sup>1</sup>, W, A<sup>1</sup>, Q, Y, A<sup>2</sup>, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se definen como en el presente.

Las dihidroisoquinolinas de la fórmula (IIa) son útiles como intermediarios en la preparación de inhibidores de GliT1, en particular los de fórmula (Ia).

Descripción detallada de la invención

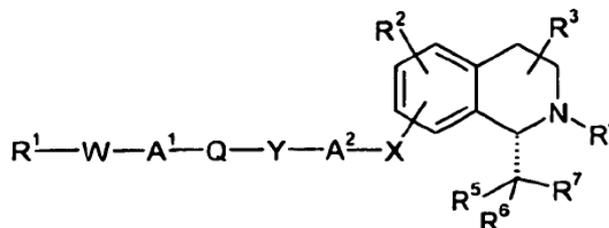
- 10 Con la condición de que las tetrahydroisoquinolinas de la fórmula (Ia) de una constitución dada pueden existir en diferentes disposiciones espaciales, por ejemplo si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituídos o dobles enlaces, o como tautómeros diferentes, también es posible utilizar mezclas enantioméricas, en particular, racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferiblemente, sin embargo, los respectivos enantiómeros, diastereómeros y tautómeros esencialmente puros de los compuestos de la fórmula (Ia) y/o de sus sales.
- 15

De acuerdo con una realización, un enantiómero de las tetrahydroisoquinolinas de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



en donde R<sup>1</sup>, W, A<sup>1</sup>, Q, Y, A<sup>2</sup>, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se define aquí.

- 20 De acuerdo con otra realización, un enantiómero de las tetrahydroisoquinolinas de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



en donde R<sup>1</sup>, W, A<sup>1</sup>, Q, Y, A<sup>2</sup>, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se define aquí.

- 25 Las sales toleradas fisiológicamente de las tetrahydroisoquinolinas de la fórmula (Ia) son especialmente sales de adición ácida con ácidos tolerados fisiológicamente. Ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos tolerados fisiológicamente adecuados son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tales como ácido metanosulfónico, ácidos cicloalifáticos sulfónicos, tales como ácido S-(+)-10-canfer sulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido benenosulfónico y ácido toluenosulfónico, y ácidos di y tricarbónicos y ácidos hidroxycarbónicos que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables están descritos, por ejemplo, en Fortschritte der
- 30

Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno - términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales de grupo. El prefijo  $C_n-C_m$  indica en cada caso el posible número de átomos de carbono en el grupo.

A menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" significa que un radical está sustituido con 1, 2 o 3, especialmente 1 sustituyente los cuales se seleccionan en particular del grupo consistente de halógeno,  $C_1-C_4$ -alquilo, hidroxio- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-alquilo,  $C_1-C_4$ -alcoxi- $C_1-C_4$ -alquilo, amino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_4$ -alquenoilo, OH, SH, CN,  $CF_3$ , O- $CF_3$ , COOH, O- $CH_2$ -COOH,  $C_1-C_6$ -alcoxi,  $C_1-C_6$ -alquiltio,  $C_3-C_7$ -cicloalquilo, COO- $C_1-C_6$ -alquilo, CONH<sub>2</sub>, CONH- $C_1-C_6$ -alquilo, SO<sub>2</sub>NH- $C_1-C_6$ -alquilo, CON-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH- $C_1-C_6$ -alquilo, N-( $C_1-C_6$ -alquil)<sub>2</sub>, NH-( $C_1-C_4$ -alquil- $C_6-C_{12}$ -aril), NH-CO- $C_1-C_6$ -alquilo, NH-SO<sub>2</sub>- $C_1-C_6$ -alquilo, SO<sub>2</sub>- $C_1-C_6$ -alquilo,  $C_6-C_{12}$ -arilo, O- $C_6-C_{12}$ -arilo, O- $CH_2$ - $C_6-C_{12}$ -arilo, CONH- $C_6-C_{12}$ -arilo, SO<sub>2</sub>NH- $C_6-C_{12}$ -arilo, CONH- $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, SO<sub>2</sub>NH- $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, SO<sub>2</sub>- $C_6-C_{12}$ -arilo, NH-SO<sub>2</sub>- $C_6-C_{12}$ -arilo, NH-CO- $C_6-C_{12}$ -arilo, NH-SO<sub>2</sub>- $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, NH-CO- $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido y  $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido ( $C_1-C_4$ -haloalquilo,  $C_3-C_{12}$ -aril-alquilo, CO- $C_1-C_6$ -alquilo, COO- $C_1-C_4$ -alquil- $C_3-C_{12}$ -arilo, COOC- $C_1-C_4$ -alquil- $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, siendo  $C_1-C_4$ -haloalcoxi y carbamoilamino ejemplos adicionales de tales sustituyentes), en donde arilo y heteroarilalquilo opcionalmente sustituido a su vez puede ser no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_4$ -haloalquilo,  $C_1-C_4$ -alcoxi y  $C_1-C_4$ -haloalcoxi.

El término halógeno denota en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro.

$C_1-C_4$ -Alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo,  $C_2-C_4$ -alquilo tal como etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o tert-butilo.  $C_1-C_2$ -Alquilo es metilo o etilo,  $C_1-C_3$ -alquilo es adicionalmente n-propilo o isopropilo.

$C_1-C_6$ -Alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metilo,  $C_2-C_4$ -alquilo como se menciona aquí y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Halogenado  $C_1-C_4$ -alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes, tal como en halogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, (R)-1-halogenoetilo, (S)-1-halogenoetilo, 2-halogenoetilo, 1,1-dihalogenoetilo, 2,2-dihalogenoetilo, 2,2,2-trihalogenoetilo, (R)-1-halogenopropilo, (S)-1-halogenopropilo, 2-halogenopropilo, 3-halogenopropilo, 1,1-dihalogenopropilo, 2,2-dihalogenopropilo, 3,3-dihalogenopropilo, 3,3,3-trihalogenopropilo, (R)-2-halogeno-1-metiletilo, (S)-2-halogeno-1-metiletilo, (R)-2,2-dihalogeno-1-metiletilo, (S)-2,2-dihalogeno-1-metiletilo, (R)-1,2-dihalogeno-1-metiletilo, (S)-1,2-dihalogeno-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletilo, 2-halogeno-1-(halogenometil)etilo, 1-(dihalogenometil)- 2,2-dihalogenoetilo, (R)-1-halogenobutilo, (S)-1-halogenobutilo, 2-halogenobutilo, 3-halogenobutilo, 4-halogenobutilo, 1,1-dihalogenobutilo, 2,2-dihalogenobutilo, 3,3-dihalogenobutilo, 4,4-dihalogenobutilo, 4,4,4-trihalogenobutilo, etc. ejemplos incluyen los grupos alquilo  $C_1-C_4$  como están definidos, tal como trifluorometilo.

$C_6-C_{12}$ -Aril- $C_1-C_4$ -alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por  $C_6-C_{12}$ -arilo, tal como en bencilo.

Hidroxio- $C_1-C_4$ -alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en donde uno o dos átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o dos grupos hidroxilo, tal como en hidroximetilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, (R)-1-hidroxipropilo, (S)-1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, (R)-2-hidroxi-1-metiletilo, (S)-2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, (R)-1-hidroxi-butilo, (S)-1-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo.

$C_1-C_6$ -Alcoxi- $C_1-C_4$ -alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en donde uno o dos átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o dos grupos alcoxi que tiene 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono, tal como en metoximetilo, (R)-1-metoxietilo, (S)-1-metoxietilo, 2-metoxietilo, (R)-1-metoxipropilo, (S)-1-metoxipropilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, (R)-2-metoxi-1-metiletilo, (S)-2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo, (R)-1-metoxibutilo, (S)-1-metoxibutilo, 2-metoxibutilo, 3-metoxibutilo, 4-metoxibutilo, etoximetilo, (R)-1-etoxietilo, (S)-1-etoxietilo, 2-etoxietilo, (R)-1-etoxipropilo, (S)-1-etoxipropilo, 2-

etoxipropilo, 3-etoxipropilo, (R)-2-etoxi-1-metiletilo, (S)-2-etoxi-1-metiletilo, 2-etoxi-1-(etoximetil)etilo, (R)-1-etoxibutilo, (S)-1-etoxibutilo, 2-etoxibutilo, 3-etoxibutilo, 4-etoxibutilo.

5 Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo amino, tal como en aminometilo, 2-aminoetilo.

10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, en particular por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino, tal como en metilaminometilo, etilaminometilo, n-propilaminometilo, isopropilaminometilo, n-butilaminometilo, 2-butilaminometilo, isobutilaminometilo o tert-butilaminometilo.

15 Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, en particular por un grupo di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino, tal como en dimetilaminometilo.

20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino, en particular por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilamino, tal como en metilcarbonilaminometilo, etilcarbonilaminometilo, n-propilcarbonilaminometilo, iso-propilcarbonilaminometilo, n-butilcarbonilaminometilo, 2-butilcarbonilaminometilo, isobutilcarbonilaminometilo o tert-butilcarbonilaminometilo.

25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino, en particular por un C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilaminocarbonilamino, tal como en metilaminocarbonilaminometilo, etilaminocarbonilaminometilo, n-propilaminocarbonilaminometilo, iso-propilaminocarbonilaminometilo, n-butilaminocarbonilaminometilo, 2-butilaminocarbonilaminometilo, isobutilaminocarbonilaminometilo o tert-butilaminocarbonilaminometilo.

30 Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino, en particular por un grupo di-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilaminocarbonilamino, tal como en dimetilaminocarbonilaminometilo, dimetilaminocarbonil-aminoetilo, dimetilaminocarbonilaminon-propilo.

35 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino, en particular por un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilamino p, tal como en metilsulfonilaminometilo, etilsulfonilaminometilo, n-propilsulfonilaminometilo, isopropilsulfonilaminometilo, n-butilsulfonilaminometilo, 2-butilsulfonilaminometilo, isobutilsulfonilaminometilo o tert-butilsulfonilaminometilo.

40 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino, en particular un grupo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquil)amino, tal como en bencilaminometilo.

45 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, tal como en N-pirrolidinilmetilo, N-piperidinilmetilo, N-morfolinilmetilo.

50 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Cicloalquilo es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. En particular, 3 a 6 átomos de carbono forman la estructura cíclica, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La estructura cíclica puede ser no sustituida o puede portar 1, 2, 3 o 4 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> radicales alquilo, preferiblemente uno o más radicales metilo.

Carbonilo es >C=O.

55 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilcarbonilo es un radical de la fórmula R-C(O)-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen acetilo, propionilo, n-butililo, 2-metilpropionilo, pivaloilo.

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo halogenado es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- 5 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arilcarbonilo es un radical de la fórmula R-C(O)-, en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen benzoilo.
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alcoxicarbonilo es un radical de la fórmula R-O-C(O)-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metoxicarbonilo.
- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonilo halogenado es un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxicarbonilo tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Ariloxicarbonilo es un radical de la fórmula R-O-C(O)-, en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen fenoxicarbonilo.
- Ciano es -C≡N.
- 15 Aminocarbonilo es NH<sub>2</sub>C(O)-.
- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilaminocarbonilo es un radical de la fórmula R-NH-C(O)-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilaminocarbonilo.
- 20 (Halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)aminocarbonilo es un C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilaminocarbonilo tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número de átomos de hidrógeno idéntico o diferente.
- C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arlaminocarbonilo es un radical de la fórmula R-NH-C(O), en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen fenilaminocarbonilo.
- 25 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alquenilo es un radical hidrocarburo con insaturación sencilla que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, e.g. vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alquenilo es, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.
- 30 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alquinilo es un radical hidrocarburo con insaturación sencilla que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, e.g. etinilo, 2-propin-1-ilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-2-ilo y similares. C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alquinilo es, en particular, 2-propin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo.
- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alquileno es un grupo alquileno de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metileno y etileno.
- C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arilo es un radical cíclico aromático, de 6 a 12 miembros, en particular de 6 a 10 miembros,. Ejemplos incluyen fenilo y naftilo.
- 35 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Arileno es un arilo dirradical. Ejemplos incluyen fen-1,4-ileno y fen-1,3-ileno. Un ejemplo adicional es fen-1,2-ileno.
- Hidroxi es -OH.
- 40 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alcoxi es un radical de la fórmula R-O-, en donde R es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi (2-metilpropoxi), tert.-butoxi pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi.
- 45 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi halogenado es un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes, tal como en halogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, (R)-1-halogenoetoxi, (S)-1-halogenoetoxi, 2-halogenoetoxi, 1,1-dihalogenoetoxi, 2,2-dihalogenoetoxi, 2,2,2-trihalogenoetoxi, (R)-1-halogenopropoxi, (S)-1-halogenopropoxi, 2-halogenopropoxi, 3-halogenopropoxi, 1,1-dihalogenopropoxi, 2,2-dihalogenopropoxi, 3,3-dihalogenopropoxi, 3,3,3-trihalogenopropoxi, (R)-2-halogeno-1-metiletoxi, (S)-2-halogeno-1-metiletoxi, (R)-2,2-

- dihalogeno-1-metiletoxi, (S)-2,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (R)-1,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (S)-1,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (R)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletoxi, (S)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletoxi, 2-halogeno-1-(halogenometil)etoxi, 1-(dihaloge-nometil)- 2,2-dihalogenoetoxi, (R)-1-halogenobutoxi, (S)-1-halogenobutoxi, 2-halogenobutoxi, 3-halogenobutoxi, 4-halogenobutoxi, 1,1-dihalogenobutoxi, 2,2-dihalogenobutoxi, 3,3-dihalogenobutoxi, 4,4-dihalogenobutoxi, 4,4,4-trihalogenobutoxi, etc. Ejemplos particulares incluyen los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> grupos alcoxi fluorados tal como se definió, tal como trifluorometoxi.
- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilcarboniloxi es un radical de la fórmula R-C(O)-O-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen acetiloxi, propioniloxi, n-butililoxi, 2-metilpropioniloxi, pivaloiloxi.
- 10 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Hidroxiclcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde uno o dos átomos de hidrógeno son reemplazados por hidroxilo. Ejemplos incluyen 2-hidroxietoxi, 3-hidroxipropoxi, 2-hidroxipropoxi, 1-metil-2-hidroxietoxi y similares.
- 15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde uno o dos átomos de hidrógeno son reemplazados por uno o dos radicales alcoxi que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 1-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi, 2-metoxipropoxi, 1-metil-1-metoxietoxi, etoximetoxi, 2-etoxietoxi, 1-etoxietoxi, 3-etoxipropoxi, 2-etoxipropoxi, 1-metil-1-etoxietoxi y similares.
- Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo amino. Ejemplos incluyen 2-aminoetoxi.
- 20 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilaminometoxi, etilaminometoxi, n-propilaminometoxi, isopropilaminometoxi, n-butilaminometoxi, 2-butilaminometoxi, isobutilaminometoxi, tert-butilaminometoxi, 2-(metilamino)etoxi, 2-(etilamino)etoxi, 2-(n-propilamino)etoxi, 2-(isopropilamino)etoxi, 2-(n-butilamino) etoxi, 2-(2-butilamino)etoxi, 2-(iso-butilamino)etoxi, 2-(tert-butilamino)etoxi.
- 25 Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen dimetilaminometoxi, dietilaminometoxi, N-metil-Netilamino)etoxi, 2-(dimetilamino)etoxi, 2-(dietilamino)etoxi, 2-(N-metil-N-etilamino)etoxi.
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo alquilcarbonilamino en donde el grupo alquilo tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilcarbonilaminometoxi, etilcarbonilaminometoxi, n-propilcarbonilaminometoxi, isopropilcarbonilaminometoxi, n-butilcarbonilaminometoxi, 2-butilcarbonilaminometoxi, iso-butilcarbonilaminometoxi, tert-butilcarbonilaminometoxi, 2-(metilcarbonilamino) etoxi, 2-(etilcarbonilamino)etoxi, 2-(n-propilcarbonilamino)etoxi, 2-(iso-propilcarbonilamino) etoxi, 2-(n-butilcarbonilamino)etoxi, 2-(2-butilcarbonilamino)etoxi, 2-(iso-butilcarbonilamino)etoxi, 2-(tertbutilcarbonilamino) etoxi. C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Ariilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-ariilcarbonilamino tal como se define aquí. Ejemplos incluyen 2-(benzoilamino)etoxi.
- 35 40 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alcoxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo alcoxycarbonilamino en donde el grupo alcoxi tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metoxicarbonilaminometoxi, etoxicarbonilaminometoxi, n-propoxicarbonilaminometoxi, isopropoxicarbonilaminometoxi, n-butoxicarbonilaminometoxi, 2-butoxicarbonilaminometoxi, iso-butoxicarbonilaminometoxi, tert-butoxicarbonilaminometoxi, 2-(metoxicarbonilamino)etoxi, 2-(etoxicarbonilamino)etoxi, 2-(n-propoxicarbonilamino)etoxi, 2-(iso-propoxicarbonilamino)etoxi, 2-(n-butoxicarbonilamino)etoxi, 2-(2-butoxicarbonilamino)etoxi, 2-(iso-butoxicarbonilamino)etoxi, 2-(tert-butoxicarbonilamino)etoxi.
- 45 50 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alqueniloxi es un radical de la fórmula R-O-, en donde R es un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6, en particular 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen viniloxi, aliloxi (2-propen-1-iloxi), 1-propen-1-iloxi, 2-propen-2-iloxi, metaliloxi (2-metilprop-2-en-1-iloxi) y similares. C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alqueniloxi es, en particular, aliloxi, 1-metilprop-2-en-1-iloxi, 2-buten-1-iloxi, 3-buten-1-iloxi, metaliloxi, 2-penten-1-iloxi, 3-penten-1-iloxi, 4-penten-1-iloxi, 1-metilbut-2-en-1-iloxi o 2-etilprop-2-en-1-iloxi.
- 55 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Ariil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo tal como se define aquí. Ejemplos incluyen benciloxi.

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es remplazado por un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen 2-(metilsulfonilamino)etoxi, 2-(etilsulfonilamino)etoxi, 2-[(2-metilpropilo)sulfonilamino]etoxi.
- 5 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es remplazado por un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde el grupo alquilo es halogenado. Ejemplos incluyen 2-(trifluorometilsulfonilamino)etoxi.
- 10 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es remplazado por un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilsulfonilamino tal como se define aquí. Ejemplos incluyen 2-(fenilsulfonilamino)etoxi, 2-(naftilsulfonilamino)etoxi.
- 15 (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aрил-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es remplazado por un grupo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)sulfonilamino, preferiblemente por un grupo (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alquil)sulfonilamino. Ejemplos incluyen 2-(bencilsulfonilamino)etoxi.
- C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroarilalquilo opcionalmente sustituidosulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es remplazado por un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituidosulfonilamino tal como se define aquí. Ejemplos incluyen 2-(piridin-3-il-sulfonilamino)etoxi.
- 20 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi es radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferiblemente 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí, en donde un átomo de hidrógeno es remplazado por un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido tal como se define aquí. Ejemplos incluyen 2-(N-pirrolidinilo)etoxi, 2-(N-morfolinilo)etoxi y 2-(N-imidazolilo)etoxi.
- 25 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-Alquilenodioxo es un radical de la fórmula -O-R-O-, en donde R es a un grupo alquileo de cadena recta o ramificada que tiene de 1 o 2 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilenodioxo.
- C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Ariloxi es un radical de la fórmula R-O-, en donde R es un grupo arilo que tiene de 6 a 12, en particular 6 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen fenoxi.
- C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroarilalquiloopcionalmente sustituido es un radical de la fórmula R-O-, en donde R es un grupo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido que tiene de 3 a 12, en particular de 3 a 7 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen piridin-2-iloxi.
- 30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquiltio es un radical de la fórmula R-S-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.
- 35 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio halogenado es un radical de la fórmula R-S-, en donde R es un radical alquilo halogenado que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen halogenometiltio, dihalogenometiltio, trihalogenometiltio, (R)-1-halogenoetiltio, (S)-1-halogenoetiltio, 2-halogenoetiltio, 1,1-dihalogenoetiltio, 2,2-dihalogenoetiltio, 2,2,2-trihalogenoetiltio, (R)-1-halogenopropiltio, (S)-1-halogenopropiltio, 2-halogenopropiltio, 3-halogenopropiltio, 1,1-dihalogenopropiltio, 2,2-dihalogenopropiltio, 3,3-dihalogenopropiltio, 3,3,3-trihalogenopropiltio, (R)-2-halogeno-1-metiletiltio, (S)-2-halogeno-1-metiletiltio, (R)-2,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (S)-2,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (R)-1,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (S)-1,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (R)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletiltio, (S)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletiltio, 2-halogeno-1-(halogenometil)etiltio, 1-(dihalogenometil)-2,2-dihalogenoetiltio, (R)-1-halogenobutiltio, (S)-1-halogenobutiltio, 2-halogenobutiltio, 3-halogenobutiltio, 4-halogenobutiltio, 1,1-dihalogenobutiltio, 2,2-dihalogenobutiltio, 3,3-dihalogenobutiltio, 4,4-dihalogenobutiltio, 4,4,4-trihalogenobutiltio, etc. Ejemplos particulares incluyen los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquiltio fluorados tal como se definió, tal como trifluorometiltio.
- 40 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilsulfinito es un radical de la fórmula R-S(O)-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito, butilsulfinito, pentilsulfinito, 1-metilbutilsulfinito, 2-metilbutilsulfinito, 3-metilbutilsulfinito, 2,2-dimetilpropilsulfinito, 1-etilpropilsulfinito, hexilsulfinito, 1,1-dimetilpropilsulfinito, 1,2-dimetilpropilsulfinito, 1-metilpentilsulfinito, 2-metilpentilsulfinito, 3-metilpentilsulfinito, 4-metilpentilsulfinito, 1,1-dimetilbutilsulfinito, 1,2-dimetilbutilsulfinito, 1,3-dimetilbutilsulfinito, 2,2-dimetilbutilsulfinito, 2,3-dimetilbutilsulfinito, 3,3-dimetilbutilsulfinito, 1-etilbutilsulfinito, 2-etilbutilsulfinito, 1,1,2-trimetilpropilsulfinito, 1,2,2-trimetilpropilsulfinito, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.
- 55

- 5  $C_1-C_6$ -Alquilsulfonilo es un radical de la fórmula  $R-S(O)_2^-$ , en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutil sulfonilo, 2-metilbutil sulfonilo, 3-metilbutil sulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutil sulfonilo, 1,2-dimetilbutil sulfonilo, 1,3-dimetilbutil sulfonilo, 2,2-dimetilbutil sulfonilo, 2,3-dimetilbutil sulfonilo, 3,3-dimetilbutil sulfonilo, 1-etilbutil sulfonilo, 2-etilbutil sulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.
- 10  $(C_1-C_6$ -alquil halogenado)sulfonilo es un  $C_1-C_6$ -alquilsulfonilo tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- 15  $C_6-C_{12}$ -Arilsulfonilo es un radical de la fórmula  $R-S(O)_2^-$ , en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen fenilsulfonilo.
- 15  $(C_6-C_{12}$ -Aрил- $C_1-C_4$ -alquil)sulfonilo es un radical de la fórmula  $R-S(O)_2^-$ , en donde R es un  $C_6-C_{12}$ -aril- $C_1-C_4$ -alquilo radical, en particular a  $C_6-C_{12}$ -aril- $C_1-C_2$ -alquilo radical tal como se define aquí. Ejemplos incluyen bencilsulfonilo.
- $C_3-C_{12}$ -Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido sulfonilo es un radical de la fórmula  $R-S(O)_2^-$ , en donde R es  $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido tal como se define aquí.
- Aminosulfonilo es  $NH_2-S(O)_2^-$ .
- 20  $C_1-C_6$ -Alquilaminosulfonilo es un radical de la fórmula  $R-NH-S(O)_2^-$  en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, iso-propilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, 2-butilaminosulfonilo, iso-butilaminosulfonilo, tert-butilaminosulfonilo.
- 25 Di- $C_1-C_6$ -alquilaminosulfonilo es un radical de la fórmula  $RR'N-S(O)_2^-$  en donde R y R' son independientemente uno de otro un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, N-metil-N-etilaminosulfonilo.
- $C_6-C_{12}$ -Arilaminosulfonilo es un radical de la fórmula  $R-NH-S(O)_2^-$  en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12, preferiblemente 6 átomos de carbono tal como se define aquí.
- Amino es  $NH_2$ .
- 30  $C_1-C_6$ -Alquilamino es un radical de la fórmula  $R-NH-$  en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, 2-butilamino, iso-butilamino, tert-butilamino.
- $(C_1-C_6$ -alquil halogenado)amino es un  $C_1-C_6$ -alquilamino tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- 35 Di- $C_1-C_6$ -alquilamino es un radical de la fórmula  $RR'N-$  en donde R y R' son independientemente uno de otro un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino.
- 40 Di- $(C_1-C_6$ -alquil halogenado)amino es a di- $C_1-C_6$ -alquilamino tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- $C_1-C_6$ -Alquilcarbonilamino es un radical de la fórmula  $R-C(O)-NH-$ , en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen acetamido (metilcarbonilamino), propionamido, n-butiramido, 2-metilpropionamido (isopropilcarbonilamino), 2,2-dimetilpropionamido y similares.
- 45  $(C_1-C_6$ -alquil halogenado)carbonilamino es un  $C_1-C_6$ -alquilcarbonilamino tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- $C_6-C_{12}$ -Arilcarbonilamino es un radical de la fórmula  $R-C(O)-NH-$ , en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen fenilcarbonilamino.
- 50  $C_2-C_6$ -Alquenilamino es un radical de la fórmula  $R-NH-$ , en donde R es un grupo alquenilo de cadena recta o ramificada que tiene de 2 a 6, en particular 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen vinilamino, alilamino (2-

propen-1-ilamino), 1-propen-1-ilamino, 2-propen-2-ilamino, metalilamino (2-metilprop-2-en-1-ilamino) y similares. C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>-Alquenilamino es, en particular, alilamino, 1-metilprop-2-en-1-ilamino, 2-buten-1-ilamino, 3-buten-1-ilamino, metalilamino, 2-penten-1-ilamino, 3-penten-1-ilamino, 4-penten-1-ilamino, 1-metilbut-2-en-1-ilamino o 2-etilprop-2-en-1-ilamino.

- 5 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alquilsulfonilamino es un radical de la fórmula R-S(O)<sub>2</sub>-NH-, en donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, 2-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, tertbulsulfonilamino.

- 10 (Halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)sulfonilamino es un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino tal como se define aquí, en donde al menos uno, e.g. 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno son reemplazados por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.

C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Arilsulfonilamino es un radical de la fórmula R-S(O)<sub>2</sub>-NH-, en donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono tal como se define aquí. Ejemplos incluyen fenilsulfonilamino.

Nitro es -NO<sub>2</sub>.

- 15 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido es un radical heterocíclico de 3 a 12 miembros incluyendo un radical heterocíclico, el cual generalmente tiene 3, 4, 5, 6, o 7 átomos formadores de anillo (miembros de anillo), un radical heterocíclico insaturado no aromático, el cual generalmente tiene 5, 6 o 7 átomos formadores de anillo, y un radical heteroaromático (hetaril), el cual generalmente tiene 5, 6 o 7 átomos formadores de anillo. Los radicales heterocíclicos pueden estar enlazados a través de un átomo de carbono (Enlazado a C) o un átomo de nitrógeno (Enlazado a N). Radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro de anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros de anillo, los cuales se seleccionan, independientemente uno de otro de O, S y N. Similares radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro de anillo, el cual se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros de anillo.

- 25 Ejemplos de C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido incluyen:

Enlazado a anillos de C saturados, de 3-4 miembros, , tal como 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo;

- 30 Enlazado a C, anillos saturados de 5 miembros, tal como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidro-pirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo;

- 35 Enlazado a C, anillo saturados de 6 miembros, tal como tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, 40 hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo;

- 45 Enlazado a N, anillos saturados de 5 miembros, tal como tetrahidropirrol-1-ilo (pirrolidin-1-ilo), tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo;

Enlazado a N, anillo saturados de 6 miembros, tal como piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo (piperazin-1-ilo), hexahidropiridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo (morfolin-1-ilo), tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo;

- 50 Enlazado a C, anillos parcialmente insaturados de 5 miembros, tal como 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-di-hidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-tien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-

5 dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1 H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1 H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1 H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo;

15 Enlazado a C, anillos parcialmente insaturados de 6 miembros, tal como 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidro-piridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidro-piridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo;

60 Enlazado a N, anillos parcialmente insaturados de 5 miembros, tal como 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo;

Enlazado a N, anillos parcialmente insaturados de 6 miembros, tal como 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidro-piridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-

5 1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo;

10 Enlazado a C, anillos heteroaromáticos de 5 miembros, tal como 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo;

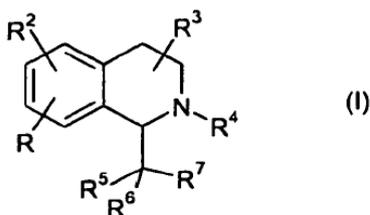
15 Enlazado a C, anillos heteroaromáticos de 6 miembros, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo (4-piridilo), piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

Enlazado a N, anillos heteroaromáticos de 5 miembros, tal como pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

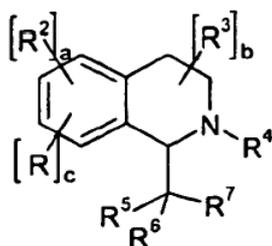
20 Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido también incluye heterociclos bicíclicos, los cuales comprenden uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros descritos y un carbociclo adicionalmente fusionado, saturado o insaturado, tal como un anillo benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, o un anillo heterocíclico adicional de 5 o 6 miembros, siendo este anillo heterocíclico saturado o no saturado o aromático. Estos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo. Ejemplos de compuestos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que comprenden un anillo cicloalqueno fusionado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizínilo, dihidroisoindolilo, dihidrochinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

$C_3$ - $C_{12}$ -Heteroarileno es un heteroarilo dirradical. Ejemplos incluyen pirid-2,5-ileno y pirid-2,4-ileno. Un ejemplo adicional es pirid-2,3-ileno.

30 Con respecto a la capacidad de los compuestos para inhibir el transportador de glicina 1, las variables R, R<sup>1</sup>, W, A<sup>1</sup>, Q, Y, A<sup>2</sup>, X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> preferiblemente tienen los siguientes significados, los cuales, cuando se toman solos o en combinación, representan realizaciones particulares de las tetrahydroisoquinolinas de la fórmula (I):



35 En dicha fórmula (I), puede haber uno o más de un sustituyente R, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup>. Más particularmente, puede haber hasta 3 sustituyentes R<sup>2</sup>, y hasta 5 sustituyentes R<sup>3</sup>. Preferiblemente, hay un sustituyente R y 1, 2 o 3 sustituyentes R<sup>2</sup>. La fórmula (I) puede ser representada entonces como sigue:



donde a es 1, 2 o 3, b es 1, 2, 3, 4 o 5 y c es 1. Si hay más de un radical R<sup>2</sup>, éstos pueden ser los mismos o diferentes radicales. Si hay más de un radicales R<sup>3</sup>, éstos pueden ser los mismos o diferentes radicales.

R es R<sup>1</sup>-W-A<sup>1</sup>-Q-Y-A<sup>2</sup>-X-, en donde R<sup>1</sup>, W, A<sup>1</sup>, Q, Y, A<sup>2</sup>, X son como se define aquí.

R<sup>1</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo halogenado (e.g. trifluorometilo, siendo un ejemplo adicional 3-fluoropropilo o 3,3,3-trifluoropropilo), hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2-hidroxi-etilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. metoxietil), amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. aminoetil, siendo un ejemplo adicional 3-amino-n-propilo o 4-amino-n-butil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. etilamino-n-propilo, n-propilamino-n-propilo o isopropilamino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional isopropilaminoetil o metilamino-n-propilo), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. dimetilamino-n-propilo o dietilamino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional dimetilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. t-butoxicarbonilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. n-propilaminocarbonilaminoetil), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo opcionalmente sustituido (e.g. bencilo), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2-(1-piperidinil)etil), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo (e.g. ciclopropilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonilo (e.g. tert-butiloxycarbonil), halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo (e.g. etilaminocarbonil), (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)aminocarbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilaminocarbonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno (e.g. prop-1-en-1-ilo), C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, naftilo, 2-CN-fenilo, 3-CN-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2-MeO-fenilo, 3-MeO-fenilo o 4-MeO-fenilo, siendo un ejemplo adicional 4-(2-fluoroetil)-fenilo, 3-NH<sub>2</sub>-fenilo, 4-NH<sub>2</sub>-fenilo o 4-aminocarbonilamino-fenil), hidroxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-hidroxialcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-ariloxi, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido oxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. isopropilamino o t-butilamino), (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. dietilamino, siendo un ejemplo adicional dimetilamino), di-(halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino, (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)carbonilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilcarbonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino, (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)sulfonilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilsulfonilamino o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-propilamino-3-piridilo, 6-bencilamino-3-piridilo, 2-tienilo, 5-(3-isoxazolilo)- 2-tienilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 8-quinolinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-3-ilo, 1,4-piperazinilo, 1-etoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-t-butoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-propil-1,4-piperazinilo, 1-propilsulfonil-1,4-piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo o 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, siendo un ejemplo adicional 3-azetidililo, 1-metilcarbonil-azetidil-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 1-benciloxycarbonilpirrolidin-3-ilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-metil-1,2-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-5-ilo, 2-acetilamino-1,3-tiazol-5-ilo, 5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo, 2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3-fenoxi-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-morfolin-4-il-3-piridilo, 2-amino-1,3-pirimidin-5-ilo, 4-piperidinilo o 1-bencil-piperidin-4-ilo). Adicionalmente, R<sup>1</sup> puede ser también C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo halogenados.

Preferiblemente, R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo), halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. trifluorometilo, siendo un ejemplo adicional 3-fluoropropilo o 3,3,3-trifluoropropilo), hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2-hidroxi-etilo o 2-hidroxi-2-metilpropilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. metoxietil), amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. aminoetil, siendo un ejemplo adicional 3-amino-n-propilo o 4-amino-n-butil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. etilamino-n-propilo, n-propilamino-n-propilo o isopropilamino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional isopropilaminoetil o metilamino-n-propilo), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. dimetilamino-n-propilo o dietilamino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional dimetilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. t-butoxicarbonilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. n-propilaminocarbonilaminoetil), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. bencilo), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2-(1-piperidinil)etil), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo (e.g. ciclopropilo), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, naftilo, 2-CN-fenilo, 3-CN-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2-MeO-fenilo, 3-MeO-fenilo o 4-MeO-fenilo, siendo un ejemplo adicional 4-(2-fluoroetil)- fenilo, 3-NH<sub>2</sub>-fenilo, 4-NH<sub>2</sub>-fenilo o 4-aminocarbonilamino-fenil), hidroxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. isopropilamino o t-butilamino), (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. dietilamino, siendo un ejemplo adicional dimetilamino), di-(halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino, (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)carbonilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilcarbonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino, (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)sulfonilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilsulfonilamino o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-propilamino-3-piridilo, 6-bencilamino-3-piridilo, 2-tienilo, 5-(3-isoxazolilo)- 2-tienilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 8-quinolinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-3-ilo, 1,4-piperazinilo, 1-etoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-t-butoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-propil-1,4-piperazinilo, 1-propilsulfonil-1,4-piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo o 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, siendo un ejemplo adicional 3-azetidililo, 1-metilcarbonil-azetidil-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 1-benciloxycarbonilpirrolidin-3-ilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-metil-1,2-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-5-ilo, 2-acetilamino-1,3-tiazol-5-ilo, 5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo, 2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3-fenoxi-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-morfolin-4-il-3-piridilo, 2-amino-1,3-pirimidin-5-ilo, 4-piperidinilo o 1-bencilpiperidin-4-ilo). Se prefiere adicionalmente si si R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>-alcoxicarbonilo (e.g. tert-butiloxicarbonil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo (e.g. etilaminocarbonil) o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno (e.g. prop-1-en-1-ilo).

En particular, R<sup>1</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo), halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. trifluorometilo, siendo un ejemplo adicional 3-fluoropropilo o 3,3,3-trifluoropropilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. metoxietilo, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. aminoetilo, siendo un ejemplo adicional 3-amino-propilo o 4-amino-n-butilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. etilamino-n-propilo, n-propilamino-n-propilo o isopropilamino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional isopropilaminoetilo o metilamino-n-propilo), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. dimetilamino-n-propilo o dietilamino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional dimetilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloxicarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. t-butoxicarbonilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. n-propilaminocarbonilaminoetil), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. bencilo), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2-(1-piperidinilo)etil), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo (e.g. ciclopropilo), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, naftilo, 2-CN-fenilo, 3-CN-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2-MeO-fenilo, 3-MeO-fenilo o 4-MeO-fenilo, siendo un ejemplo adicional 4-(2-fluoroetil)-fenilo, 3-NH<sub>2</sub>-fenilo, 4-NH<sub>2</sub>-fenilo o 4-aminocarbonilamino-fenil), hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. isopropilamino o t-butilamino), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. dietilamino, siendo un ejemplo adicional dimetilamino), o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-propilamino-3-piridilo, 6-bencilamino-3-piridilo, 2-tienilo, 5-(3-isoxazolilo)-2-tienilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 8-quinolinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-3-ilo, 1,4-piperazinilo, 1-etoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-t-butoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-propil-1,4-piperazinilo, 1-propilsulfonil-1,4-piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilo o 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, siendo un ejemplo adicional 3-azetidínilo, 1-metilcarbonil-azetidín-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 1-benciloxicarbonilpirrolidin-3-ilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-metil-1,2-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-5-ilo, 2-acetilamino-1,3-tiazol-5-ilo, 5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo, 2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3-fenoxi-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-morfolin-4-il-3-piridilo, 2-amino-1,3-pirimidin-5-ilo, 4-piperidinilo o 1-benzil-piperidin-4-ilo).

En relación con R<sup>1</sup>, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo sustituido incluye en particular C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo, tal como fenilo o naftilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquilo, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalcoxi, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-dialquilamino, morfolino y piperidinilo, aminocarbonilamino siendo un ejemplo adicional de tales sustituyentes. Lo mismo aplica a C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo sustituido en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo sustituido.

En relación con R<sup>1</sup>, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido incluye en particular C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, tal como piridilo, tienilo, diazolino, quinolinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo (azetidínilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo y pirimidinilo siendo ejemplos adicionales de tal C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido), sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxicarbonilo, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-haloalcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilsulfonilo, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-dialquilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilamino y C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g., morfolino o piperidinilo), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-ariloxicarbonilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-ariloxi y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilamino siendo ejemplos adicionales de tal sustituyentes. Lo mismo aplica a C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilo sustituido en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroaril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo sustituido.

De acuerdo con una realización, W es -NR<sup>8</sup>- y Y es un enlace. De acuerdo con una realización alternativa, W es un enlace y Y es -NR<sup>9</sup>-. De acuerdo con una realización alternativa adicional, W es un enlace y Y es un enlace, especialmente si R<sup>1</sup> es un nitrógeno enlazado a N radical, e.g. nitrógeno enlazado a N heteroarilalquilo opcionalmente sustituido tal como piperazinilo o morfolinilo.

De acuerdo con una realización, Q es -S(O)<sub>2</sub>-. De acuerdo con una realización alternativa, Q es -C(O)-.

De acuerdo con una realización particular, -W-A<sup>1</sup>-Q-Y- es -W-A<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>9</sup>-, -NR<sup>8</sup>-S(O)<sub>2</sub>-, -A<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>- o -S(O)<sub>2</sub>-.

A<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo opcionalmente sustituido (e.g. 1,2-etileno o 1,3-propileno) o un enlace. En relación con A<sup>1</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo sustituido incluye en particular C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo y ciano. Preferiblemente, A<sup>1</sup> es un enlace. Si A<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo, W es preferiblemente -NR<sup>8</sup>-.

A<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo opcionalmente sustituido (e.g. metileno o etileno), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo-NR<sup>10</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo (e.g. etileno-N(propilsulfonil)-etileno), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arileno opcionalmente sustituido (e.g. 1,4-fenileno o 1,2-fenileno), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarileno opcionalmente sustituido (2,5-piridileno o 2,3-piridileno) o un enlace. Preferiblemente, A<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo opcionalmente sustituido (e.g. metileno o etileno), C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo-OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo o -C<sub>4</sub>-alquileo-NR<sup>10</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo (e.g. etileno-N(propilsulfonilretileno)). Más preferiblemente, A<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo (e.g. metileno o etileno). Alternativamente, se prefiere que A<sup>2</sup> sea C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arileno opcionalmente sustituido, en particular C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arileno seleccionado del grupo consistente fen-1,4-ileno y fen-1,3-ileno, o C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarileno opcionalmente sustituido, en particular C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarileno seleccionado del grupo consistente pirid-2,5-ileno y pirid-2,4-ileno. Si A<sup>2</sup> es un enlace, X es preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo opcionalmente sustituido.

En relación con  $A^2$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alquileo sustituido incluye en particular  $C_1$ - $C_4$ -alquileo sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo y ciano.

En relación con  $A^2$ ,  $C_6$ - $C_{12}$ -arileno sustituido incluye en particular  $C_6$ - $C_{12}$ -arileno sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxicarbonilo, ciano,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi,  $C_1$ - $C_4$ -haloalcoxi,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfonilo, amino,  $C_1$ - $C_4$ -alquilamino,  $C_1$ - $C_4$ -dialquilamino,  $C_6$ - $C_{12}$ -arilamino y  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g., morfolino o piperidinilo).

En relación con  $A^2$ ,  $C_6$ - $C_{12}$ -heteroarileno sustituido incluye en particular  $C_6$ - $C_{12}$ -heteroarileno sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxicarbonilo, ciano,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi,  $C_1$ - $C_4$ -haloalcoxi,  $C_1$ - $C_4$ -alquilsulfonilo, amino,  $C_1$ - $C_4$ -alquilamino,  $C_1$ - $C_4$ -dialquilamino,  $C_6$ - $C_{12}$ -arilamino y  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g., morfolino o piperidinilo).

X es -O-,  $-NR^{11}$ -, -S- o  $C_1$ - $C_4$ -alquileo opcionalmente sustituido (e.g.  $-CH_2-$ ). en relación con X,  $C_1$ - $C_4$ -alquileo sustituido incluye en particular  $C_1$ - $C_4$ -alquileo sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo y ciano. Preferiblemente, X es -O-,  $-NR$ " o -S-. Más preferiblemente, X es -O- o  $-NR$ ".

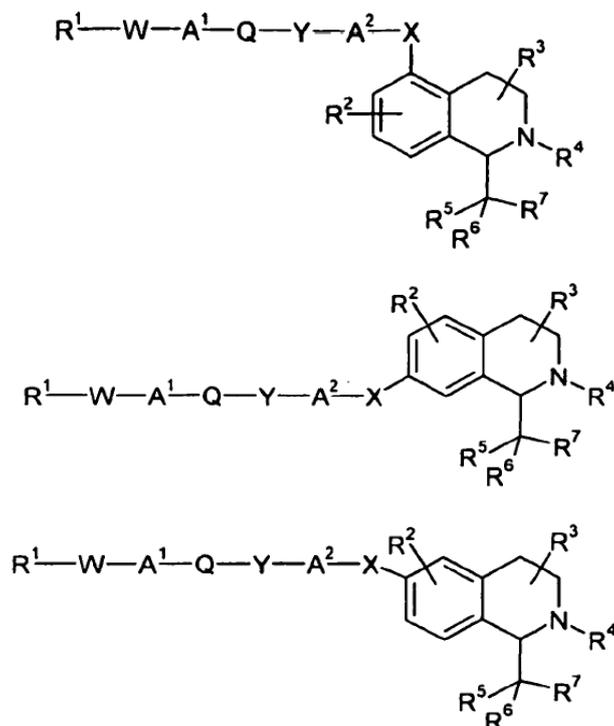
De acuerdo con una realización particular,  $A^2$  es un enlace y X es  $C_1$ - $C_4$ -alquileo opcionalmente sustituido.

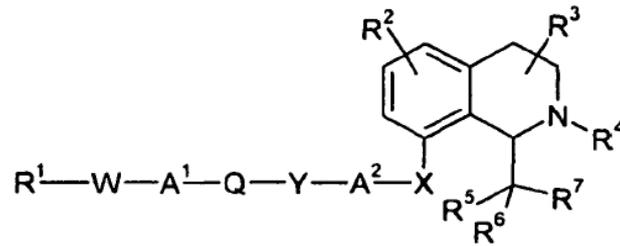
De acuerdo con una realización particular adicional,  $-Y-A^2-X-$  es  $-NR^9-C_1-C_4$ -alquileo-O- (e.g.  $-NH-(CH_2)_2-O-$ ),  $-C_1-C_4$ -alquileo-O- (e.g.  $-(CH_2)_3-O-$ ),  $-NR^9-C_1-C_4$ -alquileo-NH- (e.g.  $-NH-(CH_2)_2-NH-$ ),  $-NR^9-CH_2CO-NH-$  (e.g.  $-NHCH_2CO-NH-$ ),  $-NR^9-C_1-C_4$ -alquileo- (e.g.  $-NH-CH_2-$ ),  $-NR^9-1,4$ -fenileno-O- (e.g.  $-NH-1,4$ -fenileno-O-),  $-NR^9-1,2$ -fenileno-O- (e.g.  $-NH-1,2$ -fenileno-O-),  $-NR^9-2,5$ -piridileno-O- (e.g.  $-NH-2,5$ -piridileno-O-) o  $-NR^9-2,3$ -piridileno-O- (e.g.  $-NH-2,3$ -piridileno-O-), teniendo  $-Y-A^2-X-$  preferiblemente 2 a 6, 3 a 5 y especialmente 4 átomos en la cadena principal.

De acuerdo con una realización particular,  $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X$  es  $R^1-S(O)_2-NH-A^2-X$ ,  $R^1-NH-S(O)_2-A^2-X$ ,  $R^1-C(O)-NH-A^2-X$  o  $R^1-NH-C(O)-A^2-X$ .

De acuerdo con una realización particular adicional,  $-Y-A^2-X-$  es  $-C_1-C_4$ -alquileo-O- o  $-NR^9-C_1-C_4$ -alquileo-O-, teniendo  $-Y-A^2-X-$  preferiblemente 2 a 6, 3 a 5 y especialmente 4 átomos en la cadena principal. Ejemplos particulares de  $-Y-A^2-X$  incluyen  $-(CH_2)_3-O-$  y  $-NR^9-(CH_2)_2-O-$ .

El radical  $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X$  puede, en principio, estar enlazado a la posición 5, 6, 7 u 8 del esqueleto de tetrahidroisoquinolina:



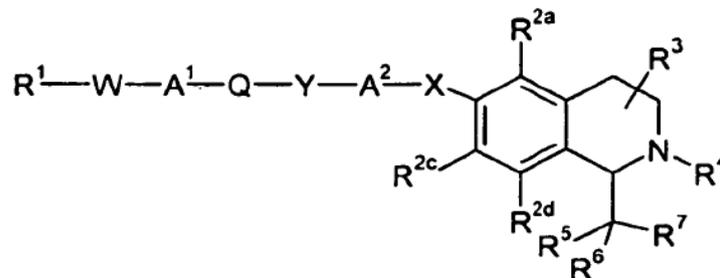
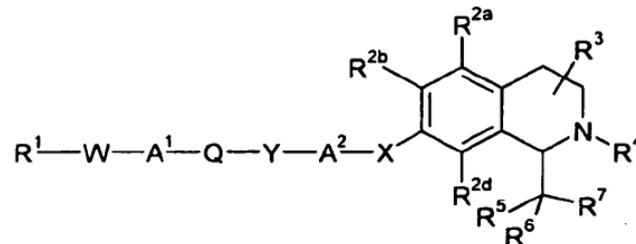
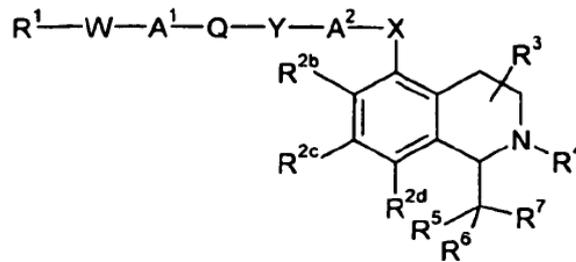


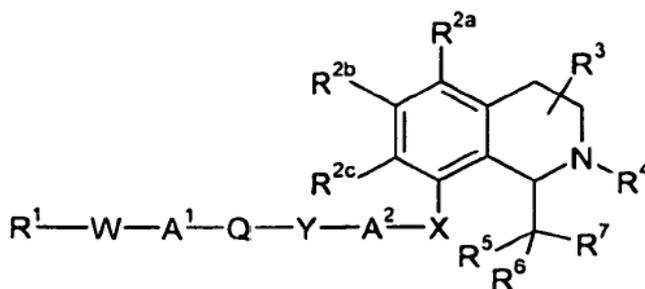
En dichas fórmulas,  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $O$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

Se prefieren tetrahydroisoquinolinas que tiene el radical  $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X$  en la posición 5, 6 o 7.

Se prefieren particularmente las tetrahydroisoquinolinas que tienen el radical  $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X$  en la posición 7.

- 5 Además del radical  $R^1-W-A^1-Q-Y-X$ , las tetrahydroisoquinolinas de la invención pueden tener uno o más de un sustituyente adicional enlazado a la posición 5-, 6-, 7- u 8- del esqueleto de tetrahydroisoquinolina. En la posición 5-, 6-, 7- y/o 8, el esqueleto de tetrahydroisoquinolina puede ser sustituido así con uno o más del radical  $R^2$ . Si hay más de un radical  $R^2$ , éstos pueden ser el mismo o diferentes radicales. En particular, en la posición 5-, 6-, 7- y/o 8-, el esqueleto de tetrahydroisoquinolina puede ser sustituido con uno o más del radical  $R^2$ . Las tetrahydroisoquinolinas de la invención pueden por lo tanto ser representadas por una de las siguientes fórmulas:
- 10





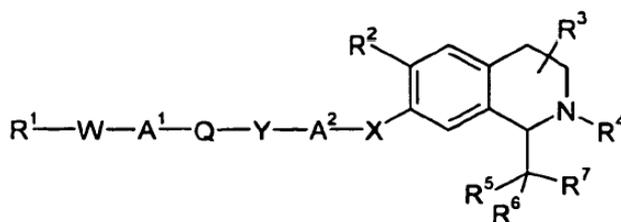
en donde  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$  tienen independientemente el significado de  $R^2$  y  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

- 5  $R^2$  es hidrógeno, halógeno (e.g. fluoro, cloro o bromo),  $C_1$ - $C_8$ -alquilo (e.g. metil), halogenado  $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. trifluorometil), hidroxí- $C_1$ - $C_4$ -alquilo, -CN,  $C_2$ - $C_8$ -alquenoilo,  $C_2$ - $C_6$ -alquinoilo,  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, 4-F-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2-Me-fenilo, 4-Me-fenilo o 4-isopropil-fenil), hidroxí,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi (e.g. metoxi), halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi,  $C_2$ - $C_6$ -alquenoilo,  $C_6$ - $C_{12}$ -aril- $C_1$ - $C_4$ -alcoxi (e.g. benciloxi),  $C_1$ - $C_6$ -alquilcarbonilo (e.g. metilcarbonilo),  $C_1$ - $C_6$ -alquiltio,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfinilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo, aminosulfonilo, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino,  $C_2$ - $C_6$ -alquencilamino o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.
- 10 En relación con  $R^2$ ,  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo sustituido incluye en particular  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo, tal como fenilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno y  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo, ciano,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi y  $C_1$ - $C_4$ -haloalcoxi.

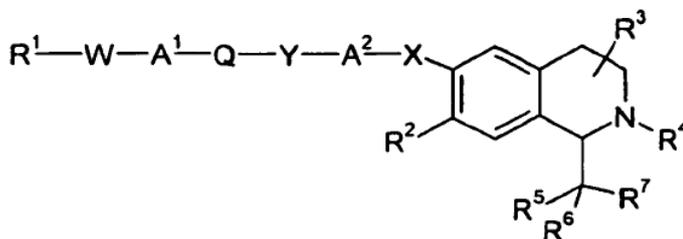
- En relación con  $R^2$ ,  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo sustituido opcionalmente sustituido incluye en particular  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, tal como morfolinilo, pirrolidinilo y piperidinilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo, ciano,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi y  $C_1$ - $C_4$ -haloalcoxi.
- 15

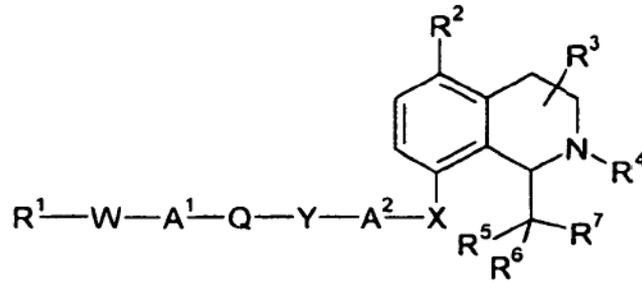
Preferiblemente,  $R^2$  es hidrógeno, halógeno (e.g. fluoro o bromo), o  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi (e.g. metoxi).

De acuerdo con una realización particular, las tetrahydroisoquinolinas de la invención tienen una de las siguientes fórmulas:



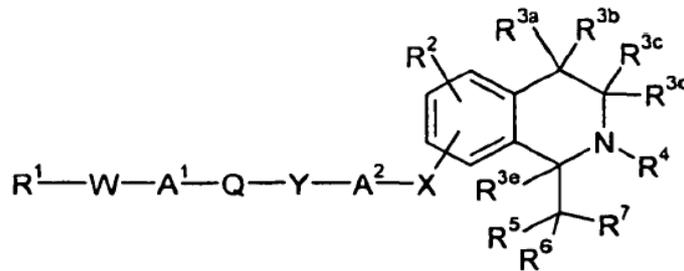
20





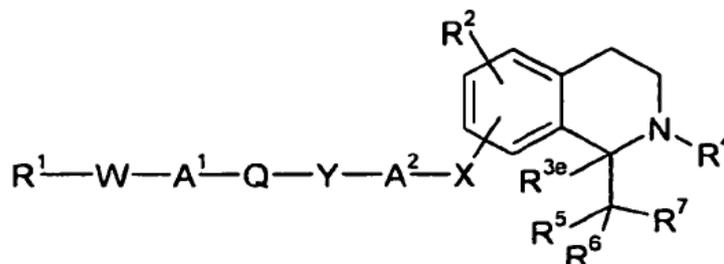
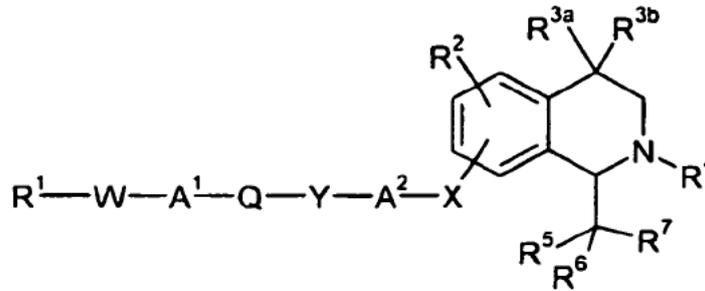
en donde  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

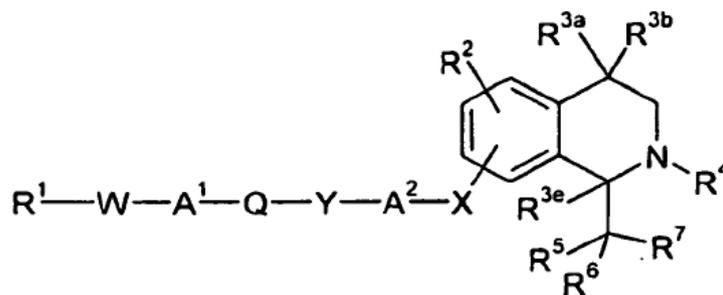
5 En la posición 1-, 3- y/o 4, las tetrahydroisoquinolinas de la invención puede ser sustituidas con uno o más de un radical  $R^3$ . Si hay más de un radical  $R^3$ , éstos pueden ser el mismo o diferentes radicales. Las tetrahydroisoquinolinas de la invención pueden ser representadas por lo tanto por la siguiente fórmula:



en donde  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{3d}$ ,  $R^{3e}$  tienen independientemente el significado de  $R^3$  y  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

10 De acuerdo con una realización particular, las tetrahydroisoquinolinas de la invención tienen una de las siguientes fórmulas:





en donde  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3e}$  tienen independientemente el significado de  $R^3$  y  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

5  $R^3$  es hidrógeno, halógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. 4-metilo o 4,4-dimetil),  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, o dos radicales  $R^3$  junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo carbonilo.

Preferiblemente,  $R^3$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. 4,4-dimetil).

10  $R^4$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. metilo, etilo, isopropilo),  $C_1$ - $C_4$ -alquilo halogenado (e.g. 2,2,2-trifluoroetil), hidroxi- $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi- $C_1$ - $C_4$ -alquilo, amino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. aminoetil),  $CH_2CN$ ,  $-CHO$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alquilcarbonilo (e.g. metilcarbonil), ( $C_1$ - $C_4$ -alquil halogenado)carbonilo (e.g. t fluorometilcarbonil),  $C_6$ - $C_{12}$ -arilcarbonilo,  $C_1$ - $C_6$ -alquilaminocarbonilo (e.g. metilaminocarbonilo o etilaminocarbonil),  $C_2$ - $C_6$ -alquenilo (e.g. 1,2-propenilo),  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NHCN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo (e.g. propilsulfonilo o metilsulfonil),  $C_6$ - $C_{12}$ -arilsulfonilo (e.g. fenilsulfonil), amino,  $-NO$  o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 1,3-diazol-2-ilo).

15 Preferiblemente,  $R^4$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. metil),  $C_1$ - $C_4$ -alquilo halogenado (e.g. 2,2,2-trifluoroetil), amino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. aminoetil),  $CH_2CN$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alquilcarbonilo (e.g. metilcarbonil), ( $C_1$ - $C_4$ -alquil)carbonilo halogenado (e.g. trifluorometilcarbonil),  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NHCN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo (e.g. propilsulfonil), amino,  $-NO$  o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 1,3-diazol-2-ilo).

20  $R^5$  es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido (e.g. metilo o isopropilo),  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. isopropilaminometil), di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. dimetilaminometilo o dietilaminometil),  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido- $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. N-pirrolidinimetilo o N-morfolinimetil),  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido (e.g. 4-Cl-fenil) o hidroxi.

$R^6$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido (e.g. metil) o hidroxi.

En relación con  $R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido incluye en particular  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno, hidroxi,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi y amino.

25 En relación con  $R^5$ ,  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo sustituido incluye en particular  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo, tal como fenilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo, ciano,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi y  $C_1$ - $C_4$ -haloalcoxi.

Preferiblemente,  $R^5$  es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. isopropilo, siendo un ejemplo adicional metilo).

Preferiblemente,  $R^6$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. metil).

De acuerdo con una realización particular,  $R^5$  es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. metil) y  $R^6$  es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. metil).

30 De acuerdo con una realización particular,  $R^6$  es hidrógeno.

Alternativamente,  $R^5$  y  $R^6$  juntos son carbonilo o, preferiblemente,  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos opcionalmente sustituido (e.g. etileno, propileno, butileno, pentileno, 2,2-difluoropropileno o 2,2-dimetilpropileno), en donde un  $-CH_2-$  de  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno o  $-NR^{12}-$ .

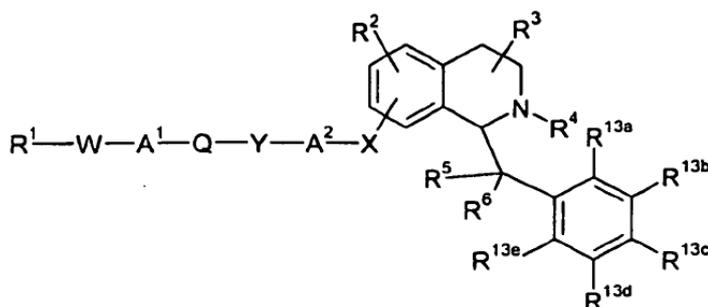
35 En relación con  $R^5$  y  $R^6$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos sustituido incluye en particular  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $C_1$ - $C_4$ -haloalquilo, ciano,  $C_1$ - $C_4$ -alcoxi y  $C_1$ - $C_4$ -haloalcoxi.

40  $R^7$  es  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, 4-F-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2,6-di-Cl-fenilo, 3,4-di-Cl-fenilo, 2-Br-fenilo, 4-Br-fenilo, 2-CF<sub>3</sub>-fenilo, 4-CN-fenilo, 2-MeO-fenilo, 2-MeO-fenilo, 4-MeO-fenilo, 3-OH-4-Cl-fenilo, 2-Cl-4-MeO-fenilo, 2-MeO-4-Cl-fenilo o 2-Me-fenilo, siendo un ejemplo adicional 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2-NH<sub>2</sub>-3-Cl-fenil),  $C_3$ - $C_{12}$ -cicloalquilo opcionalmente sustituido o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 2-piridilo o 3-Cl-piridilo).

En relación con  $R^7$ ,  $C_3$ - $C_{12}$ -cicloalquilo sustituido incluye en particular  $C_3$ - $C_{12}$ -cicloalquilo, tal como ciclopropilo o ciclohexilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido, halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, CN, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino y  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

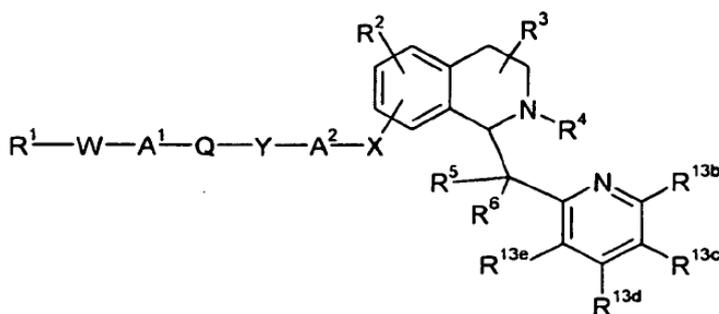
- 5 En relación con  $R^7$ , sustituido  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo incluye en particular  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo, tal como fenilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno (e.g. F, Cl, Br),  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido (e.g. metil), halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. trifluormetil), CN, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi (e.g. metoxi),  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi halogenado, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino y  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.
- 10 En relación con  $R^7$ ,  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo sustituido opcionalmente sustituido incluye en particular  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, tal como piridilo y en particular 2-piridilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de halógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido, halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, CN, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino y  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.
- 15 En relación con  $R^7$ ,  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido en particular es  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilo, e.g. piridilo y en particular 2-piridilo.

Preferiblemente,  $R^7$  es  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido, en particular como en las tetrahydroisoquinolinas de la fórmula:



- 20 en donde  $R^1$ , W,  $A^1$ , Q, Y,  $A^2$ , X,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son como se define aquí, y  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$  independientemente son hidrógeno, halógeno (e.g. F, Cl o Br),  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido (e.g. metil), halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. trifluormetil), CN, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi (e.g. metoxi), amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

- También se prefiere si  $R^7$  es  $C_6$ - $C_{12}$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, en particular como en las tetrahydroisoquinolinas de la fórmula:
- 25



- en donde  $R^1$ , W,  $A^1$ , Q, Y,  $A^2$ , X,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son como se define aquí, y  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$  independientemente son hidrógeno, halógeno (e.g. F, Cl o Br),  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido (e.g. metil), halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. trifluormetil), CN, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi (e.g. metoxi), amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.
- 30

En relación con  $R^7$  o  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo sustituido incluye en particular  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, especialmente  $C_1$ - $C_4$ -alquilo, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino y  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. morfolinilo o piperidinilo).

De acuerdo con una realización particular,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$  son hidrógeno y  $R^{13c}$  es diferente de hidrógeno (para-mono-substitución).

De acuerdo con una realización particular adicional,  $R^{13a}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$  son hidrógeno y  $R^{13b}$  es diferente de hidrógeno (meta-mono-substitución).

- 5 En relación con  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$ ,  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido incluye en particular morfolinilo, imidazolilo y pirazolilo.

$R^8$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo. Preferiblemente,  $R^8$  es hidrógeno.

$R^9$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo o amino- $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. amino-n-propilo, siendo un ejemplo adicional 2-aminoetil). Preferiblemente,  $R^9$  es hidrógeno.

- 10  $R^{10}$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo o  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo (e.g. n-propilsulfonil). Preferiblemente,  $R^{10}$  es hidrógeno.

$R^{11}$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo. Preferiblemente,  $R^{11}$  es hidrógeno.

Alternativamente,  $R^9$ ,  $R^{11}$  juntos son  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos (e.g. etileno).

$R^{12}$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo. Preferiblemente,  $R^{12}$  es hidrógeno.

- 15 De acuerdo con una realización particular,  $A^2$  es  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos (e.g. etileno),  $Y$  es  $-NR^9$ -,  $X$  es  $-NR^{11}$ -, y  $R^9$ ,  $R^{11}$  juntos son  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos (e.g. etileno).

De acuerdo con una realización particular adicional,  $A^2$  es  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos- $NR^{10}$ - $C_1$ - $C_4$ -alquilenos y  $-NR^{10}$ - es  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo (e.g. etileno- $N$ (propilsulfonil)- etileno).

Realizaciones particulares de tetrahidroisoquinolinas de la invención resultan si

- 20  $R^1$  es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo), halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. trifluorometilo, 3-fluoropropilo o 3,3,3-trifluoropropilo), hidroxio- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. 2-hidroxietilo o 2-hidroxio-2-metilpropilo),  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. metoxietil), amino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. aminoetil, 3-amino-n-propilo o 4-amino-n-butilo),  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. etilamino-n-propilo, npropilamino-n-propilo, isopropilamino-n-propilo, isopropilaminoetil o metilamino-n-propilo), di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. dimetilamino-n-propilo, dietilamino-n-propilo o dimetilaminoetil),  $C_1$ - $C_6$ -alquiloxycarbonilamino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. t-butoxicarbonilaminoetil),  
 25  $C_1$ - $C_6$ -alquilaminocarbonilamino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. n-propilaminocarbonilaminoetil),  $C_6$ - $C_{12}$ -aril- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. bencilo),  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido- $C_1$ - $C_4$ -alquilo (e.g. 2-(1-piperidinilo)etil),  $C_3$ - $C_{12}$ -cicloalquilo (e.g. ciclopropilo),  $C_1$ - $C_6$ -alcoxicarbonilo (e.g. tert-butiloxycarbonil),  $C_1$ - $C_6$ -alquilaminocarbonilo (e.g. etilaminocarbonil),  $C_2$ - $C_6$ -alquilenos (e.g. prop-1-en-1-ilo),  $C_6$ - $C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, naftilo, 2-CN-fenilo, 3-CN-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2-MeO-fenilo, 3-MeO-fenilo, 4-MeO-fenilo, 4-(2-fluoroetil)- fenilo, 3-NH<sub>2</sub>-fenilo, 4-NH<sub>2</sub>-fenilo o 4-aminocarbonilamino-fenil), hidroxio,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino (e.g. isopropilamino o t-butilamino), di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino (e.g. dietilamino o dimetilamino) o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-propilamino-3-piridilo, 6-bencilamino-3-piridilo, 2-tienilo, 5-(3-isoxazolilo)- 2-tienilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 8-quinolinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-3-ilo, 1,4-piperazinilo, 1-etoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-t-butoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-propil-1,4-piperazinilo, 1-propilsulfonil-1,4-piperazinilo, morfolinilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo o 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo, 3-azetidino, 1-metilcarbonil-azetidino-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 1-benciloxycarbonilpirrolidin-3-ilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 3-amino-1,2,4-triazol-5-ilo, 5-metil-1,2-oxazol-4-ilo, 2-amino-1,3-tiazol-5-ilo, 2-acetilamino-1,3-tiazol-5-ilo, 5-metilamino-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo, 2-piridilo, 6-metoxi-3-piridilo, 3-fenoxi-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-morfolino-4-il-3-piridilo, 2-amino-1,3-pirimidin-5-ilo, 4-piperidinilo o 1-benzil-piperidin-4-ilo);

$W$  es  $-NR^8$ - o un enlace;

$A^1$  es  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos (e.g. 1,2-etileno o 1,3-propileno) o un enlace;

$Q$  es  $-S(O)_2$ - o  $-C(O)$ ;

$Y$  es  $-NR^9$ -,  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos (e.g. metileno) o un enlace;

- 45  $A^2$  es  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos (e.g. metileno o etileno),  $C_6$ - $C_{12}$ -arileno (e.g. 1,4-fenileno o 1,2-fenileno) o  $C_6$ - $C_{12}$ -heteroarileno (2,5-piridileno o 2,3-piridileno);

$X$  es  $-O$ -,  $-NR^{11}$ - o  $C_1$ - $C_4$ -alquilenos;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno (e.g. fluoro o bromo), o  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi (e.g. metoxi);

$R^3$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo (e.g. 4,4-dimetil);

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metil), halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2,2,2-trifluoroetil), amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. aminoetil), CH<sub>2</sub>CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo (e.g. metilcarbonil), (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)carbonilo (e.g. trifluorometilcarbonil), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NHCN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo (e.g. propilsulfonilo, amino), -NO, o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 1,3-diazol-2-ilo);

5 R<sup>5</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metilo o isopropilo) o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido (e.g. 4-Cl-fenil);

R<sup>6</sup> es hidrógeno, hidroxilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, o

R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos opcionalmente sustituidos (e.g. etileno, propileno o 2,2-difluoropropileno);

10 R<sup>7</sup> es C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, 4-F-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2,6-di-Cl-fenilo, 3,4-di-Cl-fenilo, 2-Br-fenilo, 4-Br-fenilo, 2-CF<sub>3</sub>-fenilo, 4-CN-fenilo, 2-MeO-fenilo, 2-MeO-fenilo, 4-MeO-fenilo, 3-OH-4-Cl-fenilo, 2-Cl-4-MeO-fenilo, 2-MeO-4-Cl-fenilo, 2-Mefenilo, 2-F-fenilo, 3-F-fenilo o 2-NH<sub>2</sub>-3-Cl-fenil), o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido (e.g. 2-piridilo o 3-Cl-piridilo);

R<sup>8</sup> es hidrógeno;

R<sup>9</sup> es hidrógeno o amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. 2-aminoetil);

R<sup>10</sup> es hidrógeno; y

15 R<sup>11</sup> es hidrógeno, o

R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos (e.g. etileno).

Realizaciones adicionales particulares de tetrahidroisoquinolinas de la invención resultan si

20 R<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o 2,2-dimetilpropilo), halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. trifluorometil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. metoxietil), amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. aminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. etilamino-n-propilo, n-propilamino-n-propilo o isopropilaminon-propilo), di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. dimetilamino-n-propilo o dietilamino-n-propilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. t-butoxicarbonilaminoetil), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. n-propilaminocarbonilaminoetil), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. bencilo), C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo (e.g. ciclopropilo), C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, naftilo, 2-CN-fenilo, 3-CN-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2-MeO-fenilo, 3-MeO-fenilo o 4-MeO-fenil), hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. isopropilamino), (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino (e.g. dietilamino o t-butilamino) o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 3-piridilo, 6-cloro-3-piridilo, 6-amino-3-piridilo, 6-propilamino-3-piridilo, 6-bencilamino-3-piridilo, 2-tienilo, 5-(3-isoxazolilo)-2-tienilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-dimetil-1,2-diazol-4-ilo, 1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1,2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 8-quinolinilo, piperidin-1-ilo, piperidin-3-ilo, 1,4-piperazinilo, 1-etoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-t-butoxicarbonil-1,4-piperazinilo, 1-propil-1,4-piperazinilo, 1-propilsulfonil-1,4-piperazinilo, morfolinilo;

30 1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-ilo o 6-cloro-imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo);

W es -NR<sup>8</sup>- o un enlace;

A<sup>1</sup> es un enlace;

Q es -S(O)<sub>2</sub>- o -C(O)-;

35 Y es -NR<sup>9</sup>- o un enlace;

A<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos (e.g. metileno o etileno);

X es -O- o -NR<sup>11</sup>-;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno (e.g. fluoro o bromo), o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi (e.g. metoxi);

R<sup>3</sup> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. 4,4-dimetil);

40 R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. metil), halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. 2,2,2-trifluoroetil), amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo (e.g. aminoetil), CH<sub>2</sub>CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo (e.g. metilcarbonil), (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)carbonilo (e.g. trifluorometilcarbonil), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NHCN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo (e.g. propilsulfonilo, amino), -NO, o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido (e.g. 1,3-diazol-2-ilo);

R<sup>5</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo (e.g. isopropilo);

45 R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, o

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenos opcionalmente sustituidos (e.g. etileno, propileno o 2,2-difluoropropileno);

R<sup>7</sup> es C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>arilo opcionalmente sustituido (e.g. fenilo, 4-F-fenilo, 2-Cl-fenilo, 3-Cl-fenilo, 4-Cl-fenilo, 2,4-di-Cl-fenilo, 2,6-di-Cl-fenilo, 3,4-di-Cl-fenilo, 2-Br-fenilo, 4-Br-fenilo, 2-CF<sub>3</sub>-fenilo, 4-CN-fenilo, 2-MeOfenilo, 2-MeO-fenilo, 4-MeO-fenilo, 3-OH-4-Cl-fenilo, 2-Cl-4-MeO-fenilo, 2-MeO<sub>4</sub>-Cl-fenilo o 2-Mefenil), o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilo opcionalmente sustituido ;

5 R<sup>8</sup> es hidrógeno;

R<sup>9</sup> es hidrógeno;

R<sup>10</sup> es hidrógeno; y

R<sup>11</sup> es hidrógeno, o

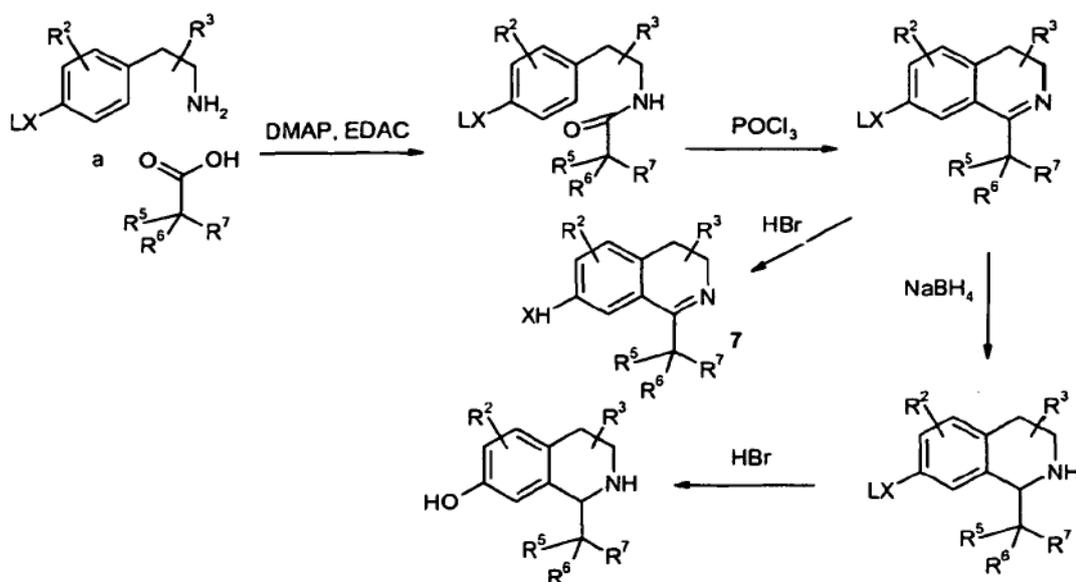
R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo (e.g. etileno).

10 Compuestos particulares de la presente invención son las tetrahydroisoquinolinas divulgadas en los ejemplos de preparación y las sales de adición ácida toleradas fisiológicamente de las mismas.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados por analogía con métodos que son bien conocidos en la técnica. Métodos adecuados para la preparación de compuestos de la fórmula (I) se delinean en los siguientes esquemas.

15 El proceso representado en el esquema 1 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, donde X es -O- o -S-.

Esquema 1:



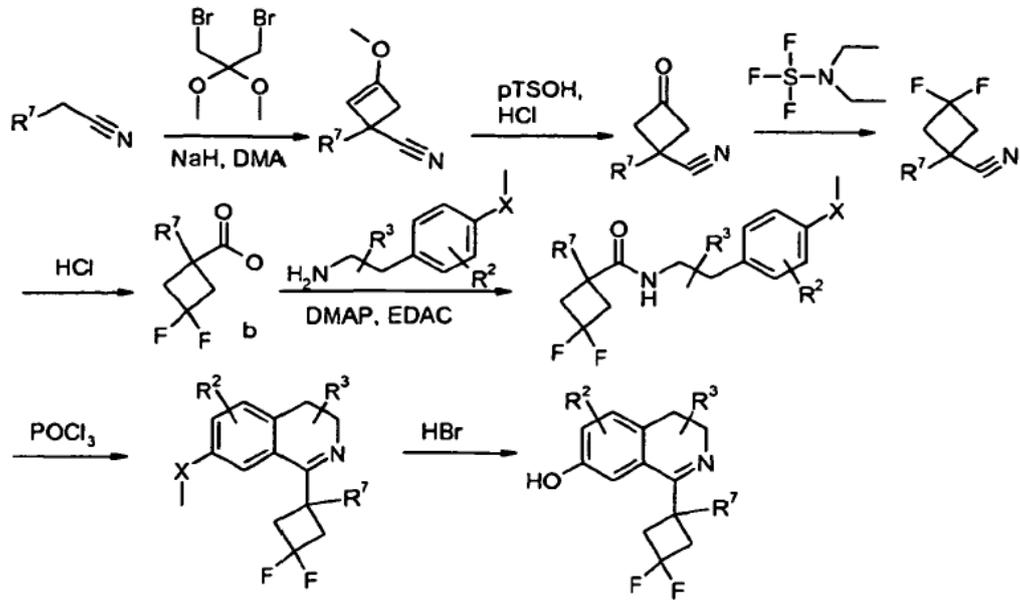
En el esquema 1, las variables, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son como se define aquí y L es un grupo protector adecuado (por ejemplo, L= Me).

20 La formación de amida en el Esquema 1 puede llevarse a cabo también con otros métodos de acoplamiento de péptidos (por ejemplo "The Practice of Peptide Synthesis", M. Bodansky, A. Bodansky, Springer Verlag, 1994). En la etapa de la reacción de ciclización de Bischler-Napieralki, El POCl<sub>3</sub> puede ser reemplazado por PCl<sub>5</sub>, otros ácidos de Lewis o combinaciones de los mismos

25 El proceso representado en el esquema 1 también es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde X es alquileo opcionalmente sustituido. En este caso, L es un grupo que representa, o puede ser convertido en, la cadena lateral deseada R<sup>1</sup>-W-A<sup>1</sup>-Q-Y-A<sup>2</sup>-.

El proceso representado en el esquema 2 es en particular útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, donde X es -O- y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos son -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

Esquema 2

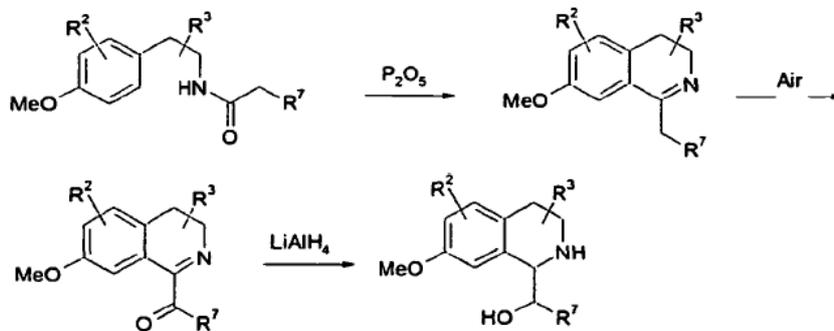


En el esquema 2, las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

De manera análoga, los intermediarios A y B pueden ser convertidos en las correspondientes dihidroisoquinolinas de la fórmula (II) y tetrahidroisoquinolinas de la fórmula (I).

- 5 El proceso representado en el esquema 3 es útil en particular para obtener tetrahidroisoquinolinas, donde X es -O-,  $R^5$  es hidroxilo y  $R^6$  es hidrógeno.

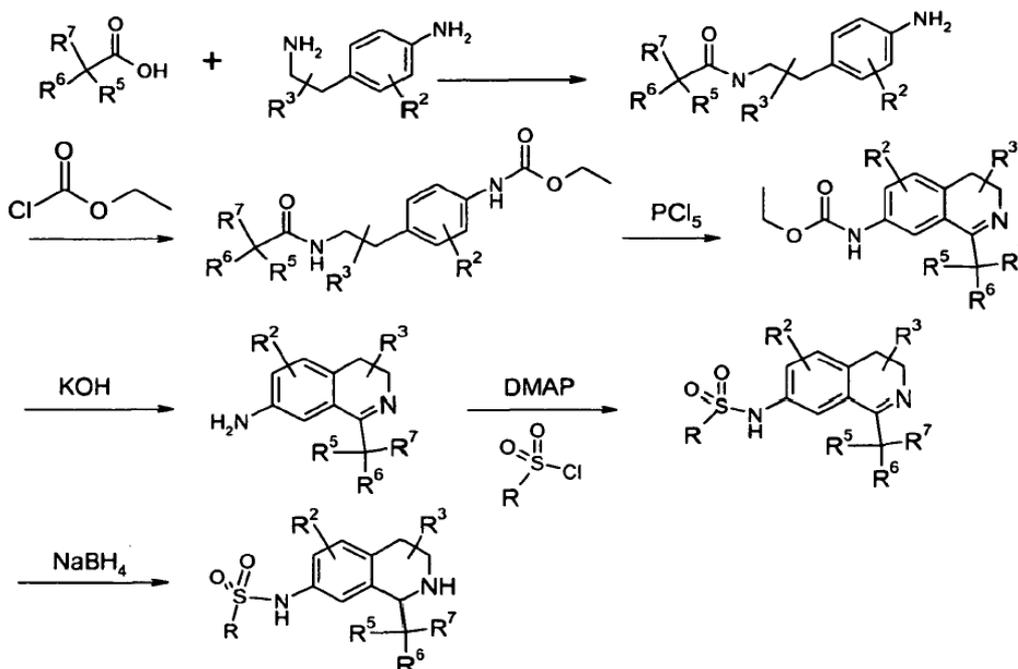
Esquema 3:



En el esquema 3, las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

- 10 El proceso representado en el esquema 4 es útil para obtener tetrahidroisoquinolinas, en donde X es -NH-.

Esquema 4:

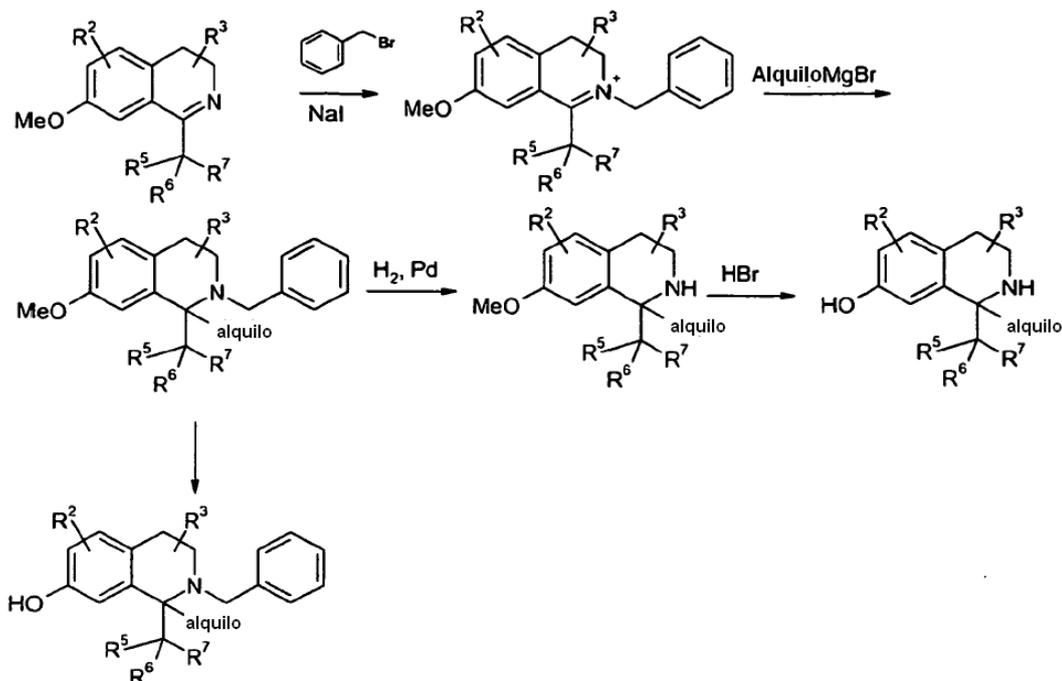


En el esquema 4, las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí y  $R$  es - o puede ser convertido en  $-R^1-W-A^1-$ .

5 En la etapa de reacción de ciclización de Bischler-Napieralski, el  $POCl_3$  puede ser reemplazado por  $PCl_5$ , otros ácidos de Lewis o combinaciones de los mismos.

El proceso representado en el esquema 5 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde  $X$  es  $-O-$  o  $-NR^{11}-$ , y  $R^3$  es 1-alkilo.

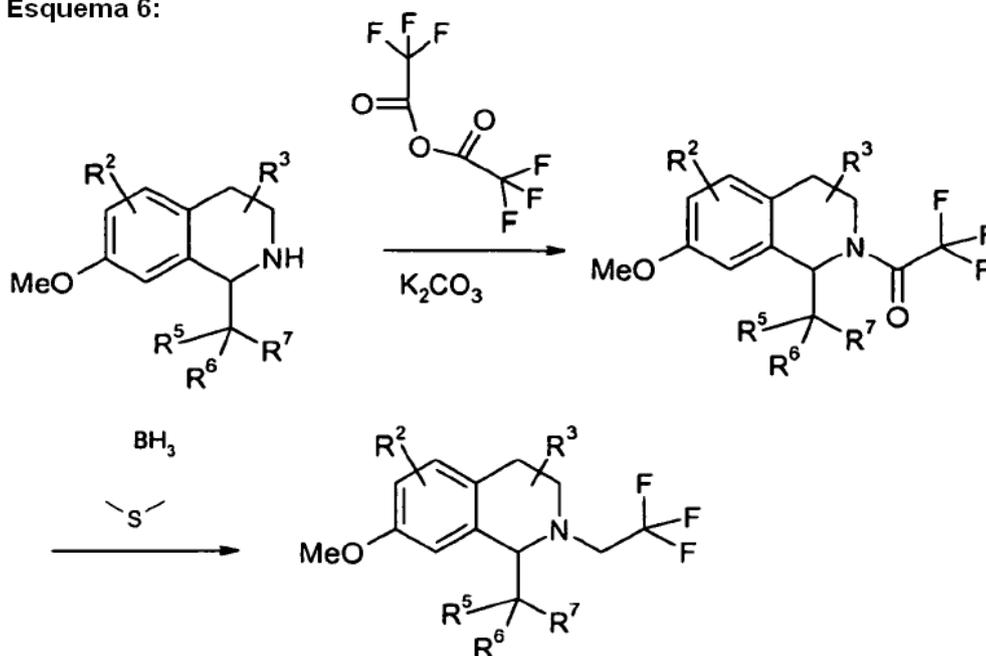
Esquema 5:



10 En el esquema 5, las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

El proceso representado en el esquema 6 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde  $R^4$  es alkilo halogenado.

Esquema 6:

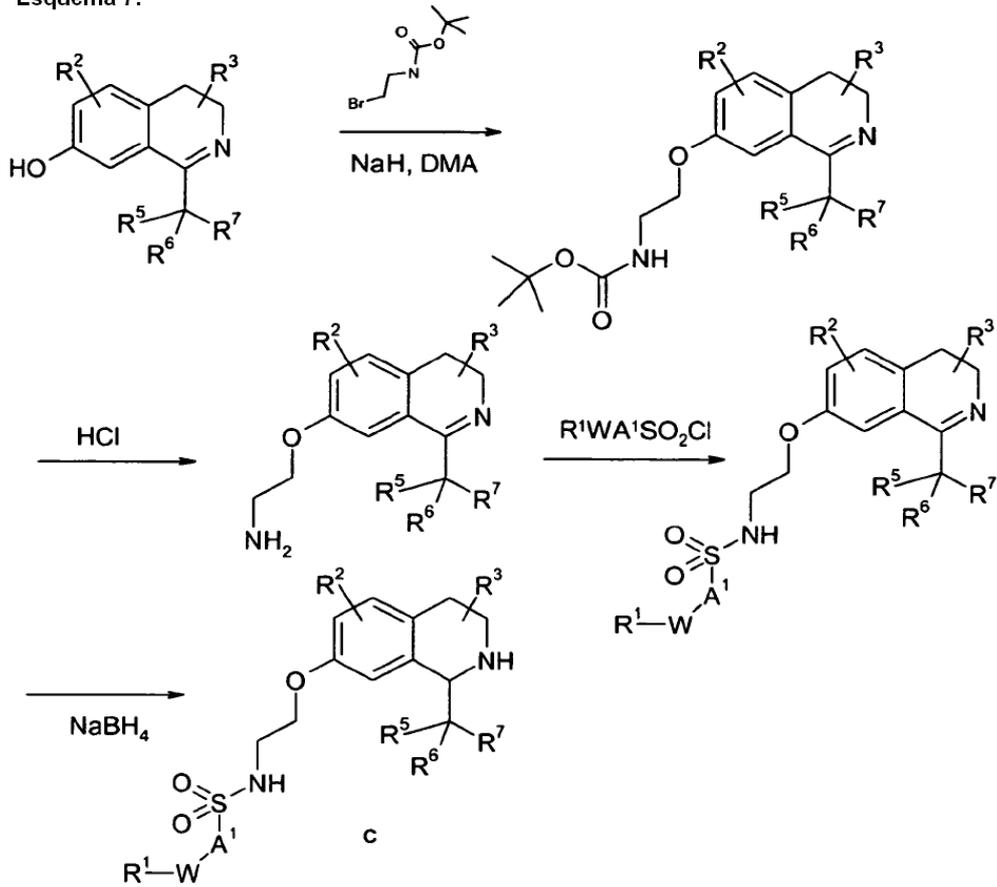


En el esquema 6, las variables R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son como se define aquí.

5 Tetrahydroisoquinolinas en donde R<sup>4</sup> es -C(=NH)NHCN puede ser obtenido haciendo reaccionar el intermediario tetrahydroisoquinolina c (en donde R<sup>1</sup>-W-A<sup>1</sup>- es e.g. n-propilo) con dicianamida de sodio. Tetrahydroisoquinolinas en donde R<sup>4</sup> es -C(=NH)NH<sub>2</sub> puede ser obtenido haciendo reaccionar el intermediario tetrahydroisoquinolina c con (CH<sub>3</sub>SC(=NH)NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

El proceso representado en el esquema 7 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde X es -O-, A<sup>2</sup> es alquileo opcionalmente sustituido, Y es -NR<sup>5</sup>-, y Q es -S(O)<sub>2</sub>.

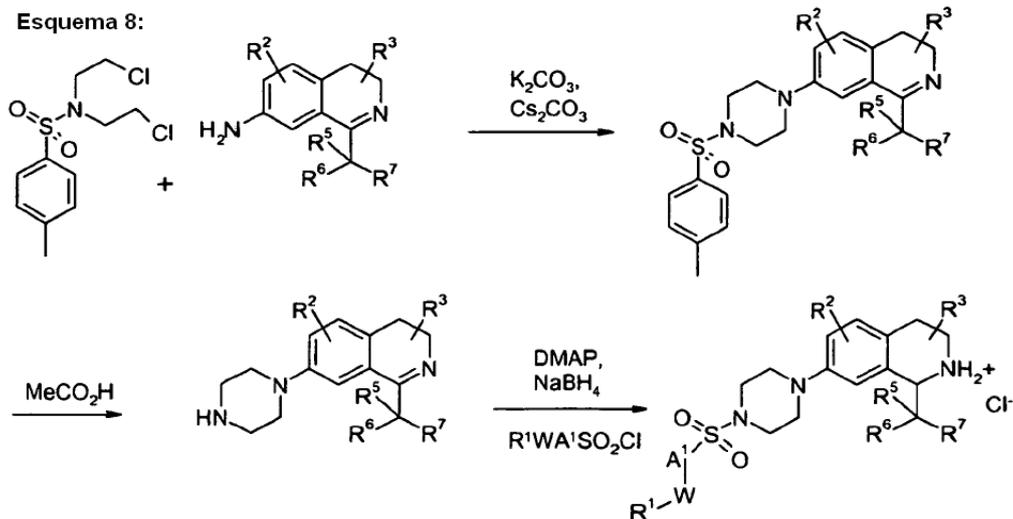
Esquema 7:



En el esquema 7, las variables  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

El proceso representado en el esquema 8 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde  $X$  es  $-NR^{11}$ ,  $A^2$  es alquileo opcionalmente sustituido,  $Y$  es  $-NR^9$ ,  $R^9$  y  $R^{11}$  juntos son alquileo, y  $Q$  es  $-S(O)_2$ .

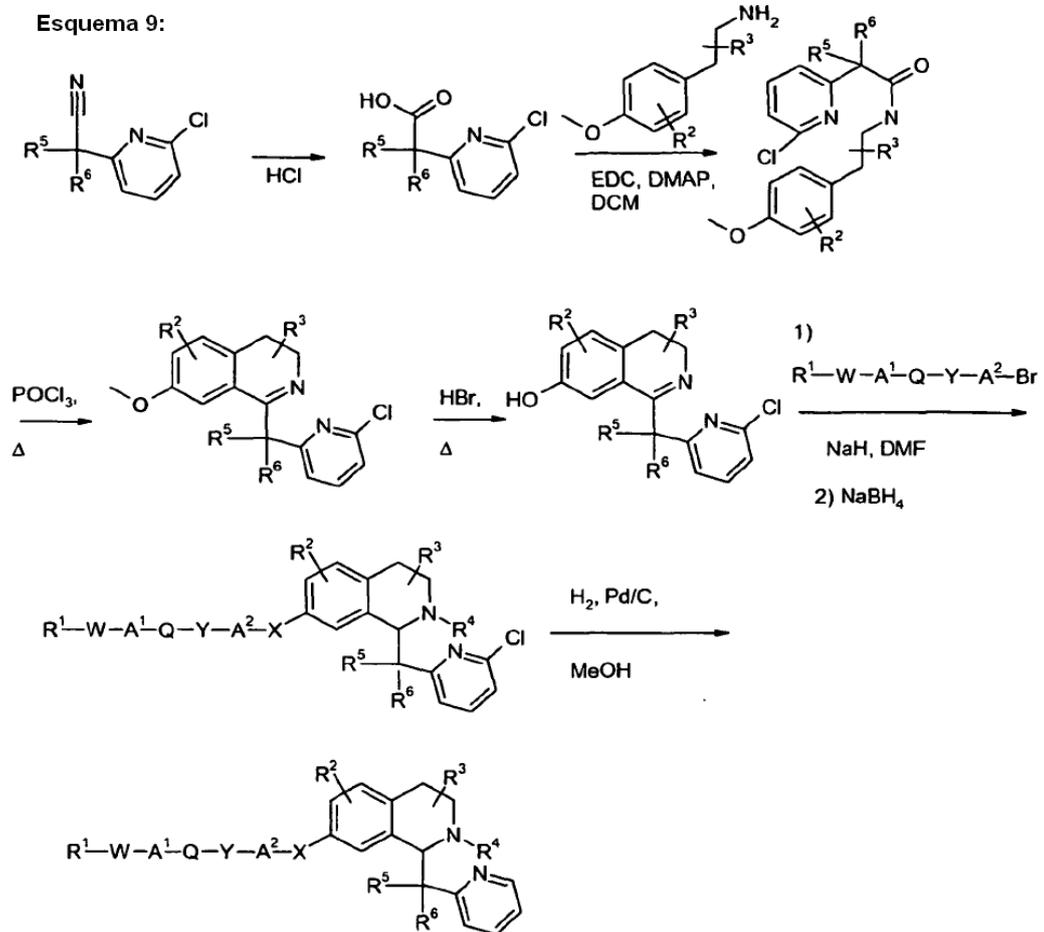
Esquema 8:



5

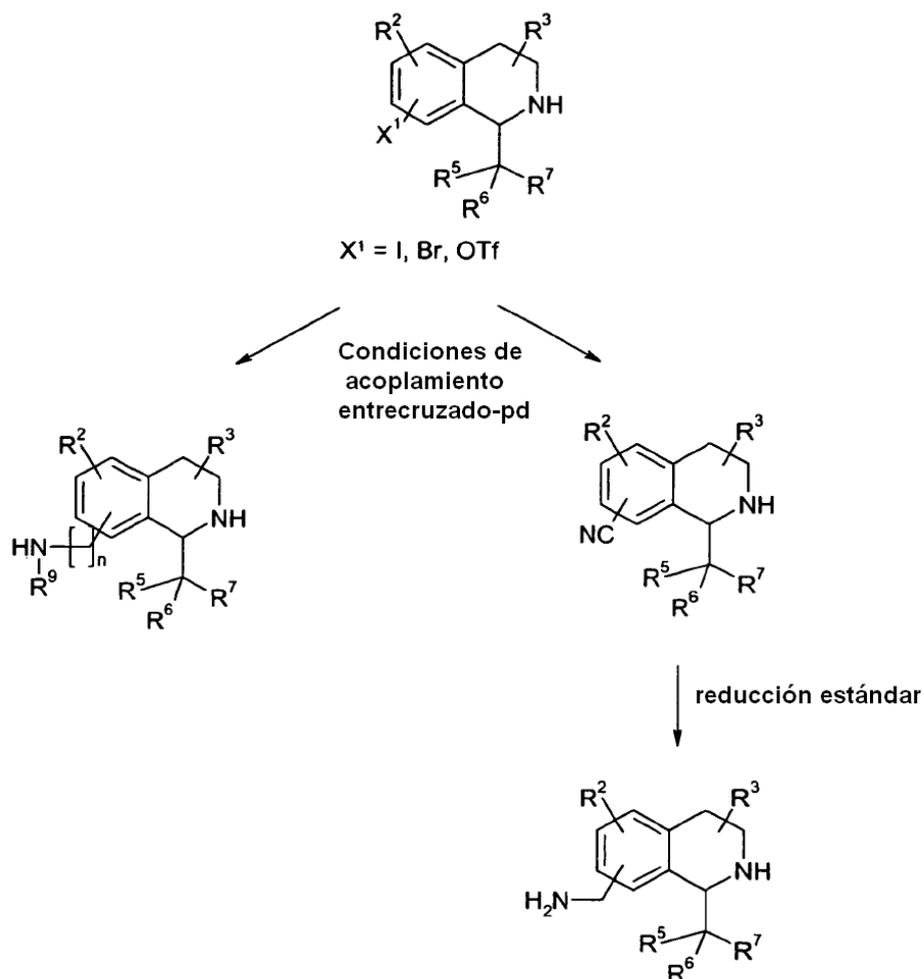
En el esquema 8, las variables  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son como se define aquí.

El proceso representado en el esquema 9 es útil para obtener tetrahidroisoquinolinas, en donde  $R^7$  es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido tal como piridilo opcionalmente sustituido.



En el esquema 9, las variables  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son como se define aquí.

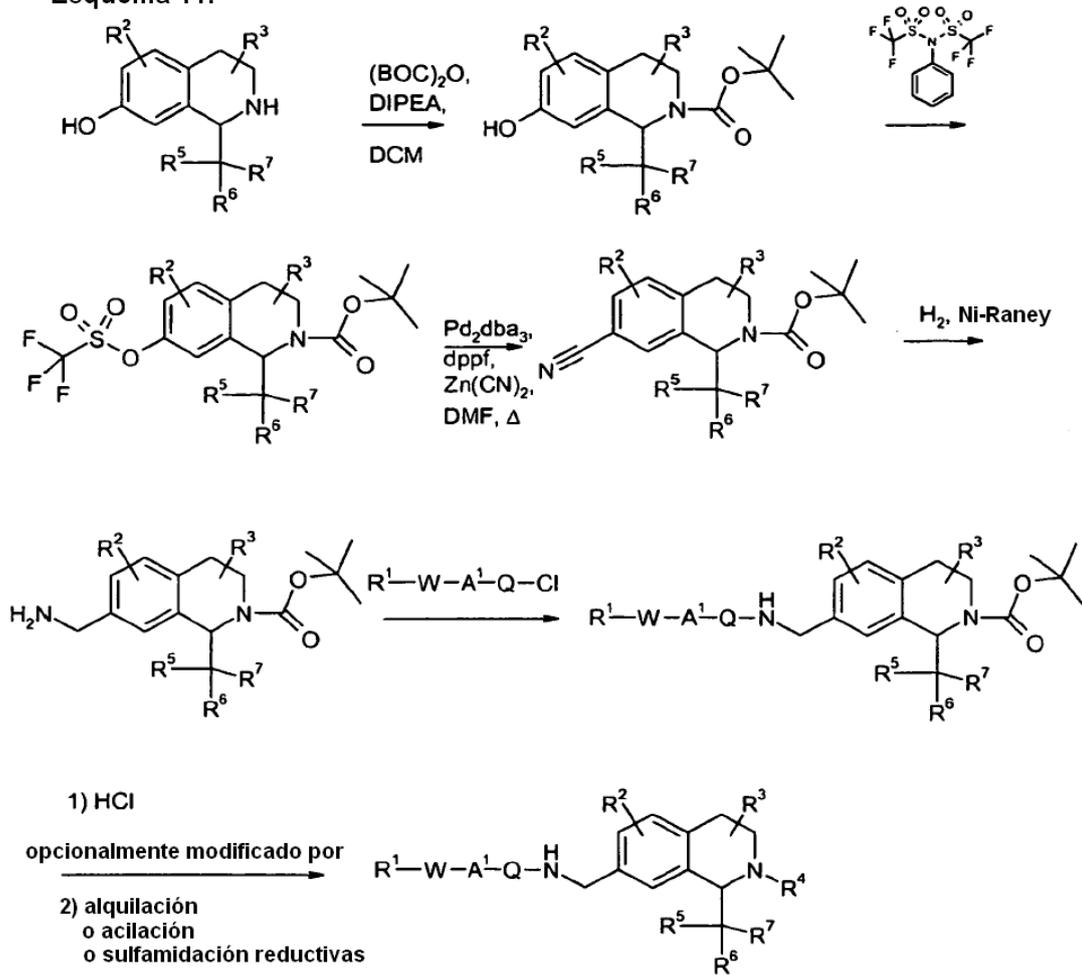
- 5 El proceso representado en el esquema 10 es útil para obtener tetrahidroisoquinolinas, en donde  $R$  es  $-\text{CN}$  o  $-\text{YA}^2\text{-X}$  es  $-\text{NR}^9\text{-C}_1\text{-C}_4\text{-alquileo-}$ .



En el esquema 10, las variables  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  son como se define aquí y  $n$  es 1, 2, 3 o 4.

Más específicamente, el proceso representado en el esquema 11 es útil para obtener tetrahidroisoquinolinas, en donde  $R$  es  $-\text{CN}$  o  $-\text{Y-A}^2\text{-X-}$  es  $-\text{NR}^9\text{-CH}_2\text{-}$ .

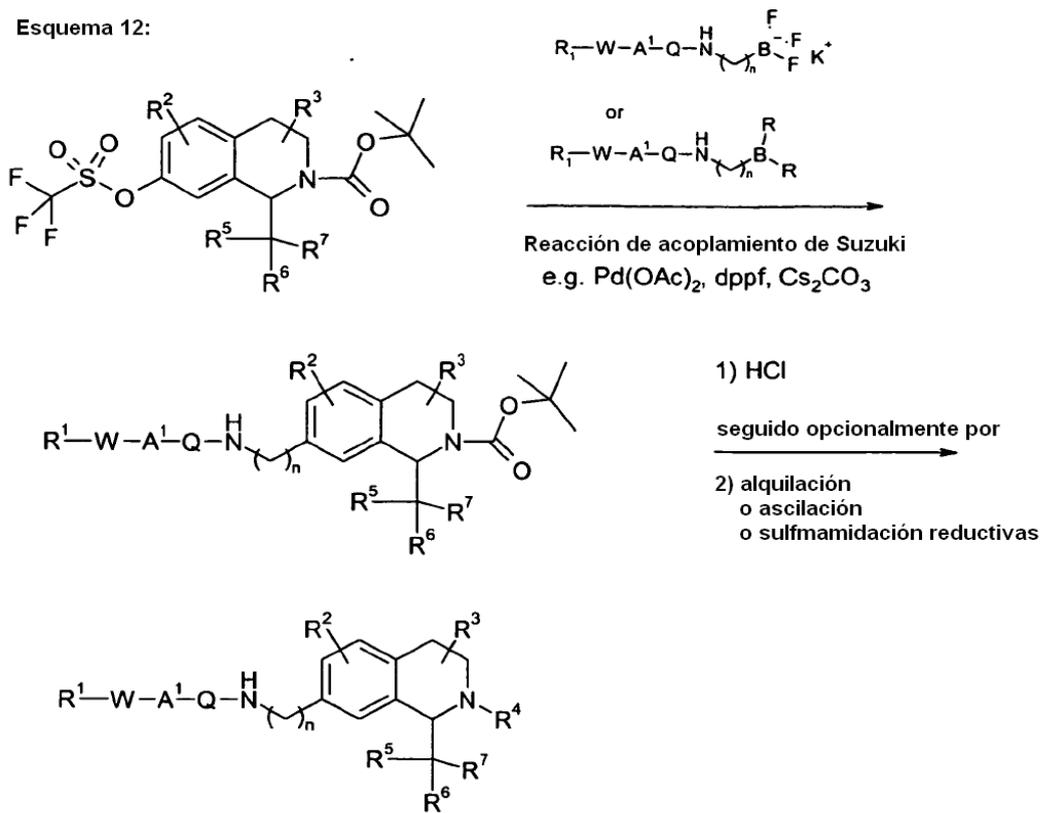
Esquema 11:



En el esquema 11, las variables  $\text{R}^1$ , W,  $\text{A}^1$ , Q,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  son como se define aquí.

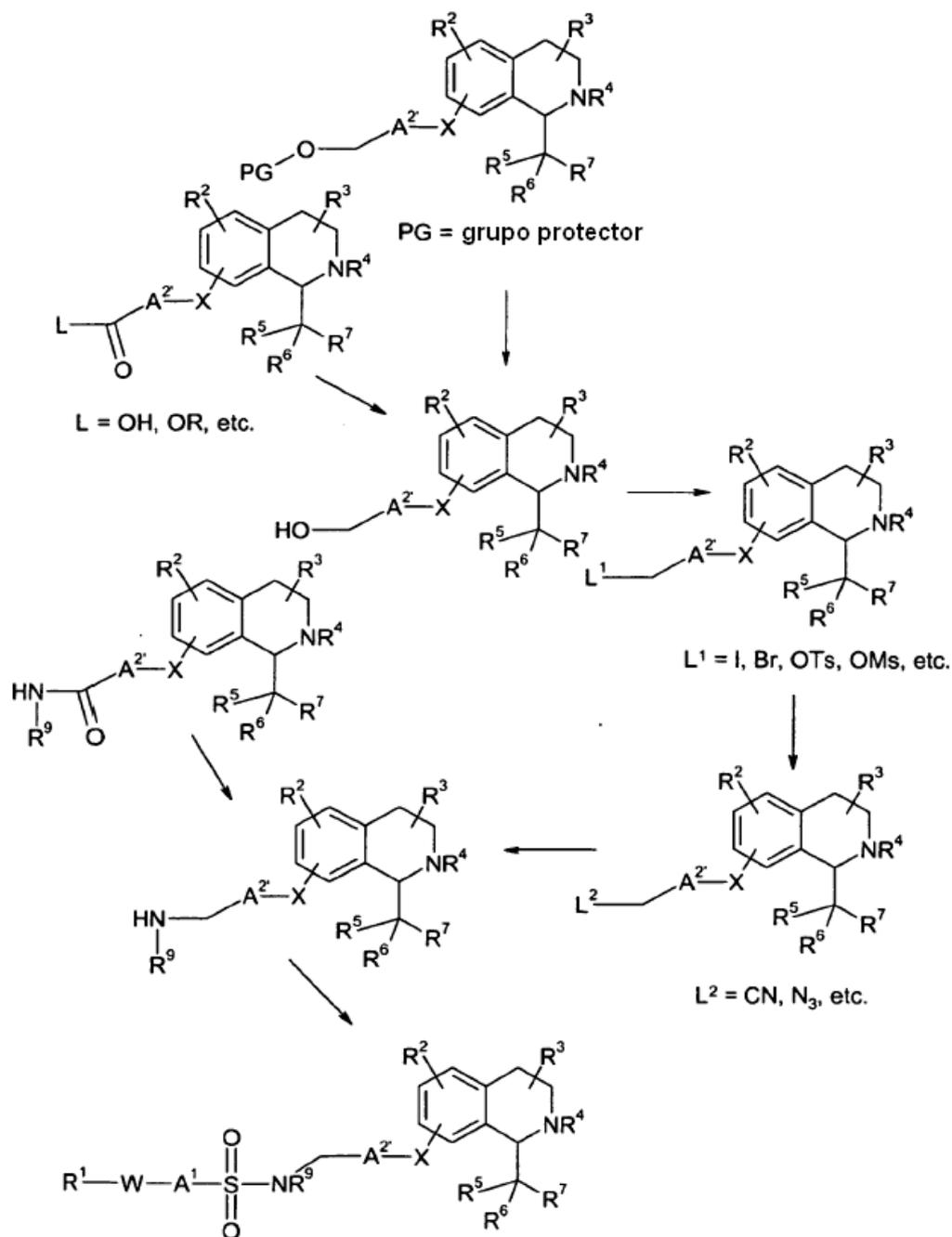
Adicionalmente, el proceso representado en el esquema 12 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde -Y- $\text{A}^2$ -Xis - $\text{NR}^9$ - $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alquileo-.

Esquema 12:



En el esquema 12, las variables R<sup>1</sup>, W, A<sup>1</sup>, Q, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> son como se define aquí y n es 1, 2, 3 o 4.

Adicionalmente, el proceso representado en el esquema 13 es útil para obtener tetrahydroisoquinolinas, en donde -Y-A<sup>2</sup>-Xis -NR<sup>9</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo-X-.



En el esquema 13, las variables  $R^1$ , W,  $A^1$ , X,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^9$  son como se define aquí y  $A^2$  junto con el grupo metileno adyacente es  $A^2$ .

5 Las transformaciones de grupos protectores, descritas en los esquemas 1 a 13 puede ser reemplazadas por alternativas adecuadas, cf. "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Peter GM Wuts, John Wiley & Sons, 1999 y "Protecting Groups", Philip J. Kocienski, Georg Tieme Verlag Stuttgart, New York 1994.

10 Alternativamente, pueden prepararse tetrahydroisoquinolinas a partir de isoquinolinas (cf. Hetarene II, Teilo 1, Houben Weilo, Band E7a, Hrsg. R. P. Kreher, p. 583-726, Tieme Verlag 1991) por reducción (e.g.: Arto; Kanerva, Liisa T.; Fueloep, Ferenc, Tetrahedron: Asymmetry (2007), 18(12), 1428-1433; Reimann, Eberhard; Ettmayr, Christian, Monatshefte fuer Chemie (2004), 135(10), 1289-1295; Pitts, Michael R.; Harrison, Justin R.; Moody, Christopher J., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 (2001), (9), 955-977; Guillonneau, Claude; Pierre, Alain; Charton, Yves; Guilbaud, Nicolas; Kraus-Bertier, Laurence; Leonce, Stephane; Michel, yre; Bisagni, Emile; Atassi, Ghanem., Journal of Medicinal Chemistry (1999), 42(12), 2191-2203; Clezy, Peter S.; Duncan, Mark

W.; Smythe, George A., *Australian Journal of Chemistry* (1988), 41(4), 483-91; Kaiser, Carl; Oh, Hye Ja; Garcia-Slanga, Blanche J.; Sulpizio, Anthony C.; Hieble, J. Paul; Wawro, Joyce E.; Kruse, Lawrence L, *Journal of Medicinal Chemistry* (1986), 29(11), 2381-4; Ferles, Miloslav; Sputova, Michaela; Tegza, Marian., *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* (1981), 46(1), 262-5).

- 5 Las tetrahidroisoquinolinas también pueden ser preparadas asimétricamente (cf. Chrzanowska, Maria; Rozwadowska, Maria D., *Chemical Reviews* (Washington, DC, United States) (2004), 104(7), 3341-3370 y referencias citadas aquí).

10 Las sales de adición ácida de las tetrahidroisoquinolinas de la fórmula (I) se preparan de una manera habitual mezclando la base libre con un ácido correspondiente, opcionalmente en solución en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como metilo tert-butilo éter o diisopropilo éter, una cetona, tal como acetona o metilo etilo cetona, o un éster, tal como acetato de etilo.

Los compuestos de la fórmula (I) son capaces de inhibir la actividad de los transportadores de glicina, en particular del transportador de glicina 1 (GliT1).

15 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad del transportador de glicina, en particular la actividad del GliT1, puede demostrarse por metodología conocida en la técnica. Por ejemplo, pueden utilizarse células hGliT1c\_5\_CHO recombinantes humanas que expresan GliT1c para medir el consumo de glicina y su inhibición (IC<sub>50</sub>) mediante un compuesto de la fórmula (I).

Entre los compuestos de la fórmula (I) se prefieren aquellos que alcance inhibición efectiva a bajas concentraciones.

20 En particular, se prefieren compuestos de la fórmula (I) que inhiben el transportador de glicina 1 (GliT1) a un nivel de IC<sub>50</sub> < 1 μmol, más preferiblemente a un nivel de CI<sub>50</sub> < 0.5 μmol, de manera particularmente preferible a un nivel de CI<sub>50</sub> < 0.2 μmol y lo más preferiblemente a un nivel de CI<sub>50</sub> < 0.1 μmol.

Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son por lo tanto útiles como agentes farmacéuticos.

25 La presente invención por lo tanto también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo inerte y un compuesto de la fórmula (I).

La presente invención también se relaciona con el uso de compuestos de la fórmula (I) en la manufactura de un medicamento para inhibir el transportador de glicina GliT1, y con métodos correspondientes para inhibir el transportador de glicina GliT1.

30 El receptor de NMDA es central para un amplio rango de procesos del CNS, y se ha descrito su papel en una variedad de enfermedades en humanos u otras especies. Los Inhibidores de GliT1 hacen que sea más lenta la eliminación de glicina de la sinapsis, haciendo que el nivel de glicina sináptica se eleve. Esto a su vez incrementa la ocupación del sitio de enlazamiento de la glicina en el receptor de NMDA, lo cual incrementa la activación del receptor de NMDA después de la liberación de glutamato a partir del terminal presináptico. Los inhibidores del transporte de glicina, y en particular los inhibidores del transportador de glicina GliT1 son por lo tanto conocidos  
35 como útiles en el tratamiento de una variedad de trastornos neurológicos y siquiátricos.

La presente invención se relaciona así con el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la manufactura de un medicamento para tratar un trastorno neurológico o siquiátrico, y con métodos correspondientes para tratar dichos trastornos.

40 De acuerdo con una realización particular, el trastorno está asociado con la disfunción de la transmisión glicinérgica o glutamatérgica.

45 De acuerdo con una realización particular, el trastorno es uno o más de las siguientes condiciones o enfermedades: esquizofrenia o un trastorno sicótico que incluye esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de desilusión, trastorno sicótico breve, trastorno sicótico compartido, trastorno sicótico debido a una condición médica general y trastorno sicótico inducido por sustancias, incluyendo los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras sicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia por multiinfarto, trauma, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hipoxia perinatal, otras condiciones médicas o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos, o incapacidad cognitiva incluyendo declinación cognitiva  
50 relacionada con la edad; trastornos de ansiedad que incluyen trastorno agudo por estrés, agorafobia, trastorno por ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, trastorno por pánico, trastorno por tensión postraumática, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno por ansiedad inducida por sustancias y ansiedad debida a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico  
55 persistente, trastorno sicótico o trastorno por ansiedad; tolerancia, dependencia o abandono de sustancias que

5 incluyen alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos de alimentación compulsiva; trastornos bipolares, trastornos del ánimo incluyendo trastornos depresivos; depresión que incluye depresión unipolar, depresión estacional y depresión postparto, síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PDD),  
 10 trastornos del ánimo debidos a una condición médica general y trastornos del ánimo inducidos por sustancias; trastornos en el aprendizaje, trastornos en el desarrollo pervasivo incluyendo trastorno autístico, trastornos del déficit de atención incluyendo trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y trastorno de la conducta; trastornos de movimiento, incluyendo aquinesias y síndromes aquinéticos rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear progresiva,  
 15 atrofia al sistema múltiple, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsonismo-ALS y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicación (tales como parkinsonismo inducido neuroléptico, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida neuroléptica, akatisia aguda inducida neuroléptica, disquinesia tardía inducida neuroléptica y tremor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad incluyendo  
 20 temores; disquinesias [incluyendo temores (tales como temer de descanso, temer postural y temer con intención), corea (tales como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonus (incluyendo mioclonus generalizados y mioclonus focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y distonía focal tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico de escritor y distonía hemipléjica)]; incontinencia urinaria; daño neuronal incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, incapacidad y pérdida auditiva, y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño incluyendo insomnio y narcolepsia.

25 Los compuestos de la fórmula (I) son útiles particularmente en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión postparto, síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PDD), trastornos del aprendizaje, trastorno pervasivo del desarrollo incluyendo trastorno autístico, trastornos del déficit de atención incluyendo trastorno de hiperactividad/ déficit de atención, trastornos con tics incluyendo trastorno de Tourette y trastornos de ansiedad incluyendo fobia y trastorno por estrés  
 30 postraumático, trastornos cognitivos asociados con demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, espasticidad, mioclonus, espasmo muscular, tinnitus e incapacidad y pérdida auditiva son de particular importancia.

Los trastornos cognitivos particulares son demencia, delirio, trastornos amnésicos e incapacidad cognitiva incluyendo declinación cognitiva relacionada con la edad.

35 Trastornos particulares de ansiedad son trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo y ataque de pánico.

Patologías particulares de esquizofrenia o sicosis son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada y trastornos sicóticos inducidos por sustancias.

40 Trastornos neurológicos en particular que pueden ser tratados con los compuestos de la fórmula (I) incluyen, en particular, un trastorno cognitivo tal como demencia, incapacidad cognitiva, trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

Trastornos psiquiátricos en particular que pueden ser tratados con los compuestos de la fórmula (I) incluyen en particular un trastorno de ansiedad, un trastorno de ánimo tal como depresión o un trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno psicótico.

45 Dentro del contexto del tratamiento, el uso de acuerdo con la invención de los compuestos de la fórmula (I) involucra un método. En este método, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), formulados como una regla de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria, se administra al individuo que va a ser tratado, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. Si tal tratamiento está indicado, y en cual forma va a tener lugar, depende del caso individual y está sujeto a establecimiento médico (diagnóstico) el cual toma en consideración signos, síntomas y/o malfunciones que estén presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas  
 50 y/o mal funciones en particular, y otros factores.

Como regla, el tratamiento se efectúa por medio de una administración individual o repetida diariamente, cuando sea apropiado ambas, o alternativamente, con otros fármacos o preparaciones que contienen fármacos.

55 La invención también se relaciona con la manufactura de composiciones farmacéuticas para tratar un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. Así, los compuestos de la fórmula (I) se administran habitualmente en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo inerte (por ejemplo un excipiente farmacéuticamente aceptable) junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, cuando sea apropiado, otros fármacos. Estas composiciones por ejemplo, pueden ser administradas oralmente, rectalmente, por vía transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

5 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales tales como, gránulos, tabletas, en particular tabletas de película, lozenges, saquitos, cachets, tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o empastados, y también formas medicinales líquidas, tales como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones aceite-en-agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección y preparaciones para infusión, y gotas para ojos y gotas para oídos. También pueden utilizarse dispositivos de liberación implantados para administrar inhibidores de acuerdo con la invención. Además, también es posible utilizar liposomas o microesferas.

10 Cuando se producen las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan mezclado o diluyen opcionalmente con uno o más vehículos (excipientes). Los vehículos (excipientes) pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medio para el compuesto activo.

15 Vehículos adecuados (excipientes) se listan en las monografías medicinales especializadas. Además, las formulaciones pueden comprender sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables tales como agentes de humectación; agentes de emulsificación y suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de la emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; agentes neutralizantes; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes reengrasantes y sobreengrasantes; materias primas para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares para esparcir; estabilizantes; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para tabletas, tales como aglomerantes, 20 agentes de relleno, deslizantes, desintegrantes o agentes de recubrimiento; propelentes, agentes secantes; opacificadores; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación en este respecto se basa en el conocimiento del especialista tal como se describe por ejemplo en Fiedler, HP., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and Related fields], 4th edition, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996.

25 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

Los compuestos fueron caracterizados por espectrometría de masas, registradas generalmente a través de HPLC-MS en un material C<sub>18</sub> de gradiente rápido (modo de electroaspersión-ionización (ESI)).

### Ejemplos de preparación

#### Ejemplo 1

30 2,4-Dicloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida

1.1 Tert-butilo 2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etilcarbamato

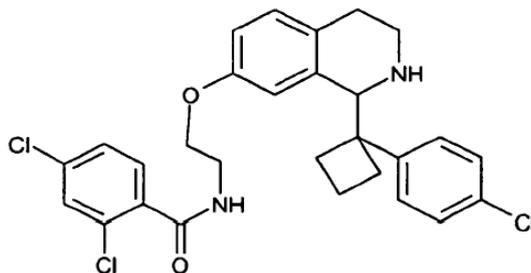
35 Se lava hidruro de sodio (60% en parafina, 1.40 g, 32.1 mmol) con n-hexano. Se agrega N,N-dimetilacetamida (DMA, 30 ml). Se agrega 1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (ejemplo 82) (5.00 g, 16.0 mmol) disuelta en DMA (70 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de agitar durante una hora adicional se agrega en porciones tert-butil-2-bromoetilcarbamato (10.78 g, 48.1 mmol). La mezcla de reacción se agrega a una solución semiconcentrada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavan con agua y luego con solución saturada de cloruro de sodio y se secan con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado al vacío para dar un residuo (11.1 g) que fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica (heptano/acetato de etilo 3:1) para dar 6.20 g (13.6 mmol, 85%) de tertbutilo 2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etilcarbamato.

40 1.2 2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etanamina Después de agregar HCl disuelto en isopropanol (15 ml, solución 6 molar) a una solución de tert-butilo 2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etilcarbamato (6.20 g, 13.6 mmol) en diclorometano (200 ml), se agitó la mezcla durante 14 horas. El precipitado resultante fue retirado por filtración y lavado con diisopropiléter. Después de secar el filtrado fue disuelto en agua y basificado con NaOH 2N. La extracción con diclorometano de las capas orgánicas combinadas fue lavada con agua y solución saturada de NaCl. El secado con MgSO<sub>4</sub> y la eliminación del solvente dio 2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etanamina (3.77 g, 10.6 mmol, 78%).

1.3 2,4-Dicloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida

50 2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etanamina (80.0 mg, 0.15 mmol), cloruro de 2,4-dicloro-benzoilo (44.3 mg, 0.21 mmol), y trietilo amina (48.6 mg, 0.48 mmol) fueron disueltos en diclorometano (2 ml) y agitados durante 14 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua y solución saturada de NaCl, secadas con MgSO<sub>4</sub>, y se retiró el solvente. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando cloruro de metileno/MeOH 98:2 → 95:5 para dar 2,4-dicloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida como un 55 aceite incoloro (85.0 mg, 0.16 mmol, 84%).

1.4 2,4-Dicloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida



5 2,4-dicloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida (80.0 mg, 0.15 mmol) y borohidruro de sodio (12.0 mg, 0.32 mmol) fueron disueltos en H<sub>2</sub>O (10 ml) y MeOH (0.5 ml) y se agitaron durante 14 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua y solución saturada de NaCl, secadas con MgSO<sub>4</sub>, y se retiró el solvente. El residuo fue convertido en una sal de clorhidrato utilizando HCl disuelto en isopropanol (solución 6 molar). La cristalización dio 2,4-Dicloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida (60.0 mg, 0.11 mmol, 70%) en forma de un sólido blanco.

10 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 529.1 Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·HCl = 528

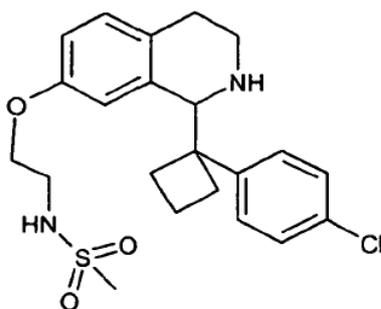
### Ejemplo 2

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-metanosulfonamida 2.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-metanosulfonamida

15 2-(1-(1-(4-clorofenil)-ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etanamina (ejemplo 1, 100 mg, 0.26 mmol), aminopiridina (34.0 mg, 0.28 mmol), y cloruro de metanosulfonilo (31.9 mg, 0.28 mmol) fueron disueltos en THF (5 ml) y se agitaron durante 14 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron lavadas con agua y solución saturada de NaCl, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y el solvente fue eliminado. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea sobre sílica gel utilizando cloruro de metileno/MeOH 98:2 → 95:5 para dar N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-metanosulfonamida (90.0 mg, 0.21 mmol, 78%).

20

2.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-metanosulfonamida



25 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 62% de rendimiento.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 435 Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 434

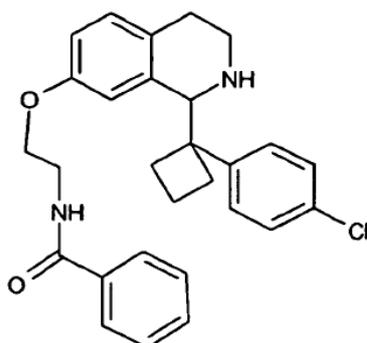
### Ejemplo 3:

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida

3.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida

30 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1 (procedimiento 3) usando cloruro de benzoilo en lugar de 2,4-dicloro-benzoilo cloruro para dar el producto final con 74% de rendimiento.

3.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-benzamida hidrocioruro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 62% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 461.1 Calculado para  $C_{28}H_{29}ClN_2O_2$  = 460

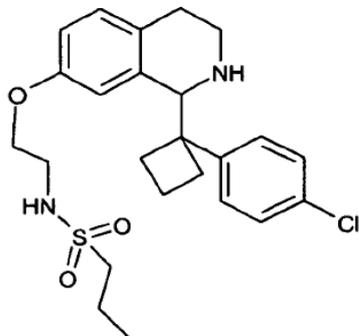
#### 5 Ejemplo 4:

Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro

4.1 ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando propanosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 74% de rendimiento. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 461.1 Calculado para  $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$  = 460

4.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- benzamida hidrocioruro



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 16% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 463.1 Calculado para  $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$  = 462

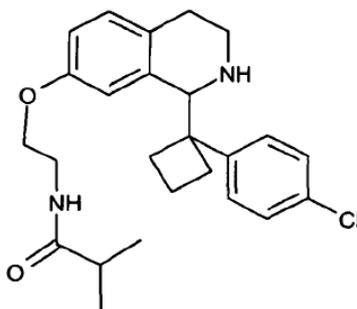
#### Ejemplo 5:

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- isobutiramida

5.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- isobutiramida

20 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1 (procedimiento 3) usando isobutirilo cloruro en lugar de 2,4-dicloro-benzoilo cloruro para dar el producto final con 76% de rendimiento. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 425.2 Calculado para  $C_{25}H_{29}ClN_2O_2$  = 424

5.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- isobutiramida



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 67% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 427.2 Calculado para  $C_{25}H_{31}ClN_2O_2$  = 426

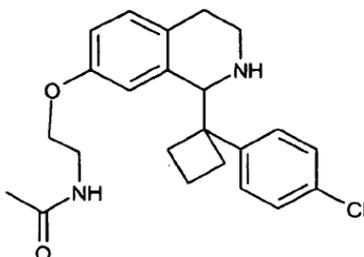
### 5 Ejemplo 6:

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxy}-etil)-acetamida

6.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxy}-etil)-acetamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1 (procedimiento 3) usando acetilo cloruro en lugar de 2,4-dicloro-benzoilo cloruro para dar el producto final con 86% de rendimiento.

10 6.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxy}-etil)-acetamida



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 40% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 399.1 Calculado para  $C_{23}H_{27}ClN_2O_2$  = 398

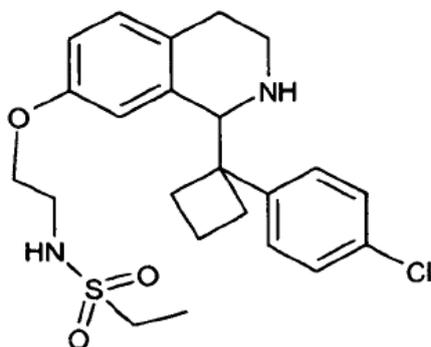
### 15 Ejemplo 7:

Ácido Etanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxy}-etil)-amida hidrocioruro

7.1 Ácido Etanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxy}-etil)-amida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando etanosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 84% de rendimiento.

20 7.2 Ácido Etanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxy}-etil)-amida hidrocioruro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 59% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 449.1 Calculado para  $C_{23}H_{29}ClN_2O_3S$  = 448

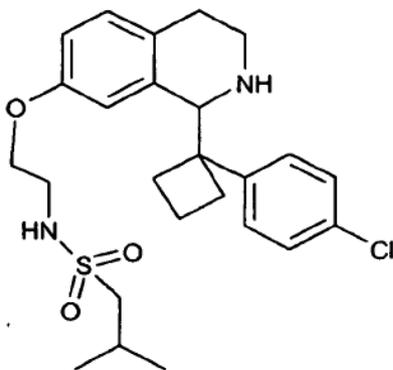
#### 5 Ejemplo 8:

Ácido 2-Metil-propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}etil)-amida hidrocioruro

8.1 Ácido 2-Metil-propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 2-metilpropano-1-sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 79% de rendimiento.

8.2 Ácido 2-Metil-propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amida hidrocioruro



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 67% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 477.2 Calculado para  $C_{25}H_{33}ClN_2O_3S$  = 476

#### Ejemplo 9:

Ácido Naftaleno-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}etil)-amida hidrocioruro

20 9.1 Ácido Naftaleno-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando naftaleno-2-sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 69% de rendimiento.

9.2 Ácido Naftaleno-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amida hidrocioruro

25 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 66% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 547.2 Calculado para  $C_{31}H_{31}ClN_2O_3S$  = 546

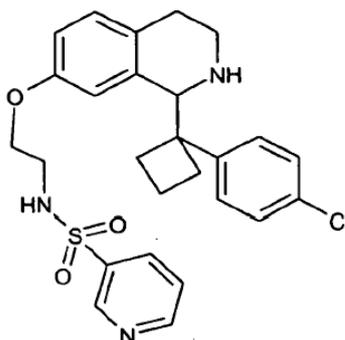
**Ejemplo 10:**

Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidroc্লoruro

5 10.1 Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando piridin-3-sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 76% de rendimiento.

10.2 Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidroc্লoruro



10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 4, para dar el producto final con 24% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 498.1 Calculado para  $C_{26}H_{26}ClN_3O_3S$  = 497

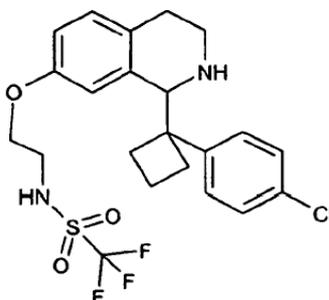
**Ejemplo 11:**

15 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida

11.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando trifluorometanosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 47% de rendimiento.

20 11.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida



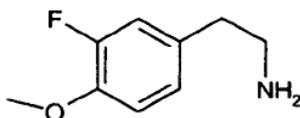
La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 78% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 489.1 Calculado para  $C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_3S$  = 488

25 **Ejemplo 12:**

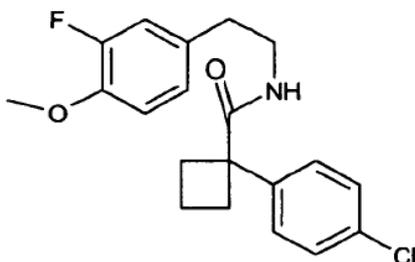
N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- metanosulfonamida hidroc্লoruro

## 12.1 2-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)- etilamina



- 5 2-(3-Fluoro-4-metoxi-fenil)- etilamina fue sintetizada a partir de (3-fluoro-4-metoxifenil)- acetonitrilo siguiendo los métodos clásicos de reducción descritos por ejemplo en "M.B. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, 2007" y la literatura citada allí. El producto fue obtenido como un aceite incoloro en un rendimiento del 33%.

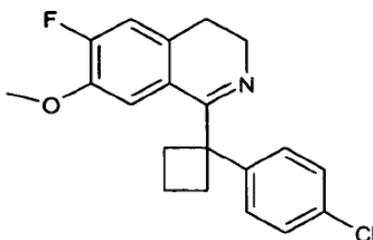
## 12.2 Ácido 1-(4-Cloro-fenil)- ciclobencenocarboxílico [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)- etil]-amida



- 10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento 1, partiendo de 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)- etilamina para dar el producto final en forma de un sólido blanco en 100% de rendimiento.

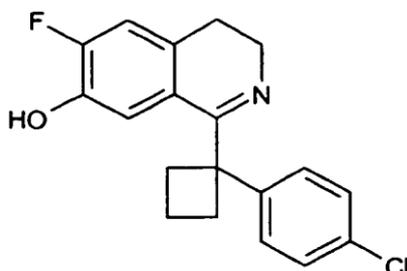
ESI-MS  $[M+H]^+ = 362.1$  Calculado para  $C_{20}H_{21}ClFNO_2 = 361$

## 12.3 1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-6-fluoro-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina



- 15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento 2, partiendo de ácido 1-(4-Cloro-fenil)-ciclobencenocarboxílico [2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)- etil]-amida para dar el producto final en forma de un aceite incoloro en 23% de rendimiento.

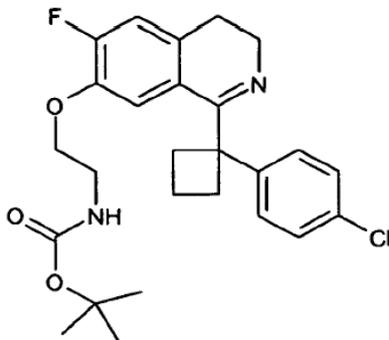
## 12.4 1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ol



- 20 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento 3, partiendo de 1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina para dar el producto final en forma de un sólido blanco en 25% de rendimiento.

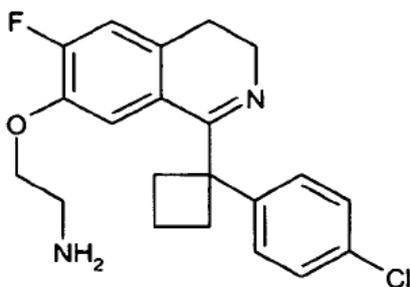
ESI-MS  $[M+H]^+ = 330.1$  Calculado para  $C_{19}H_{17}ClFNO = 329$

12.5 Ácido (2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- carbámico tert-butil éster



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 1, partiendo de 1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ol para dar el producto final con 92% de rendimiento.

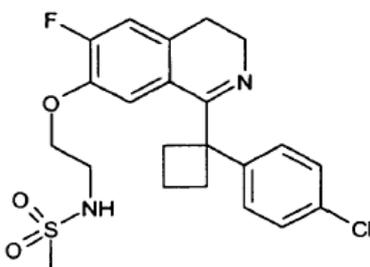
5 12.6 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilamina



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 2, partiendo de ácido (2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- carbámico tert-butil éster para dar el producto final con 90% de rendimiento.

10 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 373.1 Calculado para  $C_{26}H_{30}ClFN_2O_3$  = 372

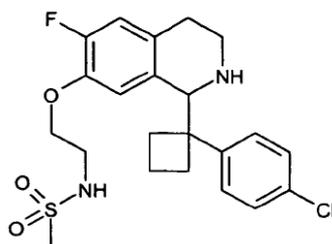
12.7 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- metanosulfonamida



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 1, partiendo de 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilamina para dar el producto final con 89% de rendimiento.

15 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 451.1 Calculado para  $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$  = 450

12.8 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- metanosulfonamida hidrocloreuro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 2, partiendo de N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- metanosulfonamida para dar el producto final con 32% de rendimiento.

5 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 453.1 Calculado para  $C_{22}H_{26}ClFN_2O_3S$  = 452

**Ejemplo 13:**

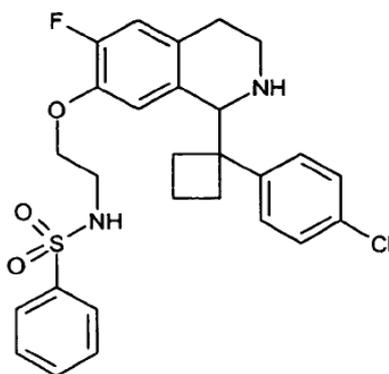
N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida hidrocloreto

13.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 1, partiendo de 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilamina para dar el producto final con 86% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 513.2 Calculado para  $C_{27}H_{26}ClFN_2O_3S$  = 512

13.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida hidrocloreto



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 2, partiendo de N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida para dar el producto final con 35% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 515.2 Calculado para  $C_{27}H_{26}ClFN_2O_3S$  = 514

20 **Ejemplo 14:**

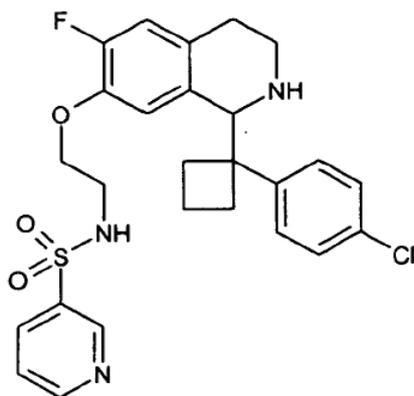
Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocloreto

14.1 Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

25 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 1, partiendo de 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilamina para dar el producto final con 89% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 514.2 Calculado para  $C_{26}H_{25}ClFN_3O_3S$  = 513

14.2 Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocloreto



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 2, partiendo de N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida para dar el producto final con 35% de rendimiento.

5 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 516.2 Calculado para  $C_{26}H_{27}ClFN_3O_3S$  = 515

#### Ejemplo 15:

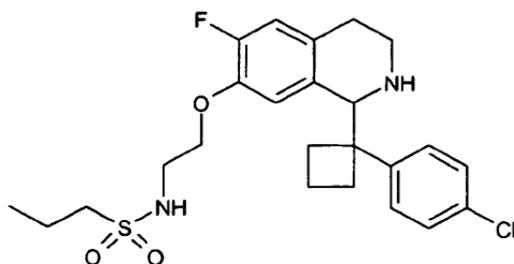
Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro

15.1 Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 1, partiendo de 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilamina para dar el producto final con 89% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 479.1 Calculado para  $C_{24}H_{28}ClFN_2O_3S$  = 478

15.2 Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2, procedimiento 2, partiendo de N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida para dar el producto final con 41% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 481.1 Calculado para  $C_{24}H_{30}ClFN_2O_3S$  = 480

#### 20 Ejemplo 16:

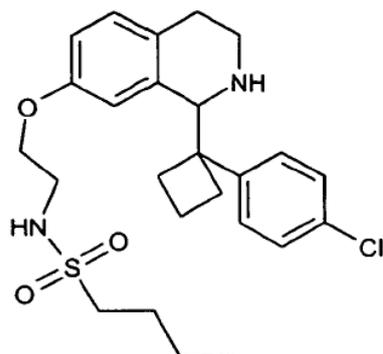
Ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro

16.1 Ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

25 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando bencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 99% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 475.1 Calculado para  $C_{25}H_{31}ClN_2O_3S$  = 474

16.2 Ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 99% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 477.1 Calculado para  $C_{25}H_{33}ClN_2O_3S$  = 476

5 **Ejemplo 17:**

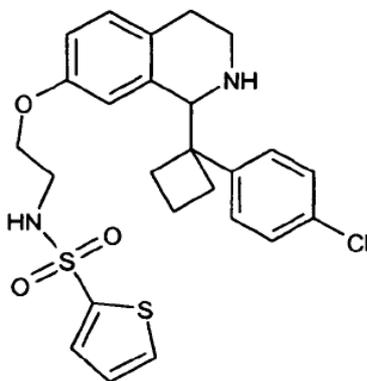
Ácido Tiofen- 2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro

17.1 Ácido Tiofen- 2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando tienilsulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 97% de rendimiento. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 501.0 Calculado para  $C_{25}H_{25}ClN_2O_3S_2$  = 500

10

17.2 Ácido Tiofen- 2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro



15

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 81% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 503.1 Calculado para  $C_{25}H_{27}ClN_2O_3S_2$  = 502

**Ejemplo 18:**

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-metoxi-bencenosulfonamida hidrocioruro

20

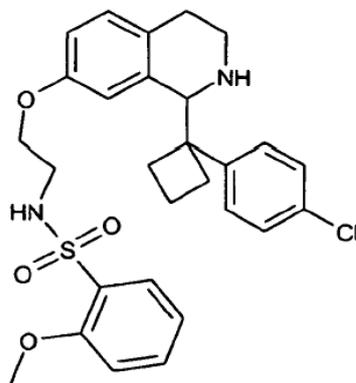
18.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-metoxi-bencenosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 2-metoxibencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 99% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 525.1 Calculado para  $C_{28}H_{29}ClN_2O_4S$  = 524

25

18.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-metoxi-bencenosulfonamida hidrocioruro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 78% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 527.1 Calculado para  $C_{28}H_{31}ClN_2O_4S$  = 526

5 **Ejemplo 19:**

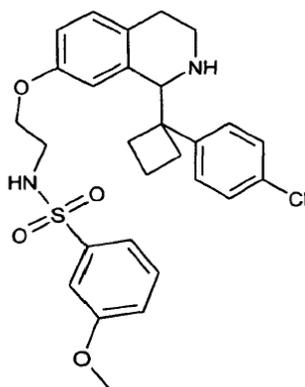
N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-metoxi-bencenosulfonamida hidrocloreto

19.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-metoxi-bencenosulfonamida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 3-metoxibencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 99% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 525.1 Calculado para  $C_{28}H_{29}ClN_2O_4S$  = 524

19.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-metoxi-bencenosulfonamida hidrocloreto



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 77% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 527.1 Calculado para  $C_{28}H_{31}ClN_2O_4S$  = 526

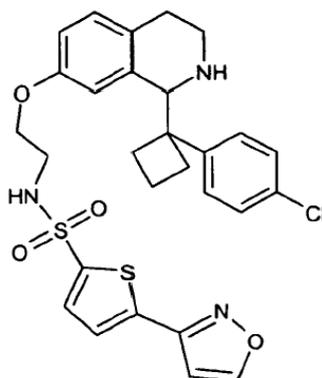
**Ejemplo 22:**

20 **Ácido 5-Isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocloreto**

22.1 **Ácido 5-Isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida**

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 5-isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

22.2 Ácido 5-Isoxazol-3-il-tiofen- 2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocioruro



5 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 28% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 570.1 Calculado para  $C_{28}H_{28}ClN_3O_4S_2$  = 569

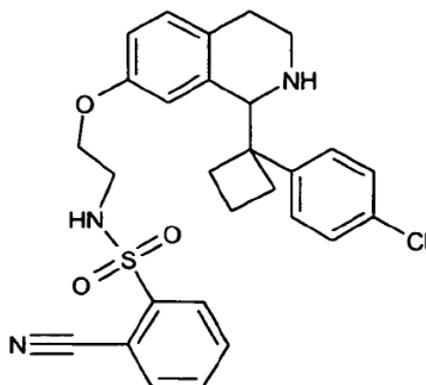
**Ejemplo 23:**

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-ciano-bencenosulfonamida hidrocioruro

10 23.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-ciano-bencenosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 2-ciano-bencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

23.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-ciano-bencenosulfonamida hidrocioruro



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 27% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 522.1 Calculado para  $C_{28}H_{28}ClN_3O_3S$  = 521

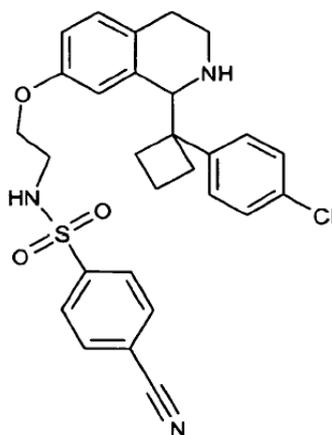
**Ejemplo 24:**

20 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 4-ciano-bencenosulfonamida hidrocioruro

24.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 2-ciano-bencenosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 4-ciano-bencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

24.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil) -ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 4-ciano-bencenosulfonamida hidrocloreuro



5 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 32% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 522.1 Calculado para  $C_{28}H_{28}ClN_3O_3S$  = 521

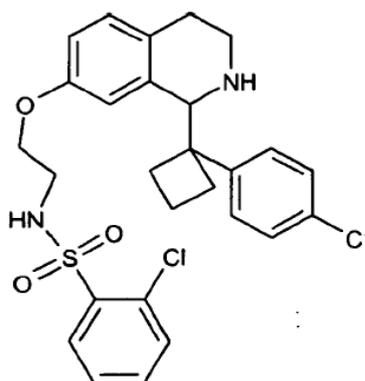
**Ejemplo 25:**

2-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida hidrocloreuro

10 25.1 2-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 2-clorobencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

25.2 2-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida hidrocloreuro



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 28% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 531.1 Calculado para  $C_{27}H_{28}Cl_2N_2O_3S$  = 530

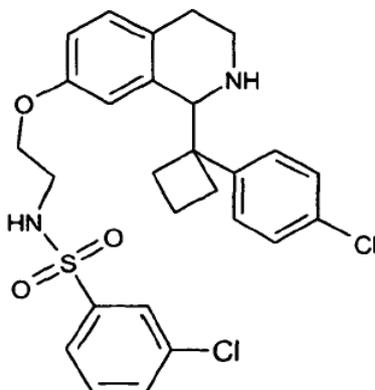
**Ejemplo 26:**

20 3-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil) -ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida hidrocloreuro

26.1 3-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- bencenosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 3-clorobencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

26.2 3-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-bencenosulfonamida hidrocloreuro



5 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 13% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 531.1 Calculado para  $C_{27}H_{28}Cl_2N_2O_3S$  = 530

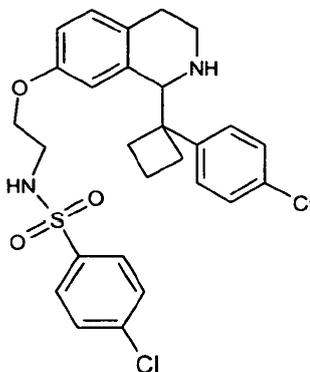
**Ejemplo 27:**

4-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-bencenosulfonamida hidrocloreuro

10 27.1 4-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-bencenosulfonamida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 4-clorobencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

27.2 4-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-bencenosulfonamida hidrocloreuro



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 50% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 531.2 Calculado para  $C_{27}H_{28}Cl_2N_2O_3S$  = 530

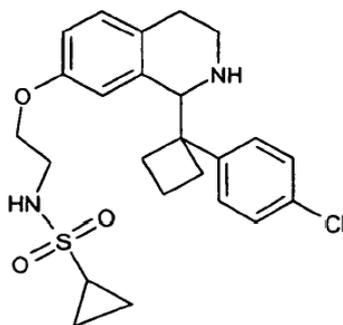
**Ejemplo 28:**

20 Ácido Ciclopropanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocloreuro

28.1 Ácido Ciclopropanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando ciclopropano-sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

25 28.2 Ácido Ciclopropanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}etil)-amida hidrocloreuro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 36% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 461.1 Calculado para  $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$  = 460

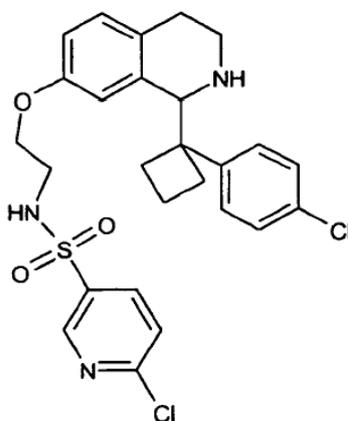
### 5 Ejemplo 29:

Ácido 6-Cloro-piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}etil)-amida hidrocioruro

29.1 Ácido 6-Cloro-piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 6-cloropiridina sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

29.2 Ácido 6-Cloro-piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocioruro



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 34% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 532.1 Calculado para  $C_{26}H_{27}Cl_2N_3O_3S$  = 531

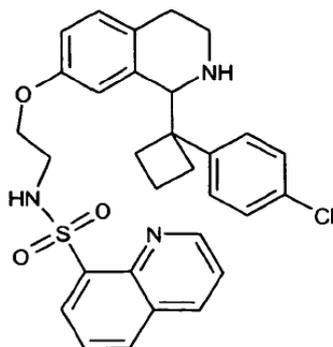
### Ejemplo 30:

Quinolina-8-sulfónico ácido (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocioruro

20 30.1 Quinolina-8-sulfónico ácido (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando quinolina-8-sulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

30.2 Ácido Quinolina-8-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocioruro



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 42% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 548.1 Calculado para  $C_{30}H_{30}ClN_3O_3S$  = 547

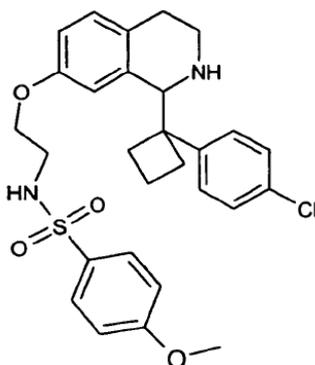
### 5 Ejemplo 31:

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida hidrocloreto

31.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida

10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando 4-metoxibencenosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 99% de rendimiento.

31.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida hidrocloreto



15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 50% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 527.1 Calculado para  $C_{28}H_{31}ClN_2O_4S$  = 526

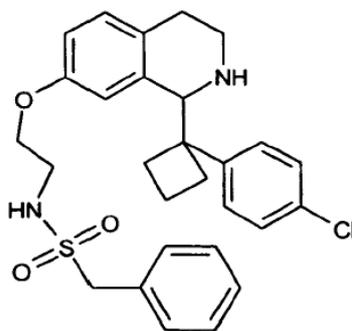
### Ejemplo 32:

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-C-fenil-metanosulfonamida hidrocloreto

32.1 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-C-fenil-metanosulfonamida

20 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 1) usando fenil-metanosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final.

32.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-C-fenil-metanosulfonamida hidrocloreto



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 34% de rendimiento.

5 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 511.1 Calculado para  $C_{28}H_{31}ClN_2O_3S$  = 510

**Ejemplo 33:**

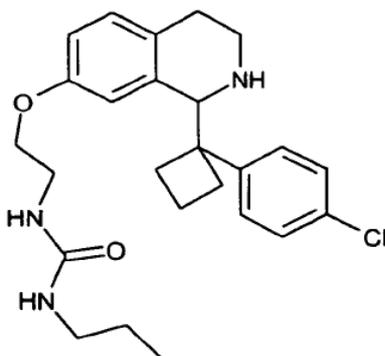
1-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-propil-urea hidrocloreuro

33.1 1-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-propil-urea

10 2-(1-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etanamina (ejemplo 1, 100 mg, 0.28 mmol) fue disuelta en diclorometano (2 ml) y se agregó isocianato de 1-propilo (33.5 mg, 0.39 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego el solvente fue reducido. Después de la adición de acetato de etilo e isopropanol, el producto precipitó en forma de un sólido incoloro (120 mg, 0.27 mmol, 97%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 440.2 Calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$  = 439

15 33.2 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-C-fenil-metanosulfonamida hidrocloreuro

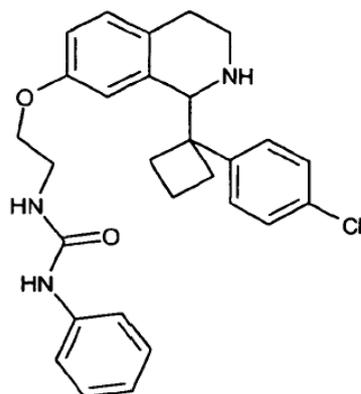


La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 70% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 442.2 Calculado para  $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$  = 441

20 **Ejemplo 34:**

1-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-propil-urea hidrocloreuro

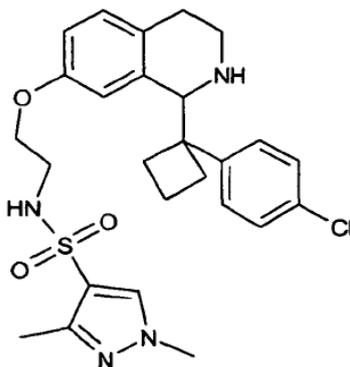


La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 33 sin purificación adicional del intermediario 1-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-fenil-urea. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (48.0 mg, 90.0  $\mu$ mol, 48%).

5 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 476.2 Calculado para  $C_{28}H_{30}ClN_3O_2$  = 475

**Ejemplo 35:**

Ácido 1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocioruro

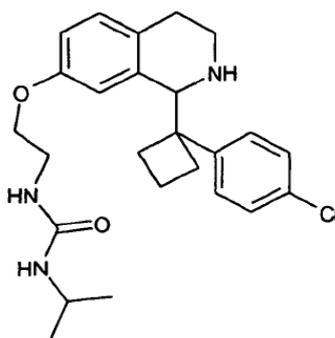


10 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (36.0 mg, 0.07 mmol, 23%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 515.2 Calculado para  $C_{26}H_{31}ClN_4O_3S$  = 514

**Ejemplo 36:**

15 1-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-isopropil-urea hidrocioruro

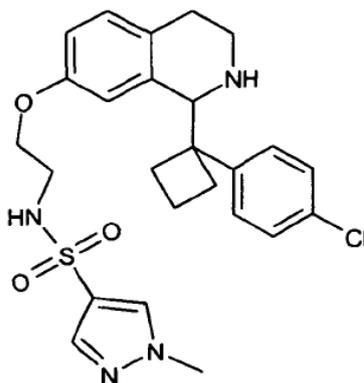


La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 33 sin purificación adicional del intermediario 1-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-isopropil-urea. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (54.0 mg, 0.11 mmol, 57%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 442.2 Calculado para  $C_{25}H_{32}ClN_3O_2$  = 441

5 **Ejemplo 37:**

Ácido 1-Metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocioruro

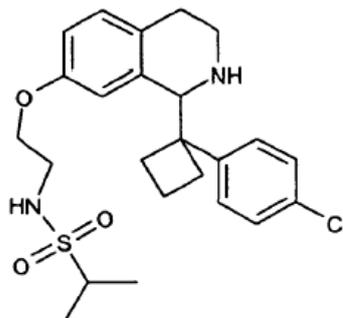


10 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (21.0 mg, 0.04 mmol, 14%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 501.2 Calculado para  $C_{25}H_{29}ClN_4O_3S$  = 500

**Ejemplo 38:**

15 Ácido Propano-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidrocioruro

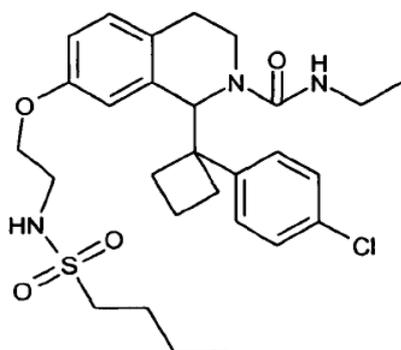


La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario ácido propano-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (14.0 mg, 0.03 mmol, 7%).

20 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 463.2 Calculado para  $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$  = 462

**Ejemplo 39:**

Ácido 7-[2-(Benceno-1-sulfonilamino)-etoxi]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico etilamida hidrocioruro

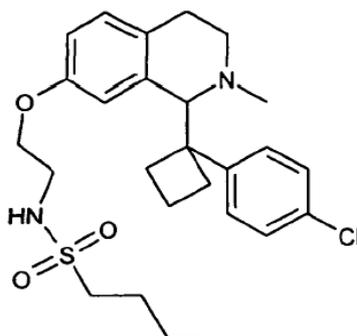


5 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 33 (procedimiento 1), partiendo de Ácido benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida hidrocloreto (ejemplo 16) y etilo isocianato en lugar de 1-propilo isocianato. El producto fue obtenido en forma de un sólido blanco (16.0 mg, 0.03 mmol, 23%).

ESI-MS  $[M+H]^+ = 548.2$  Calculado para  $C_{28}H_{38}ClN_3O_4S = 547$

#### Ejemplo 40:

Ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida



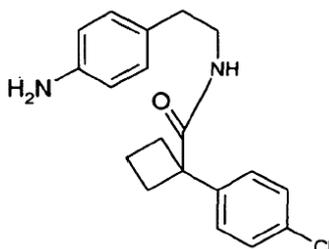
10 El ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}etil)- amida hidrocloreto (ejemplo 16, 50.0 mg, 0.10 mmol) se disuelve en acetona (3 ml) y se agregan carbonato de potasio (29.0 mg, 0.21 mmol) y yoduro de metilo (16.4 mg, 0.12 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 14 horas. Se redujo el solvente, la mezcla de reacción fue diluida con solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio y secadas con sulfato de potasio. El residuo fue purificado con HPLC con.... para dar el producto (50.0 mg, 0.10 mmol, 13%).

ESI-MS  $[M+H]^+ = 491$  Calculado para  $C_{26}H_{35}ClN_2O_3S = 490$

#### Ejemplo 41:

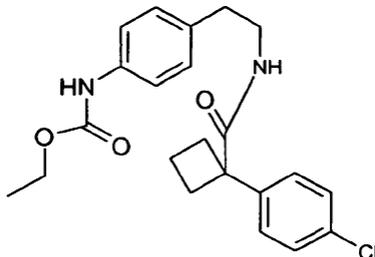
1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-7-(4-etanosulfonyl-piperazin-1-ilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

20 41.1 Ácido 1-(4-Cloro-fenil)-ciclobencenocarboxílico [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida



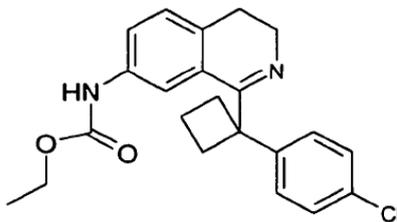
La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento a, partiendo de 4-(2-amino-etil)-fenilamina para dar el producto final en forma de un sólido blanco en 86% de rendimiento.

41.2 Ácido [4-(2-([1-(4-Cloro-fenil)-ciclobencenocarbonil]-amino)-etil)-fenil]-carbámico etil éster



- 5 La síntesis siguió un procedimiento descrito en Heterociclos 31 (2), 1990, 341-345, usando ácido 1-(4-cloro-fenil)-ciclobencenocarboxílico [2-(4-amino-fenil)-etil]-amida como material de partida para dar el producto final en forma de un sólido blanco (8.60 g, 21.5 mmol, 86%).

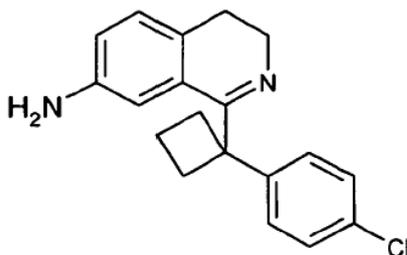
41.3 Ácido {1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-il}-carbámico etil éster



- 10 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento b, partiendo de ácido [4-(2-([1-(4-cloro-fenil)-ciclobencenocarbonil]-amino)-etil)-fenil]-carbámico etil éster para dar el producto final con 21% de rendimiento.

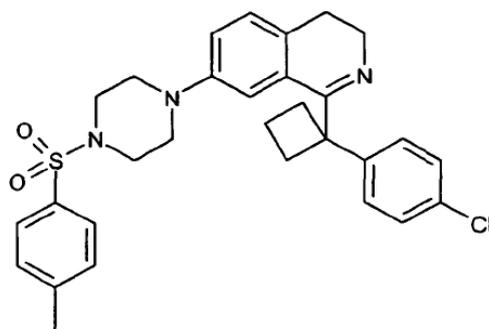
ESI-MS  $[M+H]^+ = 383.1$  Calculado para  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2 = 382$

41.4 1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ilamina



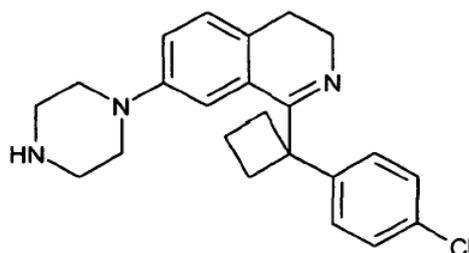
- 15 Ácido {1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-il}-carbámico etil éster (400 mg, 1.04 mmol) en una solución de hidróxido de potasio en etanol (20 ml, 10%), se agita durante 5 horas bajo reflujo. Se redujo el solvente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio y secadas con sulfato de sodio para dar el producto final (0.32 mg, 1.04 mmol, 99%) en forma de un sólido naranja que fue utilizado sin purificación posterior.

41.5 1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ilamina



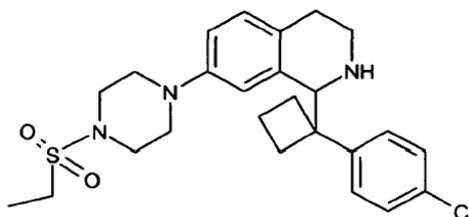
5 1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ilamina (480 mg, 1.54 mmol), N,N-bis-(2-cloro-etil)- 4-metil-bencenosulfonamida (510 mg, 1.72 mmol), carbonato de cesio (503 mg, 1.54 mmol) en agua (5 ml) y acetonitrilo (2 ml) se agitaron en un horno microondas a 130°C durante 3 horas. Se redujo el solvente, la mezcla de reacción fue diluida con solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio y secadas con sulfato de sodio. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica con ciclohexano/acetato de etilo 7:3 -> 1:1. El producto fue obtenido en forma de un aceite marrón (400 mg, 0.75 mmol, 48%) que estaba suficientemente puro para la siguiente etapa.

10 41.6 1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-7-piperazin-1-il-3,4-dihidro-isoquinolina



15 1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ilamina (400 mg, 0.75 mmol) fue disuelta en HBr/ácido acético (10 ml, 33%) y agitada durante 3 horas a 70°C. Se agregaron otros 10 ml de la solución de HBr/ácido acético y la mezcla se agitó durante otras 8 horas a 70°C. El solvente fue diluido con solución 1 N de hidróxido de sodio y extraído con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con solución saturada de cloruro de sodio y secadas con sulfato de sodio. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel con diclorometano/metanol 98:2 de -> 95:5. El producto fue obtenido en forma de un aceite marrón (100 mg, 0.26 mmol, 35%) que era suficientemente puro para la siguiente etapa.

41.7 1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-7-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilo)- 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina hidrocloreuro

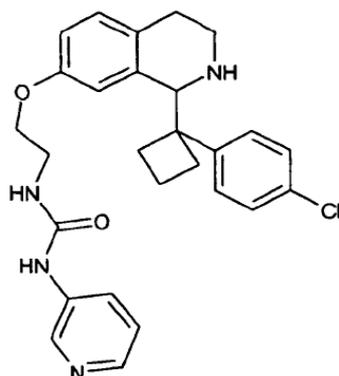


20 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario 1-[1-(4-clorofenil)- ciclobutil]- 7-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilo)- 3,4-dihidro-isoquinolina. El producto final fue aislado en forma de un sólido marrón (30.0 mg, 0.06 mmol, 37%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 474.1 Calculado para  $C_{25}H_{32}ClN_3O_2S$  = 473

25 **Ejemplo 42:**

1-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- 3-piridin-3-il-urea hidrocloreuro



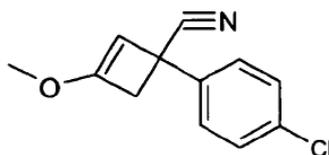
La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 33 sin purificación adicional del intermediario 1-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-piridin-3-il-urea. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (25.0 mg, 0.05 mmol, 25%).

5 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 477.2 Calculado para  $C_{27}H_{29}ClN_4O_2$  = 476

#### Ejemplo 43:

Ácido 1-Metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-3,3-difluoro-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)-amidahidrocloruro

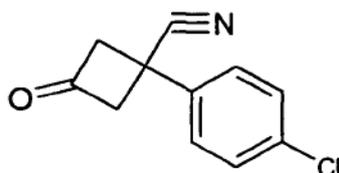
43.1 1-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-ciclobut-2-enecarbonitrilo



10 Se lavó hidruro de sodio en parafina (6.00 g, 24.0 mmol, 55%) con n-hexano, se secó y suspendió en N,N-dimetil-acetamida (50 ml). Se agregó gota a gota (4-Cloro-fenil)-acetoniitrilo (10.0 g, 66.0 mmol) en N,N-dimetil-acetamida (50 ml) hasta condiciones exotérmicas y burbujeo. Después de agitación durante 30 minutos la solución tomó una coloración marrón oscuro y luego se agregó 1,3-dibromo-2,2-dimetoxi-propano en porciones y la mezcla fue agitada durante la noche a temperatura ambiente y luego durante otros 30 minutos a 65°C. La mezcla de reacción negra fue diluida con HCl (16%) y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y subsecuentemente con solución saturada de cloruro de sodio y secada con sulfato de sodio. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel con ciclohexano/acetato de etilo 95:5. El producto fue obtenido en forma de un aceite marrón (8.80 g, 40.1 mmol, 61%) que fue utilizado directamente para la siguiente etapa.

15 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 220.1 Calculado para  $C_{12}H_{10}ClNO$  = 219

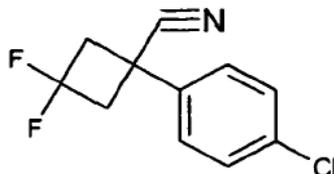
20 43.2 1-(4-Cloro-fenil)-3-oxo-ciclobencenocarbonitrilo



25 1-(4-Cloro-fenil)-3-metoxi-ciclobut-2-enecarbonitrilo (8.80 g, 40.1 mmol), ácido 4-tolueno sulfónico (2.30g, 12.1 mmol) y HCl 2 N fueron disueltos en acetona/agua 100:10 (110 ml) y agitadas durante 10 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción fue alcalinizada con NaOH acuoso y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y subsecuentemente con solución saturada de cloruro de sodio y subsecuadas con sulfato de sodio. El producto fue obtenido en forma de un aceite color naranja (7.40 g, 36.0 mmol) que estaba suficientemente puro para la siguiente etapa.

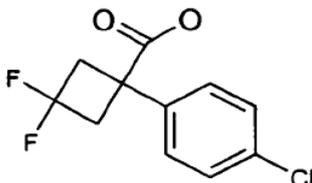
30 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 206.1 Calculado para  $C_{11}H_{18}ClNO$  = 205

## 43.3 1-(4-Cloro-fenil)- 3-oxo-ciclobencenocarbonitrilo



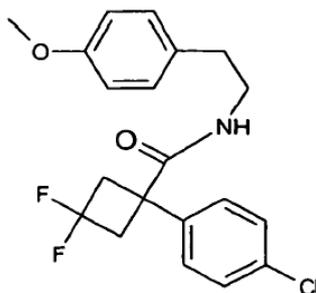
5 1-(4-Cloro-fenil)- 3-oxo-ciclobencenocarbonitrilo (7.00 g, 34.0 mmol) se disuelve a 0°C en diclorometano (200 ml) y trifluoruro de dietilaminoazufre (11.0 g, 68.12 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 14 horas. Se agregó agua y la mezcla fue alcalinizada con NaOH acuoso y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y subsecuentemente con solución saturada de cloruro de sodio y secadas con sulfato de sodio. El residuo fue purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel con ciclohexano/acetato de etilo 8:2 -> 6:4. El producto fue obtenido en forma de un aceite color naranja (4.30 g, 18.9 mmol, 55%) que fue utilizado directamente para la siguiente etapa.

## 10 Ácido 43.4 1-(4-Cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobencenocarboxílico



15 1-(4-Cloro-fenil)- 3-oxo-ciclobencenocarbonitrilo (4.30 g, 18.9 mmol) se disuelve en HCl acuoso (10 M, 80.0 ml) y se agita durante 6 horas bajo reflujo. La mezcla se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron extraídas con NaOH 2N. La capa alcalina fue acidificada con HCl y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio, filtradas, y el solvente fue eliminado para obtener un sólido amarillo (2.70 g, 11.0 mmol, 58%).

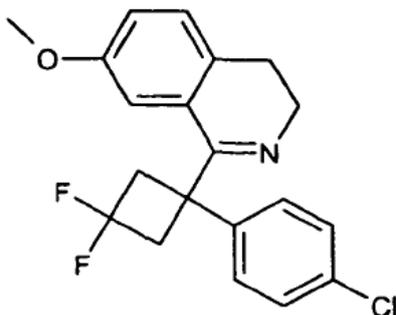
## 43.5 Ácido 1-(4-Cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobencenocarboxílico [2-(4-metoxi-fenil)- etil]-amida



20 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento a, partiendo de ácido 1-(4-cloro-fenil)-3,3-difluorociclobencenocarboxílico para dar el producto final en forma de un sólido blanco en 82% de rendimiento.

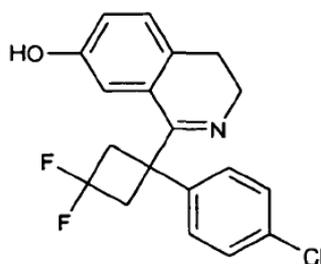
ESI-MS  $[M+H]^+$  = 380.1 Calculado para  $C_{20}H_{20}ClF_2NO_2$  = 379

## 43.6 1-[1-(4-Cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento b, partiendo de ácido 1-(4-cloro-fenil)-3,3-difluorociclobencenocarboxílico [2-(4-meth oxi-fenil)- etil]-amida para dar el producto final en forma de un aceite incoloro en 26% de rendimiento.

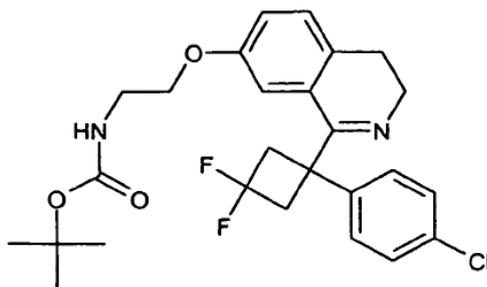
- 5 43.7 1-[1-(4-Cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ol



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 82, procedimiento c, partiendo de 1-[1-(4-cloro-fenil)- 3,3-difluorociclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidro-isoquinolina para dar el producto final en forma de un sólido blanco en 89% de rendimiento.

- 10 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 348.1 Calculado para  $C_{19}H_{16}ClF_2NO$  = 347

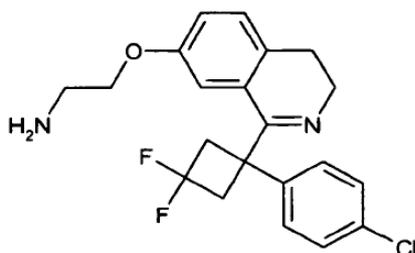
43.8 Ácido (2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- carbámico tert-butil éster



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 1, partiendo de 1-[1-(4-cloro-fenil)- 3,3-difluorociclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-ol para dar el producto final con 37% de rendimiento.

- 15 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 348.0 Calculado para  $C_{26}H_{29}ClF_2N_2O_3$  = 347

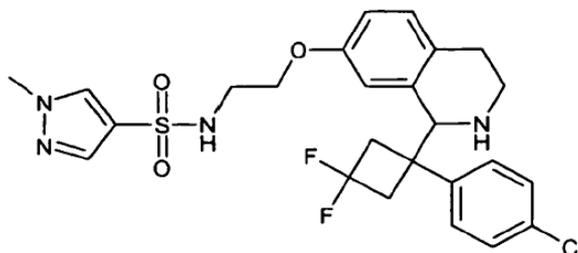
43.9 2-[1-[1-(4-Cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi]-etilamina



La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 2, partiendo de ácido (2-{1-[1-(4-clorofenil)- 3,3-difluorociclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- carbámico tert-butil éster para dar el producto final con 75% de rendimiento.

5 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 391.1 Calculado para  $C_{21}H_{21}ClF_2N_2O$  = 390

43.10 Ácido 1-Metil-1 H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- 3,3-difluorociclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida

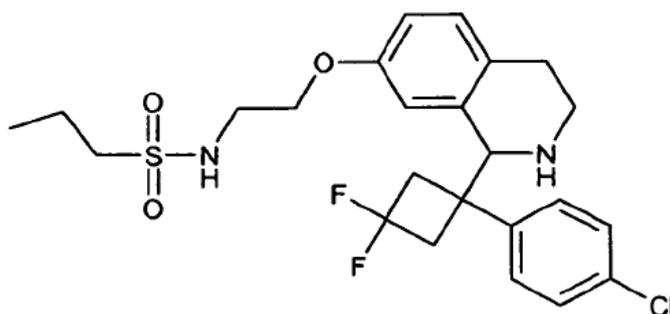


10 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 partiendo de 2-{1-[1-(4-clorofenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etilamina sin purificación adicional del intermediario ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-clorofenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)- amida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (130 mg, 0.333 mmol, 61 %).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 537.1 Calculado para  $C_{25}H_{27}ClF_2N_4O_3S$  = 536

#### Ejemplo 44:

15 Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)- amida hidrocioruro



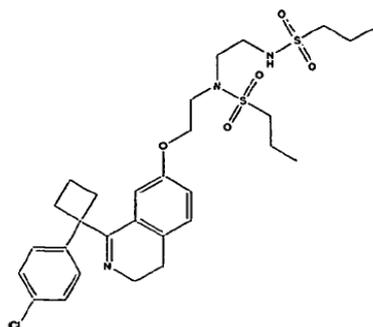
20 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 partiendo de ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}etil)- amida sin purificación adicional del intermediario ácido propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- 3,3-difluoro-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)- amida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (55.0 mg, 0.103 mmol, 67%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 499.1 Calculado para  $C_{24}H_{29}ClF_2N_2O_3S$  = 498

#### Ejemplo 45:

25 Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- [2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-amida

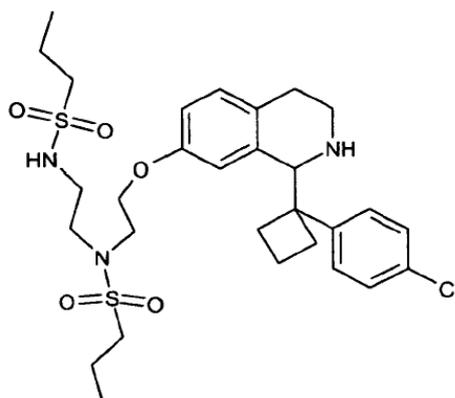
45.1 Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}etil)- [2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-amida



5 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 2 (procedimiento 3) partiendo de ácido propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida (ejemplo 4) y usando propanosulfonilo cloruro en lugar de metanosulfonilo cloruro para dar el producto final con 51% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 610 Calculado para  $C_{29}H_{40}ClN_3O_5S_2$  = 609

45.2 Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)- [2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-amida



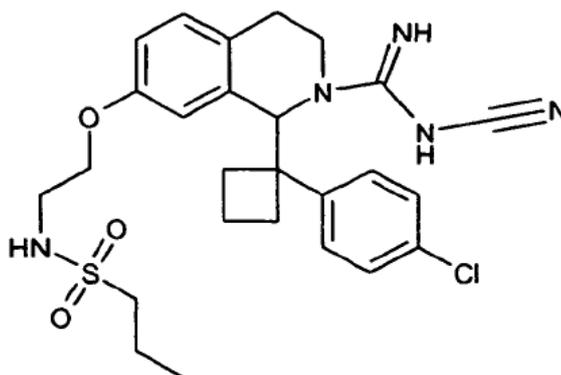
10

La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 1, procedimiento 4, para dar el producto final con 56% de rendimiento.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 612.2 Calculado para  $C_{29}H_{42}ClN_3O_5S_2$  = 611

**Ejemplo 46:**

15 1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- N-ciano-7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboximidamida

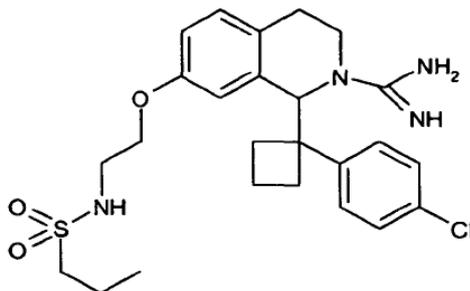


5 Ácido propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidroclicloruro (ejemplo 4, 95.0 mg, 0.19 mmol) fue disuelto en 1-butanol (10 ml) y se agregó dicianamida de sodio (42.3 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacción fue agitada bajo reflujo. Después de 4 horas, se retiró el solvente y se agregó diclorometano. El precipitado resultante fue retirado por filtración y purificado por cromatografía de columna instantánea sobre sílica con diclorometano/metanol 10:0 -> 94:6. El producto fue obtenido en forma de un sólido (30.0 mg, 0.06 mmol, 30.0%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 530 Calculado para  $C_{26}H_{32}ClN_5O_3S$  = 529

#### Ejemplo 47:

1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-7-[2-(propano-1-sulfonilamino)-etoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxamidina



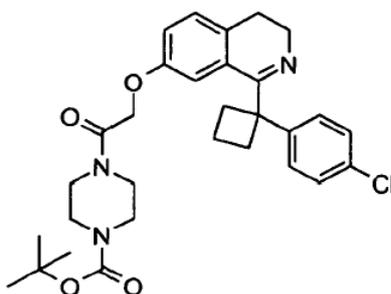
10 El ácido propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida hidroclicloruro (ejemplo 4, 100 mg, 0.216 mmol) y sulfato de 2-metilisotiuronio (180 mg, 648 mmol) fueron disueltos en agua/2-propanol 5:1 (2.4 ml) y agitado en un horno microondas a 150°C y 10 bar durante 45 minutos. Se agregaron otros 90 mg (324 mmol) y la mezcla fue agitada durante 20 minutos. Se agregaron otros 90 mg (324 mmol) y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. El solvente fue reducido y la mezcla extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio, filtradas y se eliminó el solvente. El residuo fue purificado por HPLC (RP-18, agua/MeOH) para obtener el producto en forma de un sólido (98.0 mg, 0.194 mmol, 90.0%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 506.2 Calculado para  $C_{25}H_{33}ClN_4O_3S$  = 504

#### 20 Ejemplo 48:

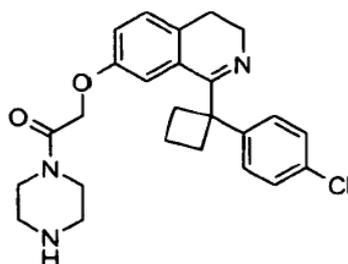
2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-1-piperazin-1-il-etanona

48.1 Ácido 4-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-acetilo)-piperazin-1-carboxílico tertbutil éster



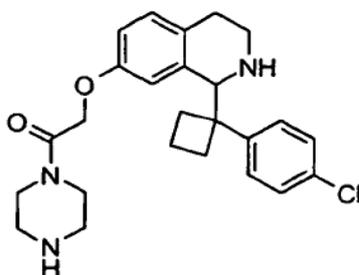
25 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (ejemplo 82) (400 mg, 1.18 mmol) y ácido 4-(2-cloroacetilo)-piperazin-1-carboxílico tert-butil éster (404 mg, 1.54 mmol) fueron disueltos en N,N-dimetil-formamida (10 ml). Después de la adición de carbonato de potasio (355 mg, 2.57 mmol) la mezcla fue agitada durante 2 horas bajo reflujo. El solvente fue eliminado y el residuo (690 mg) fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

48.2 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-1-piperazin-1-il-etanona



5 El ácido 4-(2-([1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi)-acetilo)-piperazin-1-carboxílico tert-butil éster (690 mg, 1.28 mmol) fue disuelto en diclorometano. Se agregó una solución 5 M de HCl en 2-propanol (5 mol) y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se retiró el solvente y el residuo (230 mg) fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

48.3 2-([1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-1-piperazin-1-il-etanona

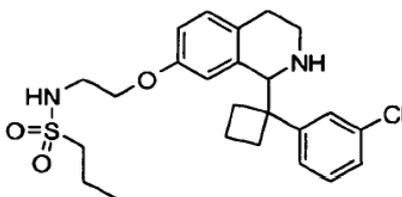


10 La reacción fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 1 (procedimiento 4) partiendo de 2-([1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi)-1-piperazin-1-il-etanona y el producto fue obtenido en forma de un sólido blanco (17.0 mg, 16%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 440.2 Calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_3O_2$  = 439

**Ejemplo 49:**

Ácido Propano-1-sulfónico (2-([1-(3-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida

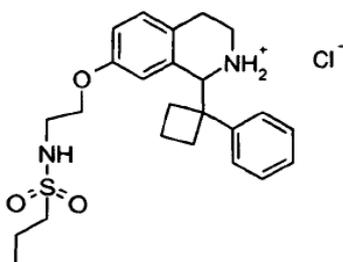


15 La síntesis fue llevada a cabo en analogía con el ejemplo 4 y el producto fue obtenido en forma de un sólido blanco.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 463 Calculado para  $C_{24}H_{31}ClN_2O_3$  = 462

**Ejemplo 50:**

1-(1-Fenilciclobutil)-7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio cloruro

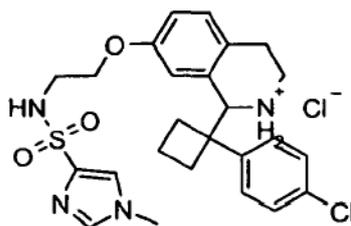


- 5 Cloruro de 1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio (187 mg, 0.374 mmol, ejemplo 4), trietilamina (91 mg, 0.897 mmol), Pd/C (11.95 mg, 0.011 mmol) fueron suspendidos en MeOH seco (5 ml) y tratados con gas hidrógeno a presión ambiente durante 14 horas. El solvente fue eliminado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando sílica gel con diclorometano/metanol (97:3 -> 95:5) como eluyente. El producto fue convertido en el clorhidrato con isopropilo éter y HCl disuelto en isopropanol (6%). El producto fue obtenido en forma de un polvo blanco (68.0 mg, 0.146 mmol, 39%).

ESI-MS  $[M+H]^+ = 429.2$  Calculado para  $C_{24}H_{32}N_2O_3S = 428$

**Ejemplo 51:**

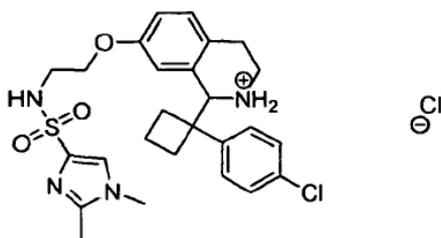
1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio cloruro



- 10 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario 2-{1-[1-(4-clorofenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilamina. El producto final fue aislado en forma de un aceite incoloro (106 mg, 0.197 mmol). ESI-MS  $[M+H]^+ = 501.2$  Calculado para  $C_{25}H_{30}ClN_4O_3S = 501$

**Ejemplo 52:**

- 15 1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 7-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio cloruro

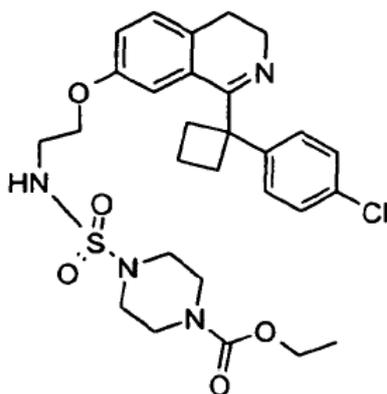


- 20 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario ácido 1,2-dimetil-1Himidazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)- amida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (35.0 mg, 0.063 mmol, 32%).
- ESI-MS  $[M+H]^+ = 515.2$  Calculado para  $C_{26}H_{31}ClN_4O_3S = 514$

**Ejemplo 54:**

Etilo 4-(N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)sulfamoilo) piperazin-1-carboxilato hidrocioruro

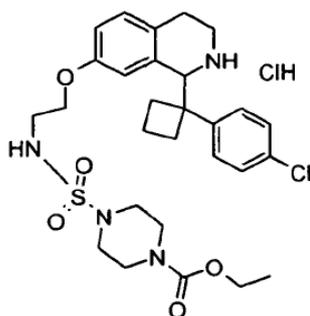
- 25 54.1 Ácido 4-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi}-etilsulfamoilo)- piperazin-1-carboxílico etil éster



La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 (procedimiento 1). El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (729 mg, 0.887 mmol, 70%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 575.2 Calculado para  $C_{28}H_{35}ClN_4O_5S$  = 574

- 5 54.2 Etilo 4-(N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)sulfamoilo) piperazin-1-carboxilato hidrocloreuro



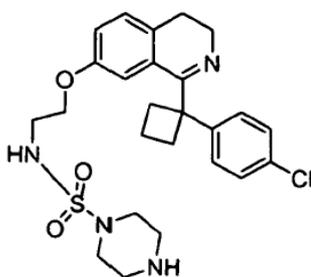
La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 (procedimiento 2). El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (20.0 mg, 0.033 mmol, 38%).

- 10 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 577.2 Calculado para  $C_{28}H_{37}ClN_4O_5S$  = 576

#### Ejemplo 55:

N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperazin-1-sulfonamida dihidrocloreuro

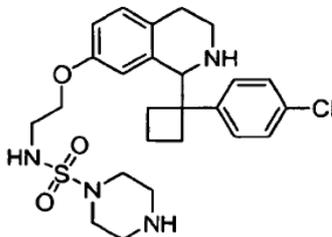
55.1 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperazin-1-sulfonamida



- 15 Ácido 4-(2-(1-(1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil)-3,4-dihidro-isoquinolin-7-iloxi)-etilsulfamoilo)- piperazin-1-carboxílico etil éster (450 mg, 0.782 mmol, ejemplo 54, procedimiento 1) y una solución al 10% de hidróxido de potasio en etanol (20 ml) fue calentado bajo reflujo durante 15 horas. El solvente fue reducido y se agregó agua al residuo. La mezcla fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con cloruro de sodio, secadas con sulfato de potasio y evaporadas. El residuo fue purificado por cromatografía de columna con sílica gel utilizando diclorometano/metanol al 3% -> 5% como eluyente para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (394 mg, 0.782 mmol, 61%).
- 20

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 503.2 Calculado para  $C_{25}H_{31}ClN_4O_3S$  = 502

55.2 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperazin-1-sulfonamida dihidrocloruro

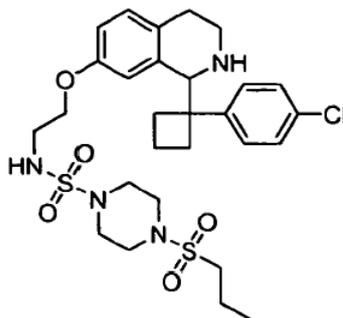


- 5 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 (procedimiento 2). El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (35.0 mg, 0.060 mmol, 73%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 505.2 Calculado para  $C_{25}H_{33}ClN_4O_3S$  = 504

**Ejemplo 56:**

- 10 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)- 4-(propilsulfonil) piperazin-1-sulfonamida hidrocloreuro

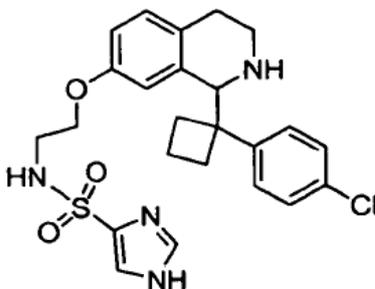


La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 (procedimiento 2) partiendo de N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperazin-1-sulfonamida (ejemplo 55, procedimiento 1). El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (35.0 mg, 0.054 mmol, 39%).

- 15 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 611.2 Calculado para  $C_{28}H_{39}ClN_4O_5S_2$  = 610

**Ejemplo 57:**

N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)- 1H-imidazol-4-sulfonamida hidrocloreuro



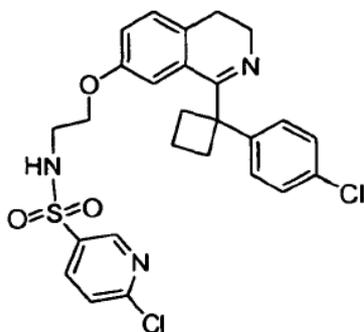
- 20 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 sin purificación adicional del intermediario N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etil)- 1H-imidazol-4-sulfonamida. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (221 mg, 0.423 mmol, 52%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 487.2 Calculado para  $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S$  = 486

**Ejemplo 58:**

6-(Bencilamino)-N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida hidrocloreto

58.1 6-Cloro-N-(2-(1-(1-(4-clorofenil)- ciclobutil)- 3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida

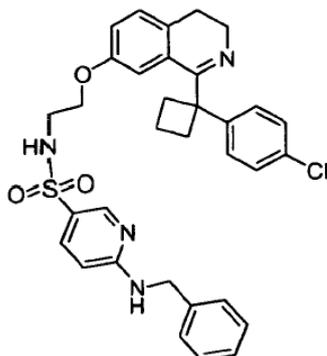


5

La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 (procedimiento 1). El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (598 mg, 1.13 mmol, 92%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 530.1 Calculado para  $C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_3S$  = 529

58.2 6-(Bencilamino)-N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida



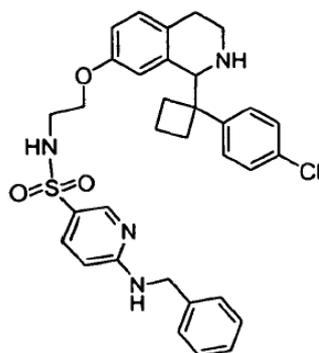
10

6-Cloro-N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 3,4-dihidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida (70.0 mg, 0.132 mmol) y bencilamina (14.2 mg, 0.133 mmol) se disolvieron en etanol seco (3 ml) y agitaron en un horno microondas a 150°C durante 1 hora. El solvente fue reducido bajo vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando sílica gel y heptano/acetato de etilo (3:7 -> 7:3) como eluyente. El producto fue obtenido en forma de un sólido blanco (79 mg, 0.132 mmol, 20%).

15

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 601.2 Calculado para  $C_{33}H_{33}ClN_4O_3S$  = 600

58.3 6-(Bencilamino)-N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida hidrocloreto

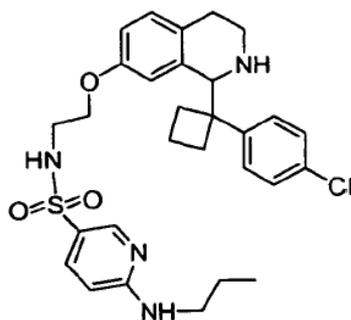


La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 (procedimiento 2). El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (17.0 mg, 0.023 mmol, 88%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 603.3 Calculado para  $C_{33}H_{35}ClN_4O_3S$  = 602

#### 5 Ejemplo 59:

N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)- 6-(propilamino) piridin-3-sulfonamida hidrocloreto

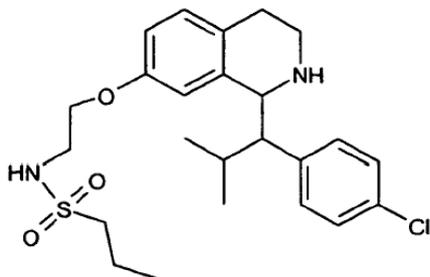


10 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 29 partiendo de ácido 6-Cloro-piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-clorofenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)- amida hidrocloreto. El producto final fue aislado en forma de un sólido blanco (55 mg, 0.097 mmol, 64%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 555.3 Calculado para  $C_{29}H_{35}ClN_4O_3S$  = 554

#### Ejemplo 60:

N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperidin-3-sulfonamida dihidrocloreto

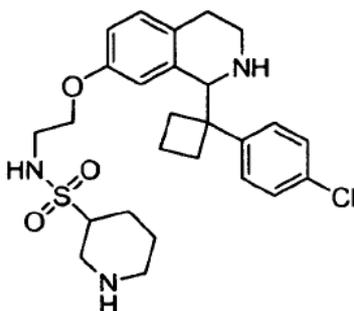


15 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 12 a de rendimiento del producto final en forma de un polvo amarillo (53 mg, 0.106 mmol, 47%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 465.2 Calculado para  $C_{24}H_{33}ClN_2O_3S$  = 464

#### Ejemplo 61:

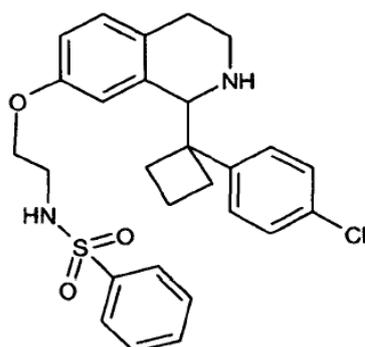
20 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperidin-3-sulfonamida dihidrocloreto



5 N-(2-(1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida (110 mg, 0.221 mmol, ejemplo 10) y una solución 6 molar de HCl en 2-propanol fueron disueltos en metanol (10 ml) y tratados en un reactor de hidrogenación por flujo (H-Cube®, cartucho de óxido de platino (IV) THS02119, ThalesNano) a 30 bar y 30°C con un flujo de 0.5 ml/minuto bajo condiciones de circulación durante 14 horas. El producto final fue purificado por HPLC usando... para producir el producto final con forma de un polvo blanco (25.0 mg, 0.043 mmol, 20%). ESI-MS  $[M+H]^+$  = 504.2 Calculado para  $C_{26}H_{34}ClN_3O_3S$  = 503

#### Ejemplo 62:

N-(2-(1-(1-(4-Cloro-fenil)- ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)- bencenosulfonamida hidrocloreuro

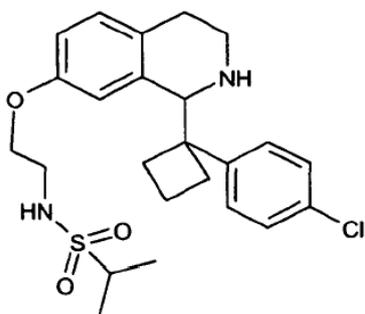


10 La síntesis fue llevada a cabo de acuerdo con el ejemplo 2 con rendimiento de producto final en forma de un polvo blanco (108 mg, 0.20 mmol, 91%).

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 497 Calculado para  $C_{27}H_{29}ClN_2O_3S$  = 496

#### Ejemplo 63:

15 N-[2-((1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) oxo)etil]propano-2-sulfonamida hidrocloreuro

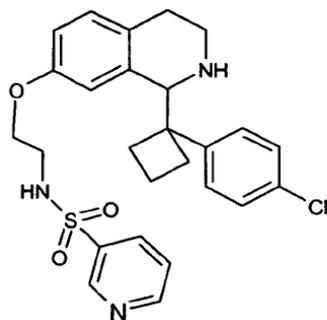


N-[2-((1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) oxo)etil]propano-2-sulfonamida hidrocloreuro se preparó de forma análoga al ejemplo 68 usando propano-2-sulfonilo cloruro en lugar de propano-1-sulfonilo cloruro.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 463 Calculado para  $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$  = 462.

**Ejemplo 64:**

N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida dihidrocloruro



ClH ClH

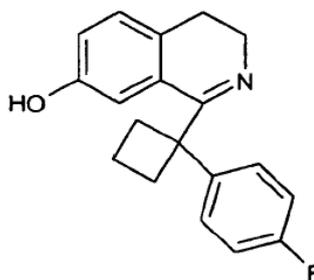
5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida dihidrocloruro se preparó de forma análoga al ejemplo 68 usando piridin-2-sulfonilo cloruro en lugar de propano-1-sulfonilo cloruro.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 498 Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 497.

**Ejemplo 65:**

N-[2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidroccloruro

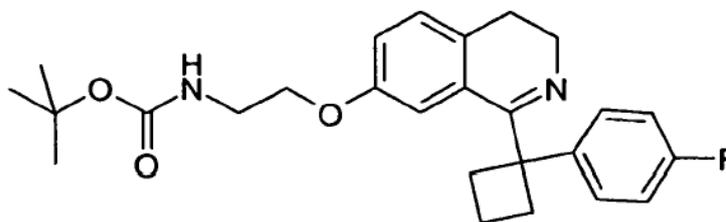
65.1 1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol



10

El compuesto fue preparado de forma análoga a 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (cf. ejemplo 82) partiendo de ácido 1-(4-fluorofenil) ciclobencenocarboxílico.

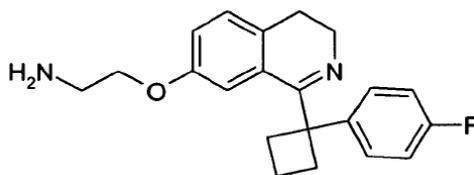
65.2 tert-Butilo [2-((1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]carbamatato



15 Se lavó hidruro de sodio (0.626 g, 15.64 mmol, suspensión a 60% en aceite mineral) bajo condiciones de sequedad bajo atmósfera de nitrógeno con n-hexano. Se agregó dimetilformamida (20 ml) seguida por 1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (2.1 g, 7.11 mmol) bajo agitación. Después de que cesó la reacción exotérmica se continuó con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar tert-butilo (2-bromoetil)carbamatato (4.78 g, 21.33 mmol) gota a gota en forma de una solución en dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporada en vacuo. Se agregó hielo con agua (60 ml) y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano: metanol = 100 : 1). Rendimiento: 2.5 g (5.7 mmol, 36%).

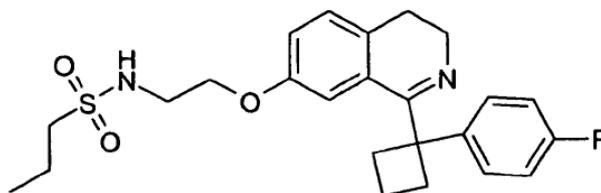
20

65.3 2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) -oxi)etanamina



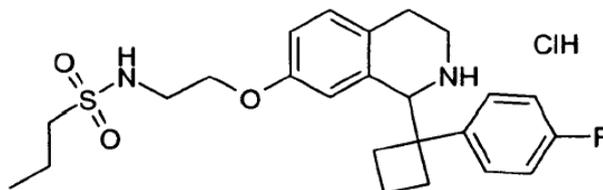
- 5 tert-Butilo [2-((1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]carbamato (2.5 g, 5.7 mmol) fue disuelta en diclorometano (30 mL) y se agregó ácido clorhídrico 5 N en isopropanol (20 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se evaporó el solvente en vacuo. Se agregó agua (30 mL) y la fase acuosa fue neutralizada con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20 mL), secadas ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentradas en vacuo. El producto crudo (1.76 g) fue utilizado sin purificación para la siguiente etapa.

65.4 N-[2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida



- 10 2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)-etanamina (298 mg, 0.88 mmol) fue disuelta en diclorometano (10 mL) y se agregó N,N-dimetilpiridin-4-amina (118 mg, 0.97 mmol). Después de la adición gota a gota de una solución de cloruro de propano-1-sulfonilo (138 mg, 0.97 mmol) en diclorometano (2 ml) se continuó con la agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (20 ml), se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio (30 ml). La capa orgánica fue secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, acetato de etilo: diclorometano = 1: 10). Rendimiento: 200 mg (0.45 mmol, 51%).

65.5 N-[2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreto

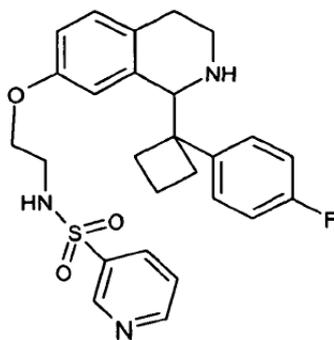


- 20 N-[2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida (180 mg, 0.4 mmol) fue disuelta en metanol (4 ml) y agua (0.1 ml) y se agregó borohidruro de sodio (30.6 mg, 0.81 mmol) en pequeñas porciones bajo agitación a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante la noche. El solvente fue evaporado en vacuo. El residuo fue tratado con diclorometano. La capa orgánica fue lavada con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (2 x 10 ml) y agua (1 x 10 ml). Después de secado ( $\text{MgSO}_4$ ) y evaporación del solvente en vacuo, el producto fue tratado con ácido clorhídrico 2 N en dietilo éter. El dietilo éter fue eliminado por destilación y el producto fue secado en vacuo. Rendimiento: 153 mg (0.34 mmol, 85%, sólido incoloro).

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+] = 447$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 446$ .

#### Ejemplo 66:

N-[2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida hidrocloreto



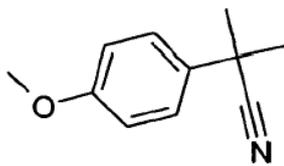
N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida hidrocloreto se preparó de forma análoga al ejemplo 65 usando piridin-3-sulfonilo cloruro en lugar de propano-1-sulfonilo cloruro.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 482$  Calculado para  $C_{26}H_{28}FN_3O_3S = 481$ .

### 5 Ejemplo 67:

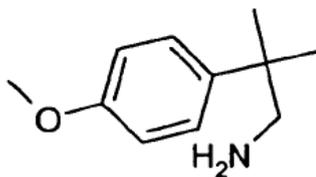
N-[2-({1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreto

#### 67.1 2-(4-Metoxifenil)- 2-metilpropanonitrilo



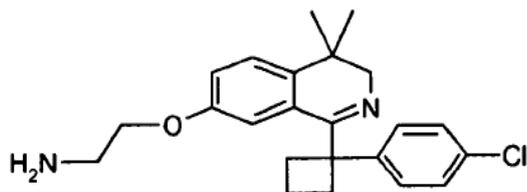
- 10 A una suspensión de tert-butilato de sodio (21.54 g, 217.4 mmol) en dimetilformamida (37 ml) y tetrahidrofurano (37 ml) se agregó (4-metoxifenil)acetonitrilo (8.00 g, 54.36 mmol) a 5°C. A la misma temperatura se agregó yoduro de metilo (13.54 ml) gota a gota dando como resultado la formación de un sólido de color pardo claro. La mezcla de reacción fue diluida con dimetilformamida (15 ml) y tetrahidrofurano (15 ml). Se continuó con la agitación a 10°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo y se agregó ácido clorhídrico acuoso 2N (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con solución saturada acuosa de  $NaHCO_3$  (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos fueron secados ( $MgSO_4$ ) y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, n-heptano: diclorometano = 1: 1). Rendimiento: 7.6 g (43,4 mmol, 79.8%).

#### 67.2 2-(4-Metoxifenil)- 2-metilpropan-1-amina



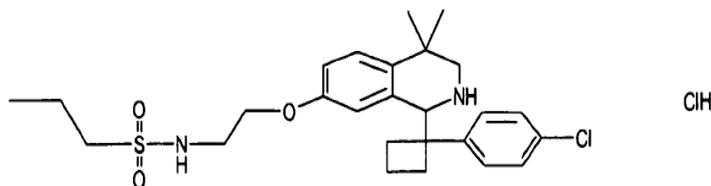
- 20 Un matraz de reacción fue cargado con hidruro de litio y aluminio (0.433g, 11.41 mmol) y dietilo éter seco (20 ml). Después de enfriar a 5°C se agregó gota a gota una solución de 2-(4-metoxifenil)- 2-metilpropanonitrilo (2.00 g, 11.41 mmol) en dietilo éter seco (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 5°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada entonces en un baño de hielo y se agregaron solución acuosa saturada de hidróxido de sodio 2N (0.8 ml) y agua (1.5 ml). Después de agitar durante 20 minutos se agregó agua adicional (40 ml) y la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos combinados fueron secados ( $MgSO_4$ ) y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo (1.94 g, 10.82 mmol) fue utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

#### 67.3 2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina



- 5 2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina se preparó de forma análoga a 2-((1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina (cf. ejemplo 65) usando 2-(4-metoxifenil)-2-metilpropan-1-amina y ácido 1-(4-clorofenil) ciclobencenocarboxílico en lugar de 2-(4-metoxifenil)etanamina y ácido 1-(4-fluorofenil) ciclobencenocarboxílico, respectivamente.

67.4 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro



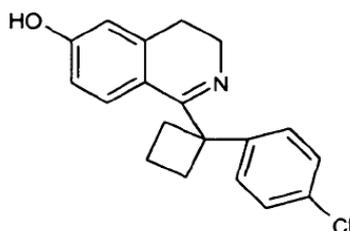
- 10 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]- 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro se preparó de forma análoga a N-[2-((1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro (cf. ejemplo 65) usando 2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina en lugar de 2-((1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 491 Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 490.

15 **Ejemplo 68:**

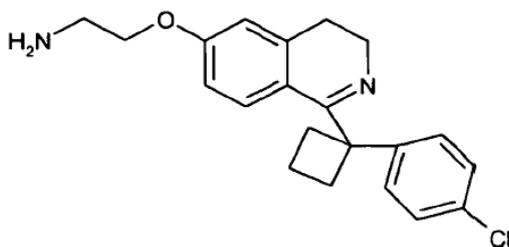
N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro

68.1 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-ol



- 20 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-ol se preparó de forma análoga a 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (cf. ejemplo 82) usando 2-(3-metoxifenil)etanamina en lugar de 2-(4-metoxifenil)etanamina.

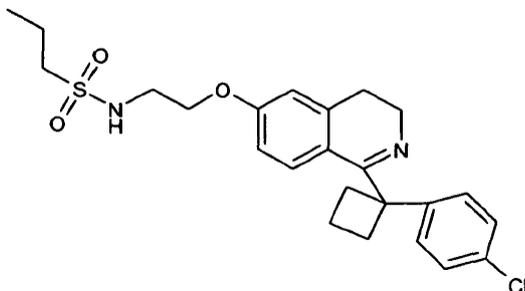
68.2 2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-il} oxi)etanamina



2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-il} oxi)etanamina se preparó de forma análoga a 2-({1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina usando 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-ol en lugar de 1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (cf. ejemplo 65).

68.3 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida

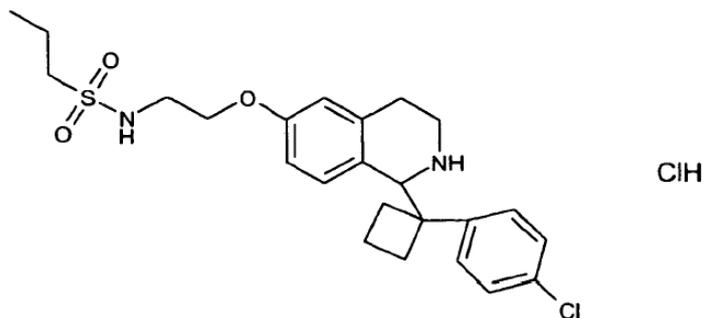
5



10

2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-il} oxi)etanamina (0.40 g, 0.90 mmol) fue disuelta en diclorometano (8 ml) y se agregaron cloruro de propano-1-sulfonilo (0.169 g, 1.18 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0.152 g, 1.24 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la fase acuosa fue extraída varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentradas en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano: metanol = 99:1). Rendimiento: 0.35 g (0.68 mmol, 76%, aceite incoloro).

68.4 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreto



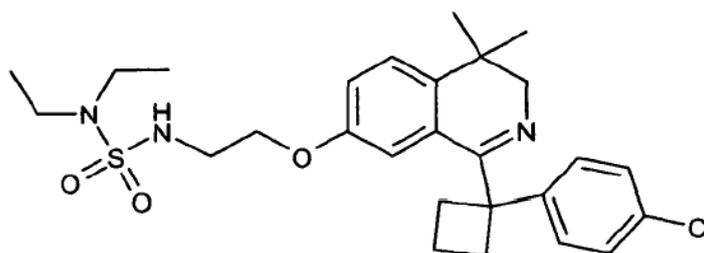
- 15 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (320 mg, 0.62 mmol) fue disuelta en metanol (5 ml) y agua (0.1 ml) y se agregó borohidruro de sodio (47 mg, 1.25 mmol) a 4°C en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante la noche. El solvente fue evaporado en vacuo, el residuo fue tratado con diclorometano y agua. La capa acuosa fue extraída varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y concentradas en vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (RP, acetonitrilo, agua). La amina purificada fue convertida entonces en la sal correspondiente del ácido clorhídrico agregando ácido clorhídrico 5 M isopropanólico seguido por concentración en vacuo. Rendimiento: 35 mg (0.07 mmol, 11%, sólido incoloro).
- 20

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463$  Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} = 462$ .

#### Ejemplo 69:

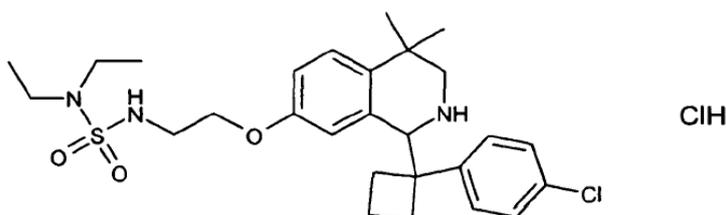
- 25 N'-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-N,N-dietilsulfúrico diamida hidrocloreto

69.1 N'-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-N,N-dietilsulfúrico diamida



5 2-((1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)etanamina (145 mg, 0.38 mmol, cf. ejemplo 67) fue disuelta en diclorometano seco (8 ml) y trietilamina (60  $\mu$ L, 0.45 mmol). La solución fue enfriada a 0-5°C y se agregó cloruro de dietilsulfamoilo (71.5 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (20 ml) y se lavó con una mezcla 1:1 de agua y solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). La capa orgánica fue secada ( $\text{MgSO}_4$ ) y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, luego diclorometano: acetato de etilo = 180:5). Rendimiento: 96 mg (0.19 mmol, 48.9%).

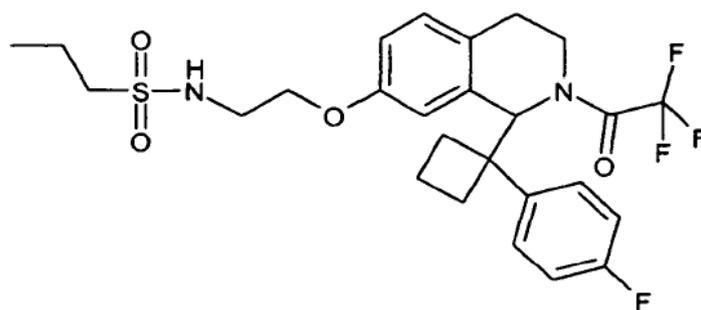
10 69.2 N'-[2-((1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-N,N-dietilsulfúrico diamida hidrocioruro



15 N'-[2-((1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-N,N-dietilsulfúrico diamida hidrocioruro se preparó de forma análoga al ejemplo 65 usando N'-[2-((1-(1-(4-clorofenil) ciclobutil)-4,4-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-7-il) oxi)-etil]-N,N-dietilsulfúrico diamida (68 mg, 0.13 mmol) y borohidruo de sodio (10 mg, 0.26 mmol). De rendimiento: 60 mg (0.11 mmol, 82%, espuma incolora). ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 520 Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$  = 519.

#### Ejemplo 70:

N-[2-((1-(1-(4-Fluorofenil) ciclobutil)-2-(trifluoroacetilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida



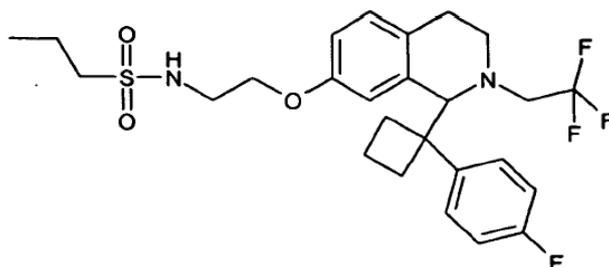
20 N-[2-((1-(1-(4-Fluorofenil) ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocioruro (135 mg, 0.30 mmol, cf. Ejemplo 65) fue disuelta en diclorometano (9 ml). Se agregaron trietilamina (92 mg, 0.91 mmol) y anhídrido del ácido trifluoroacético (95 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que la TLC indicó una conversión completa del material de partida. Se agregaron solución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (12 ml) y agua (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos las capas fueron separadas y la capa acuosa fue extraída varias veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), concentradas en vacuo y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano luego diclorometano: acetato de etilo = 20:1). Rendimiento: 80 mg (0.15 mmol, 49%).

25

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}^+]$  = 543 Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  = 542.

30 **Ejemplo 71:**

N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocioruro

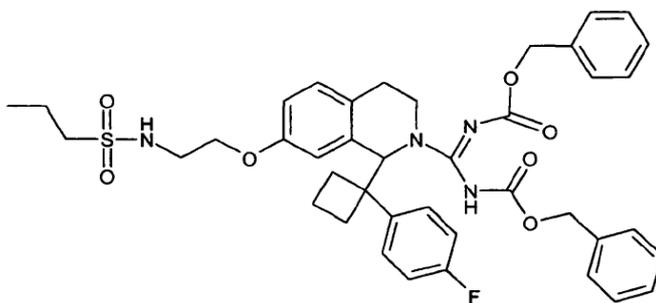


- 5 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(trifluoroacetilo)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (49 mg, 0.09 mmol) fue disuelta en tetrahidrofurano seco (0.6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución fue enfriada a 0°C y se agregó una solución 1 M de borano en tetrahidrofurano (0.181 ml, 0.181 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y luego se calentó bajo reflujo durante 2 horas. El solvente fue evaporado en vacuo, el residuo fue disuelto en diclorometano (20 ml) y lavado con agua (10 ml). La capa orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada en vacuo. El producto fue disuelto en diclorometano (2 ml) y tratado con ácido clorhídrico isopropanólico 5N (27 µL, 0.135 mmol). Los solventes fueron evaporados y el producto fue secado en vacuo. Rendimiento: 45 mg (0.08 mmol, 88%).
- 10

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 529 Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 528.

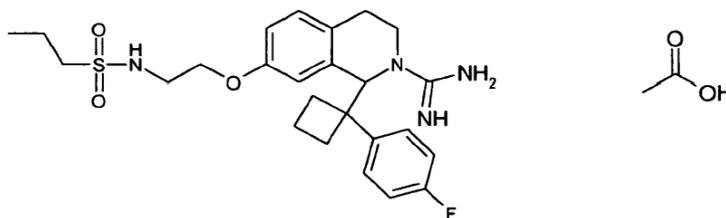
#### Ejemplo 72:

- 1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-7-[2-[(propilsulfonil)amino]etoxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboximidamida acetato
- 15 72.1 Dibencilo [(E)-{1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-7-[2-[(propilsulfonil)amino]etoxi]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il} metililiden]biscarbamato



- 20 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (100 mg, 0.224 mmol, cf. Ejemplo 65) y dibencilo [(metilsulfanilo)metiliden]biscarbamato (104 mg, 0.291 mmol) fueron disueltas en dimetilformamida seca (1 ml). Se agregó trietilamina (0.094 ml, 0.672 mmol) seguida por trifluorometanosulfonato de plata (81 mg, 0.313 mmol). Se formó un precipitado amarillo y la mezcla de reacción se hizo marrón oscura. Continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el solvente en vacuo. Se agregó diclorometano (15 ml), el sólido fue eliminado por filtración y lavado con diclorometano. Las fases de diclorometano combinadas fueron concentradas en vacuo y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, luego diclorometano: metanol = 100 : 1). Rendimiento: 100 mg (0.132 mmol, 59%).
- 25

72.2 1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-7-[2-[(propilsulfonil)amino]etoxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 H)-carboximidamida acetato

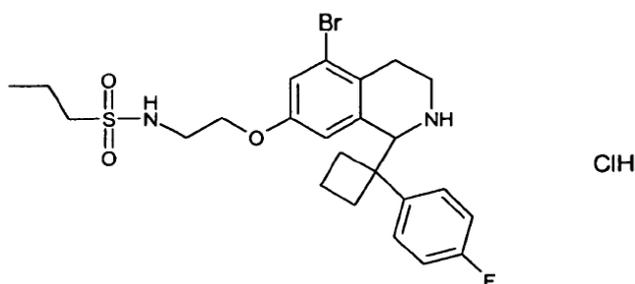


5 Dibencilo [(E)-{1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-7-{2-[(propilsulfonil)amino]etoxi}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1 H)-il} metiliden]biscarbamato (95 mg, 0.126 mmol) fue disuelto en metanol (8 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó ácido acético (0.4 ml) seguido por paladio al 10% sobre carbón (40 mg, 0.038 mmol). El nitrógeno fue reemplazado por una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador fue eliminado por filtración y la solución del producto fue concentrada en vacuo. El producto fue disuelto en etanol (0.5 ml) y agua (15 ml) y liofilizado. Rendimiento: 61 mg (0.125 mmol, 99%) (0.132 mmol, 59%).

ESI-MS [M+H+] = 489 Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 488.

#### Ejemplo 73:

10 N-[2-({5-Bromo-1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocioruro

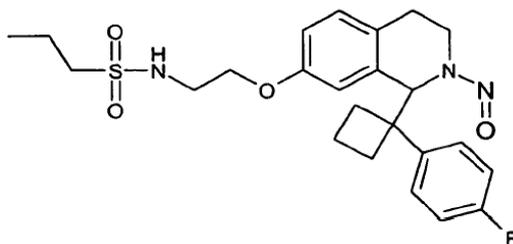


15 N-[2-({5-Bromo-1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocioruro se preparó de forma análoga a N-[2-({1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocioruro (cf. ejemplo 65) usando 2-(2-bromo-5-metoxifenil)etanamina en lugar de 2-(4-metoxifenil)etanamina.

ESI-MS [M+H+] = 526 Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 525.

#### Ejemplo 74:

N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida

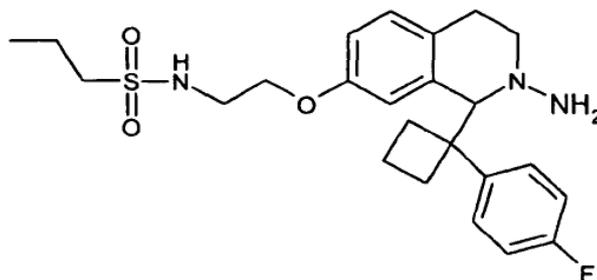


20 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (92 mg, 0.206 mmol, cf. ejemplo 65) fue disuelta en tetrahidrofurano (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó nitrito de Tert-butilo (32 mg, 0.309 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 3 horas. Después de ese tiempo se agregó nitrito de tert-butilo adicional (32 mg, 0.309 mmol) y se continuó la agitación bajo reflujo durante 2 horas. El solvente fue evaporado en vacuo y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, luego diclorometano: metanol = 100: 1). Rendimiento: 56 mg (0.118 mmol, 57%).

ESI-MS [M+H+] = 476 Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S = 475.

#### Ejemplo 75:

N-[2-({2-Amino-1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida



Un matraz de reacción fue cargado con hidruro de litio y aluminio (23.5 mg, 0.618 mmol) y tetrahidrofurano seco (1 ml). Se agregó N-[2-({1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (49 mg, 0.103 mmol, cf. Ejemplo 75) gota a gota como solución en tetrahidrofurano seco (1 ml) a 0°C.

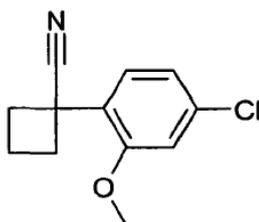
5 Después de se terminó completar la adición la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora y luego a 40-50°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue vertida sobre hielo y agua (15 ml) y la fase acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos combinados fueron secados (MgSO<sub>4</sub>) y concentrados en vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (RP, acetonitrilo, agua). Rendimiento: 1 mg (2.2 μmol, 2%).

10 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 462 Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 461.

#### Ejemplo 76:

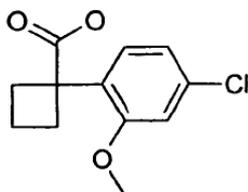
N-[2-({1-[1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro

76.1 1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarbonitrilo



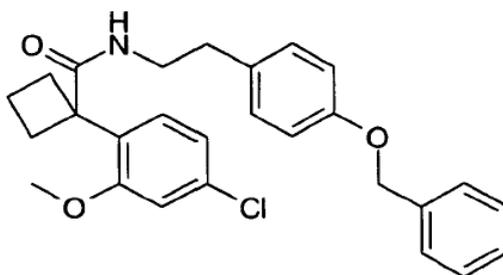
15 1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarbonitrilo puede prepararse de forma análoga al procedimiento descrito en Organic Letters (2006), 8(17), 3745ff partiendo de (4-cloro-2-metoxifenil)acetronitrilo. Alternativamente puede usarse hidruro de sodio como base y di-metilsulfóxido como solvente.

76.2 Ácido 1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarboxílico



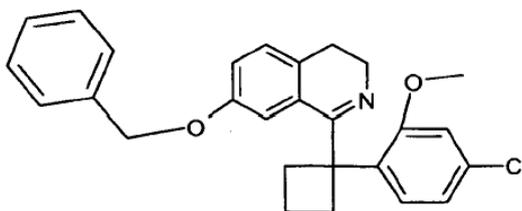
20 Ácido 1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarboxílico puede obtenerse calentando 1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarbonitrilo en la presencia de hidróxido de potasio en etilen glicol (cf. J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 5413ff o Org. Synth. Coll. Vol. 4, 1963, 93ff).

76.3 N-[2-[4-(Benciloxi) fenil]etil] -1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarboxamida



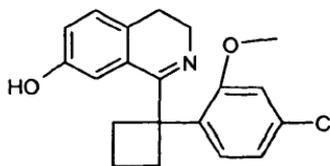
N-{2-[4-(Benciloxi) fenil]etil} -1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarboxamida se preparó de forma análoga al ejemplo 65 de ácido 1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarboxílico (3.45 g, 14.3 mmol) y 2-[4-(benciloxi) fenil]etanamina (4.2 g, 15.92 mmol). De rendimiento: 4.7 g (10.45 mmol, 66%).

5 76.4 7-(Benciloxi)-1-[1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina



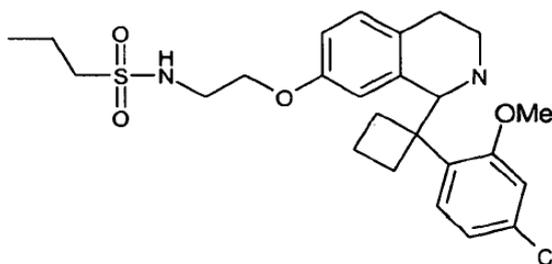
7-(Benciloxi)-1-[1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina se preparó de forma análoga al ejemplo 65 usando N-{2-[4-(benciloxi) fenil]etil} -1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobencenocarboxamida (1.1 g, 2.445 mmol) y tricloruro fosfórico (3.75 g, 24.45 mmol). De rendimiento: 65 mg (0.15 mmol, 6%).

10 76.5 1-[1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol



7-(benciloxi)-1-[1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina (460 mg, 1.065 mmol) se disolvió en ácido bromhídrico al 33% en ácido acético. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. El solvente fue evaporado en vacuo. Se agregó tolueno y se evaporó en vacuo (repetido tres veces). El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano luego diclorometano: metanol = 4: 1). Rendimiento: 322 mg (0.942 mmol, 88%).

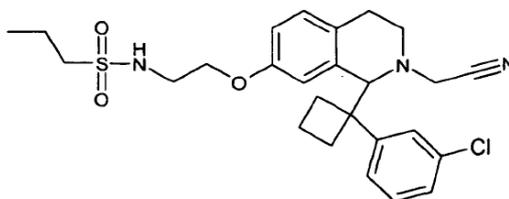
15 76.5 N-[2-({1-[1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocioruro



20 N-[2-({1-[1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamidahidrocioruro se preparó de forma análoga al ejemplo 65 partiendo de 1-[1-(4-cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol. ESI-MS [M+H+] = 493 Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ON<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 492.

**Ejemplo 77:**

N-[2-({1-[1-(3-Clorofenil) ciclobutil]-2-(cianometil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida

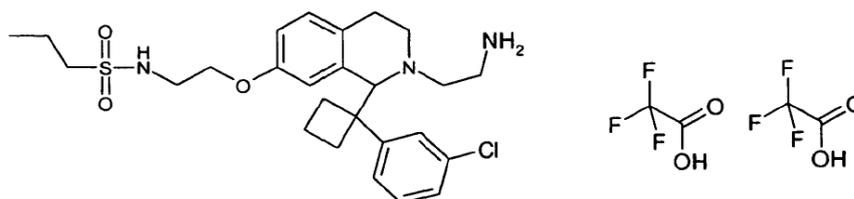


5 N-[2-({1-[1-(3-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (70 mg, 0.14 mmol, cf. Ejemplo 49) fue disuelta en diclorometano seco (0.5 ml). Se agregó trietilamina (35.5 mg, 0.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de 2-bromo-  
 10 acetonitrilo (20 mg, 0.168 mmol) se continuó con agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano luego diclorometano: metanol = 200: 1). Rendimiento: 35 mg (0.07 mmol, 50%).

Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 501.

#### Ejemplo 78:

N-[2-({2-(2-Aminoetil)- 1-[1-(3-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida bis(trifluoroacetato)



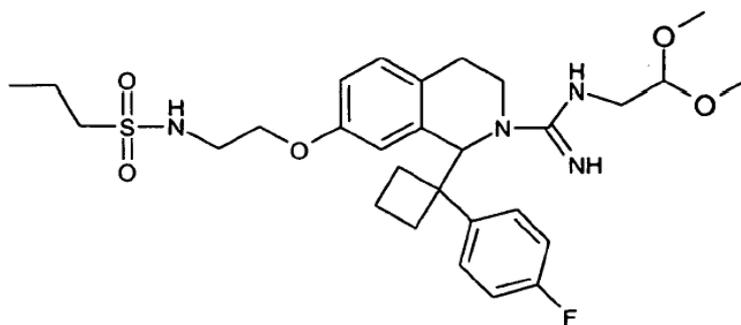
15 Un matraz de reacción fue cargado con hidruro de litio y aluminio (33 mg, 0.087 mmol) y dietilo éter seco (3.5 ml). A -5°C se agregó gotas a gota una solución de N-[2-({1-[1-(3-clorofenil) ciclobutil]-2-(cianometil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida (29 mg, 0.058 mmol) en dietilo éter seco (0.5 ml). Después de agitar a -5°C durante 1 hora se agregó otra porción de hidruro de litio y aluminio (3.3 mg, 0.087 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 5 horas. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio 2N (10 ml) gota a gota. Después de agitar durante 10 minutos la mezcla de reacción fue diluida con agua (5 ml) y extraída con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos combinados fueron secados (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (RP, acetoneitrilo, agua).

25 Rendimiento: 12 mg (0.016 mmol, 28%).

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 506 Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 505.

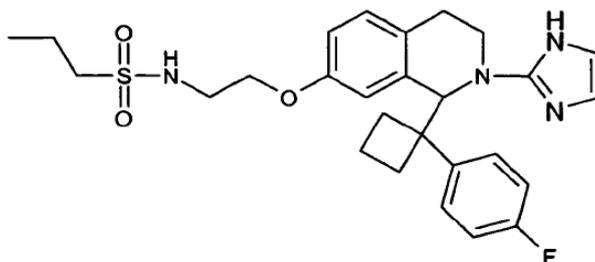
#### Ejemplo 79:

30 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(1H-imidazol-2-ilo)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida 79.1 N-(2,2-Dimetoxietil)- 1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-7-[2-[(propilsulfonil)amino]etoxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboximidamida



5 1-[-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-7-{2-[(propilsulfonyl)amino]etoxi}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 H)-carboximidamida acetato (140 mg, 0.255 mmol, cf. Ejemplo 72) fue suspendida en etanol (2 ml). Se agregaron metilato de sodio (138 mg, 0.142 mmol) y 2-bromo-1,1-dimetoxietano (65 mg, 0.383 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 120°C en el microondas (80 W) durante 80 minutos. El solvente fue evaporado en vacuo y el producto crudo fue usado sin purificación adicional para la siguiente etapa.

79.2 N-[2-((1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(1H-imidazol-2-il) -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida

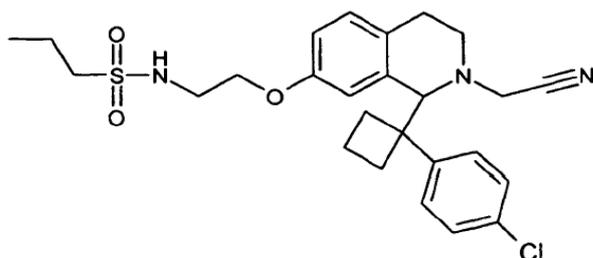


10 N-(2,2-dimethoxyetil)- 1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-7-{2-[(propilsulfonyl)amino]etoxi}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboximidamida cruda (véase arriba) fue disuelta en acetonitrilo (5 ml). Se agregó ácido clorhídrico acuoso concentrado hasta que la mezcla de reacción permaneció a pH 1. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, el solvente fue evaporado en vacuo. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla fue neutralizada con solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla fue extraída con diclorometano (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO<sub>4</sub>) y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano y luego diclorometano: metanol = 80: 1). Rendimiento: 2.8 mg (5.5 μmol, 2%).

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 513 Calculado para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 512.

#### Ejemplo 80:

20 N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-2-(cianometil)- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro



ClH

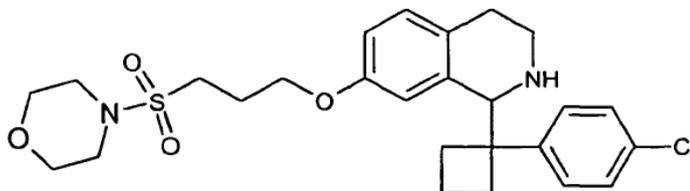
25 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida (80 mg, 0.173 mmol, cf. ejemplo 4) fue disuelta en dimetilformamida (2 ml). Se agregó trietilamina (70 mg, 0.414 mmol) y 2-bromoacetronitrilo (50 mg, 0.414 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 20 minutos (100 W). El solvente fue evaporado en vacuo, el producto crudo fue diluido con diclorometano (10 ml) y lavado con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). El producto purificado fue disuelto en

diclorometano (1 ml) tratado con ácido clorhídrico 6 M en isopropanol. El solvente fue evaporado en vacuo. Rendimiento: 13 mg (0.024 mmol, 14%).

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 502 Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 501.

**Ejemplo 81:**

- 5 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-[3-(morfolin-4-ilsulfonil) propoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina hidrocloreto



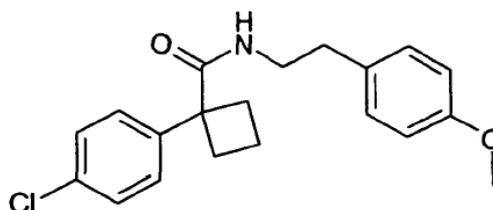
El compuesto se preparó de forma análoga al ejemplo 82 de 3-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfonilo cloruro usando morfolina en lugar de 1-propilamina.

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 505 Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S = 504.

10 **Ejemplo 82:**

- 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-propilpropano-1-sulfonamida hidrocloreto

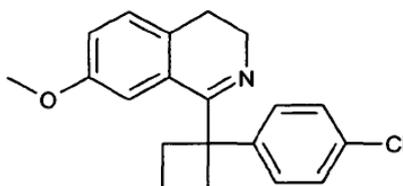
82.1 1-(4-Clorofenil)- N-[2-(4-metoxifenil)etil]ciclobencenocarboxamida



- 15 El ácido 1-(4-Clorofenil) ciclobencenocarboxílico (6.63 g, 31.492 mmol) y 2-(4-metoxifenil)etanamina (5.00 g, 33.067 mmol) fueron tratados con diclorometano (470 ml). La suspensión fue enfriada 3°C y se agregaron N,N-dimetilpiridin-4-amina (4.04 g, 33.1 mmol) y N-[3-(dimetilamino) propil]-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (6.35 g, 33.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego fue agitada durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada sucesivamente con ácido clorhídrico 2 N (2x) y agua (2x). La capa orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano: metanol = 9: 1) para dar un sólido amarillo pálido. Rendimiento: 10.58 g (30.8 mmol, 98%).

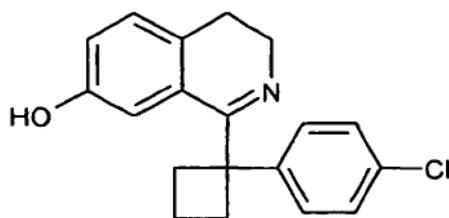
20

82.2 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



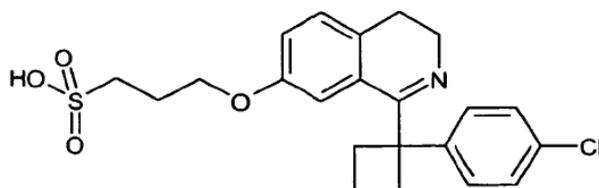
- 25 1-(4-Clorofenil)- N-[2-(4-metoxifenil)etil]ciclobencenocarboxamida (10.58 g, 30.8 mmol) fue tratada con tolueno (100 ml). Se agregó tricloruro de fosforilo (4.72 g, 30.8 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue concentrada en vacuo y luego vertida lentamente sobre hielo con agua. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con agua (2x), secada (MgSO<sub>4</sub>) y Concentrada en vacuo para dar un aceite color naranja. Rendimiento: 10.25 g.

82.3 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol



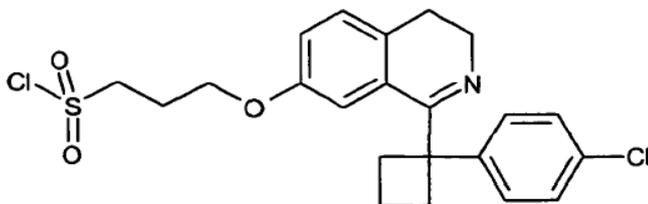
- 5 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina crudo (10.25 g, 30.8 mmol) fue tratado con ácido bromhídrico acuoso al 47% (109 ml) y agitado a 120°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. La capa acuosa fue decantada. El producto crudo fue tratado con diclorometano, metanol y agua y ajustó el pH a 10 con solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. El producto precipitado y el sólido fueron recolectados por filtración. El producto fue lavado con agua y secado en vacuo a 30°C. Rendimiento: 3.56 g (30.3, 12.38 mmol).

82.4 ácido 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfónico



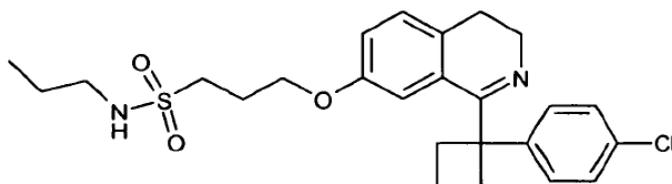
- 10 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol crudo (3.5 g, 11.22 mmol) fue agregado a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 471 mg, 11.79 mmol) en dimetilformamida (25 ml). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se agregó gota a gota 1,3-propanosultona (1.44 g, 11.79 mmol). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó la dimetilformamida en vacuo. El producto crudo (8.4 g) fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 82.5 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfonilo cloruro



- 20 El ácido 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfónico (8.4 g) fue disuelto en diclorometano (70 ml). Se agregó Pentacloro-λ5-fosfane (6.05 g, 29 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida sobre hielo con agua con y la capa acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron concentradas en vacuo (11 g). El producto crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional. Para propósitos de prueba una muestra del producto crudo (3.8 g) fue purificada por cromatografía instantánea (sílica, metanol: acetonitrilo = 1: 1) para producir una espuma de color amarillo pálido (1.5 g).

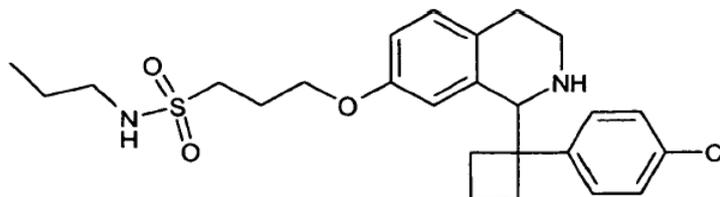
82.6 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-propilpropano-1-sulfonamida



- 25 Se disolvió 1-propilamina (314 mg, 5.31 mmol) en diclorometano (3 mL) y se agregó gota a gota una solución de 3-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfonilo cloruro (200 mg, 0.442 mmol) en diclorometano (2 mL). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con

diclorometano (10 ml) y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio (2x) y agua (1x), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y concentró en vacuo. El producto crudo (265 mg) fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación.

82.7 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-propilpropano-1-sulfonamida hidrocloreuro



5

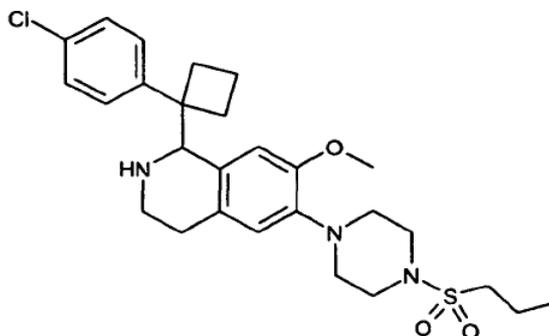
3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-propilpropano-1-sulfonamida (260 mg, 0.547 mmol) fue disuelta en metanol (5 ml) y agua (0.2 ml). Se agregó borohidruro de sodio (41.4 mg, 1.095 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se agregó ácido clorhídrico 5 N en isopropanol hasta que la mezcla de reacción se hizo ácida. Se continuó con la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue concentrada en vacuo. El producto crudo fue disuelto en diclorometano. Se agregaron solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y agua (10 ml) y la capa acuosa fue extraída con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO<sub>4</sub>) y concentradas en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, primero diclorometano, luego diclorometano: metanol = 80: 1). El producto purificado fue tratado con ácido clorhídrico 2 N en dietilo éter. El dietilo éter fue eliminado por destilación. Rendimiento: 120 mg (0.234 mmol, 42.7%, espuma incolora).

15

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 477 Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ON<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 476.

### Ejemplo 83:

1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-6-[4-(propilsulfonil) piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina



20 83.1 N-[2-(3-Bromo-4-metoxifenil)etil]-1-(4-clorofenil) ciclobencenocarboxamida

Preparado a partir de ácido 1-(4-clorofenil) ciclobencenocarboxílico y 2-(3-bromo-4-metoxifenil)etanamina siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85, etapa 1.

83.2 6-Bromo-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina

25 Preparado a partir de N-[2-(3-bromo-4-metoxifenil)etil]-1-(4-clorofenil) ciclobenceno-carboxamida siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85, etapa 2.

83.3 6-Bromo-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Preparado a partir de 6-bromo-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85, etapa 7.

83.4 tert-Butilo 4-{1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} piperazin-1-carboxilato

30 Una solución de 6-bromo-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (203 mg, 0.5 mmol), Boc-piperazina (93 mg, 0.5 mmol), tris(bencildeacetone)dipaladio (18 mg, 0.02 mmol), tert-butilato de sodio (48 mg, 0.5 mmol) y 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-dimetilbifenil-2-amina 815.7 mg, 0.04 mmol) bajo nitrógeno en tolueno (5ml) fue calentada en un microondas a 120°C durante 10 minutos. El solvente fue eliminado, el residuo disuelto en cloruro

de metileno y extraído con agua. El cloruro de metileno fue evaporado y el sólido restante purificado por cromatografía. Rendimiento: 56 mg (0.1 mmol, 20%)

ESI-MS [M+H+] = 512 Calc. para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_3S$  = 511

83.5 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-6-piperazin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 5 Preparado a partir de tert-butilo 4-{1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} piperazin-1-carboxilato (56mg, 0.11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85, etapa 5. De rendimiento: 42mg (0.1 mmol, 93%)

ESI-MS [M+H+] = 412 Calc. para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_3S$  = 411

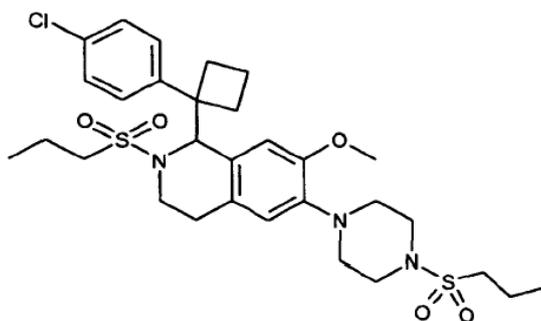
83.6 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-6-[4-(propilsulfonil) piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

- 10 Preparado a partir de 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-6-piperazin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (31 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85, etapa 6. De rendimiento: 8.8 mg (0.02 mmol, 23%)

ESI-MS [M+H+] = 518 Calc. para  $C_{25}H_{24}ClN_3O_3S$  = 517

#### Ejemplo 84:

- 15 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-2-(propilsulfonil)-6-[4-(propilsulfonil)-piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

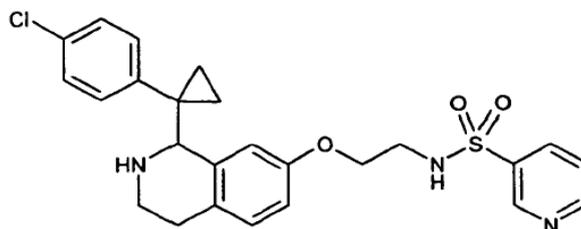


Preparado a partir de 1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-6-piperazin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (31 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85, etapa 6. De rendimiento: 9.2 mg (0.015 mmol, 20%)

- 20 ESI-MS [M+H+] = 624 Calc. para  $C_{30}H_{42}ClN_5O_5S_2$  = 623

#### Ejemplo 85:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida



85.1 1-(4-clorofenil)- N-[2-(4-metoxifenil)etil]ciclopropanocarboxamida

- 25 Una solución de ácido 1-(4-clorofenil) ciclopropanocarboxílico (5.0g, 25.3 mmol), 2-(4-metoxifenil)etanamina (4.2 g, 28 mmol) y 4-N,N-Dimetilaminopiridin (3.3 g; 28 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) fue enfriada a  $-10^{\circ}C$ . Se agregó N-etil-N'-(3-Dimetilaminopropilo)-carbodiimid hidrocloreto (EDC, 5.3 g, 28 mmol) en varias porciones y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua y consecutivamente extraída con agua, NaOH 2 N y HCl 1 N. La evaporación del extracto seco ( $NaSO_4$ ) produjo un residuo oleoso que cristalizó por adición de n-heptano, el cual fue utilizado sin purificación adicional. Rendimiento 7.0 g (21.2 mmol, 83%). ESI-MS [M+H+] = 330 Calc. para  $C_{19}H_{20}ClNO_2$  = 329

## 85.2 41-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina

5 Una solución de 1-(4-clorofenil)- N-[2-(4-metoxifenil)etil]ciclopropano-carboxamida (7,0 g, 21.2 mmol) en oxitricloruro de fósforo (POCl<sub>3</sub>, 50 ml) se calentó bajo reflujo durante 3 días. La evaporación del POCl<sub>3</sub> produjo un residuo oleoso que se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla fue vertida sobre hielo y basificada con NaOH (50%), se extrajo con agua y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La eliminación de los solventes produjo un residuo que fue purificado adicionalmente por cromatografía de columna. Rendimiento: 2.5 g (8.1 mmol, 38%).

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 312 Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>CINO = 311

## 85.3 1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol

10 Una solución de 1-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (700 mg, 2.2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) bajo nitrógeno fue enfriada a -78°C. Se agregó gota a gota tribromuro de boro (BBr<sub>3</sub>, 4.2 ml 1M en cloruro de metileno, 4.2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó metanol (5 ml) y la mezcla resultante se vertió sobre agua neutralizada con bicarbonato de sodio 1 M y se extrajo consecutivamente con cloruro de metileno y agua. La capa orgánica fue secada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), los solventes eliminados y el residuo negro purificado por cromatografía. Rendimiento: 320 mg, (1.1 mmol, 48%).

15 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 297 Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>CINO = 298

## 85.4 tert-Butilo [2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]carbamato

20 1-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (120 mg, 0.4 mmol) fue agregada en varias porciones a una suspensión de hidruro de sodio (NaH, 1.3 mmol, activado por eliminación del aceite) en dimetilformamida (DMF, 5 ml). Se agregó bromuro de 2-(Boc-amino) etilo después de una hora y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se evaporó el DMF, el residuo se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua. La eliminación de los solventes del extracto seco (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) produjo un aceite que fue purificado posteriormente por cromatografía. Rendimiento: 100 mg (0.23 mmol, 56%)

## 85.5 2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina hidrocloreto

25 Una solución de tert-butilo [2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]carbamato (440 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) fue tratada con HCl 5N en dimetilo éter (0.5 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente, el residuo se trituró con diisopropilo éter y el sólido insoluble fue recolectado. Rendimiento: 370 mg (0.98 mmol, 98%)

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 341 Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>CIN<sub>2</sub>O = 340

## 85.6 N-2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1-metil-1 H-pirazol-4-sulfonamida

30 Una solución de 2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina (base libre, 63 mg, 0.18 mmol), 4-N,N-Dimetilaminopiridin (47 mg, 0.39 mmol), 3-(clorosulfonil) piridinocloruro en tetrahidrofurano (THF, 10 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó el solvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con agua. El acetato de etilo fue evaporado y el residuo oleoso fue purificado por cromatografía. Rendimiento: 46 mg (0.09 mmol, 52%).

35 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 482 Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 481

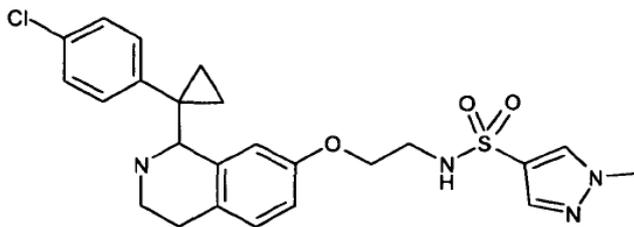
## 85.7 N-2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida

40 Una solución de N-2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclopropil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (46 mg, 0.09 mmol), borohidruro de sodio (7.2 mg, 0.19 mmol) en agua (0.25 ml) y metanol (2ml) fue agitada durante 3 días a temperatura ambiente. Se eliminó el solvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con agua. El cloruro de metileno fue evaporado y el sólido restante fue purificado por cromatografía. Rendimiento: 20 mg (0.04 mmol, 43%)

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 484 Calc. para C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 483

**Ejemplo 86:**

N-2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1-metil-1 H-pirazol-4-sulfonamida

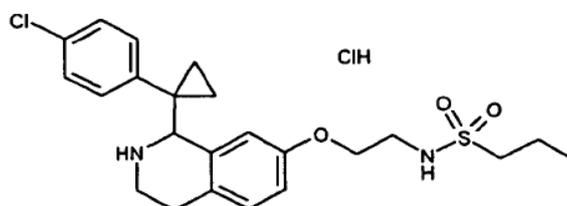


Preparado siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85 usando 1-metil-1 H-pirazol-4-sulfonilo cloruro en lugar de 3-(clorosulfonil)- piridiniocloruro en etapa 6.

ESI-MS [M+H+] = 487 Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 486

**5 Ejemplo 87:**

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidroclocloruro



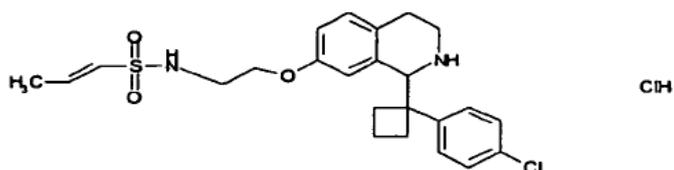
Preparado siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 85 usando propano-1-sulfonilo cloruro en lugar de 3-(clorosulfonil) piridiniocloruro en etapa 6.

10 ESI-MS [M+H+] = 449 Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S = 448

Los siguientes compuestos de la invención fueron preparados de manera análoga:

**Ejemplo 88:**

(1E)-N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]prop-1-en-1-sulfonamida hidroclocloruro

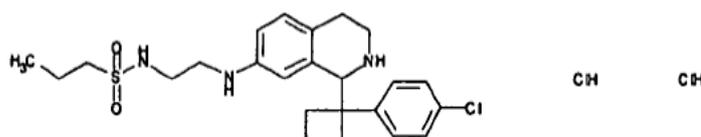


15

ESI-MS [M+H+] = 461

**Ejemplo 89:**

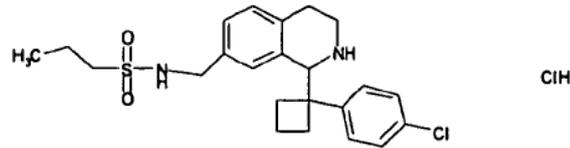
N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} amino)etil]propano-1-sulfonamida dihidroclocloruro



20 ESI-MS [M+H+] = 462

Ejemplo 90:

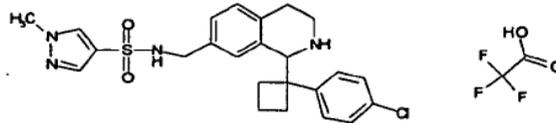
N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil) propano-1-sulfonamida hidrocloreto



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 433

5 **Ejemplo 91:**

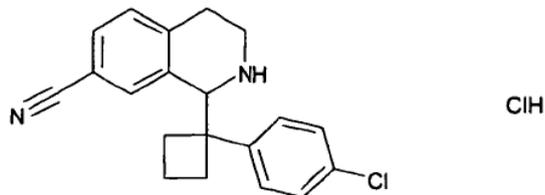
N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)- 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida trifluoroacetato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 471

10 **Ejemplo 92 (para propósitos de referencia):**

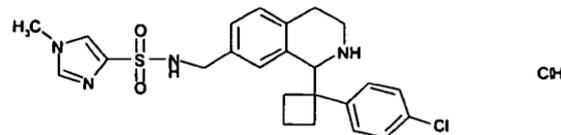
1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo hidrocloreto



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 323

**Ejemplo 93:**

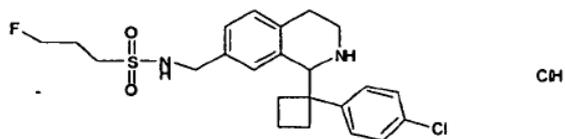
15 N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)- 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida hidrocloreto



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 471

**Ejemplo 94:**

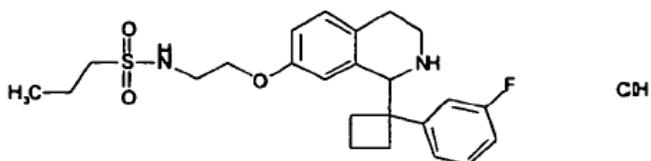
20 N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)- 3-fluoropropano-1-sulfonamida hidrocloreto



ESI-MS [M+H+] = 451

**Ejemplo 95:**

N-[2-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil) propano-1-sulfonamida hidrocloreto

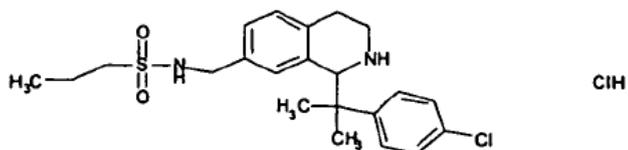


5

ESI-MS [M+H+] = 477

**Ejemplo 96:**

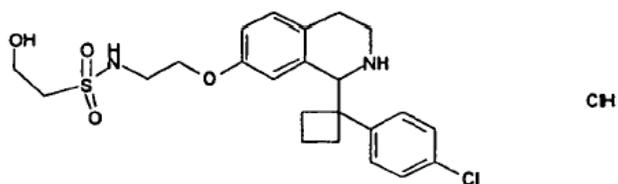
N-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil) propano-1-sulfonamida hidrocloreto



10 ESI-MS [M+H+] = 421

**Ejemplo 97:**

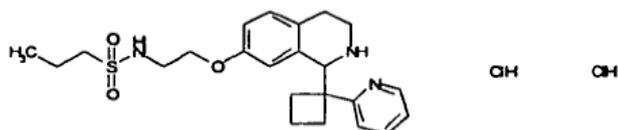
N-(2-((1-(1-(4-Clorofenil) ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxietil)-2-hidroxietanosulfonamida hidrocloreto



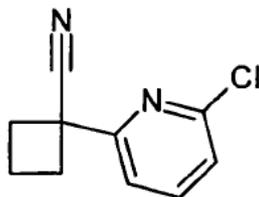
ESI-MS [M+H+] = 465.2

15 **Ejemplo 98:**

N-[2-((1-[1-(2-Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxietil]propano-1-sulfonamida dihidrocloreto

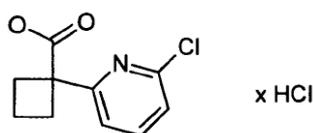


98.1 1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobencenocarbonitrilo



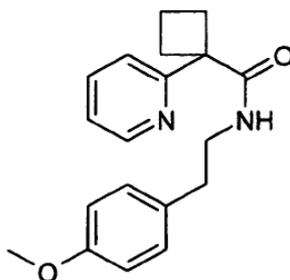
- 5 2-(6-Cloropiridin-2-ilo)acetonitrilo (5.7 g, 37.4 mmol) fue disuelta en diclorometano (25 ml). Se agregó gota a gota solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (26.5 ml). Se agregó cloruro de benciltriethylamonio (0.17 g, 0.747 mmol). Se agregó gota a gota 1,3-dibromopropano (7.54 g, 37.4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano y lavada con agua (3x). La capa orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 2.4 g (10.9 mmol, 29 %).

98.2 Ácido 1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobencenocarboxílico hidrocioruro



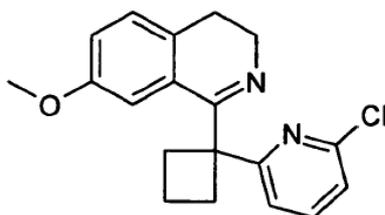
- 10 1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobencenocarbonitrilo (2.4 g, 12.46 mmol) fue suspendida en ácido clorhídrico acuoso concentrado (15.1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 30 minutos en el microondas. El solvente fue evaporado en vacuo. Se agregó toluol y el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 2.68 g (10.8 mmol, 87%).

98.3 N-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-(piridin-2-ilo) ciclobencenocarboxamida



- 15 Ácido 1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobencenocarboxílico hidrocioruro (2.6 g, 10.48 mmol) fue suspendida en diclorometano (30 ml). Se agregaron 2-(4-Metoxifenil)etanamina (1.743 g, 11.53 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (2.56 g, 20.96 mmol) y la agitación a temperatura ambiente continuó durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida hidrocioruro (2.21 g, 11.53 mmol) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida sobre agua. La capa acuosa fue extraída con diclorometano (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas ácido cítrico con solución acuosa al 5% y secadas (MgSO<sub>4</sub>). El solvente fue evaporado en vacuo y el producto crudo purificado por cromatografía instantánea (sílica, heptano, acetato de etilo). Rendimiento: 709 mg (2.056 mmol, 19.6 %).

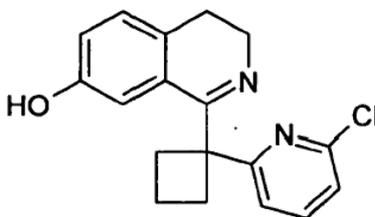
- 25 98.4 1-[1-(6-cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina



N-[2-(4-metoxifenil)etil]-1-(piridin-2-ilo) ciclobencenocarboxamida (679 mg, 1.969 mmol) se hizo reaccionar con oxicloruro fosforoso (2.7 ml, 29.5 mmol) en el microondas a 140°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción fue

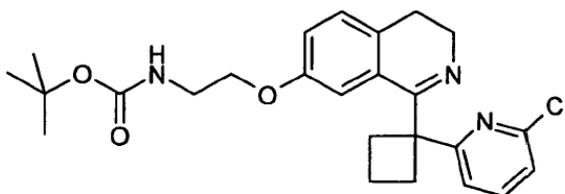
vertida sobre hielo con agua. Después de 10 minutos se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% hasta que se alcanzó un pH 8. La capa acuosa fue extraída con diclorometano. Los extractos combinados fueron secados ( $\text{MgSO}_4$ ), concentrados en vacuo y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 560 mg (1.71 mmol, 87%).

5 98.5 1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol



10 1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina (550 mg, 1.68 mmol) en ácido bromhídrico acuoso al 48% (3.8 ml) fue calentado bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo con agua. Se agregó solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% hasta que se alcanzó un pH 8. La mezcla fue extraída con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron secados ( $\text{MgSO}_4$ ), concentrados en vacuo y purificados por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 220 mg (0.70 mmol, 42%).

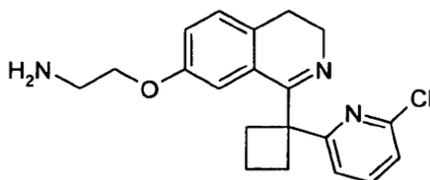
98.6 tert-Butilo [2-({1-[1-(6-cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]carbamato



15 Una suspensión al 90% de hidruro de sodio en aceite (37 mg, 1.387 mmol) fue lavada con n-pentano y suspendida en dimetilformamida seca (5 ml). Se agregó gota a gota (1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (217 mg, 0.69 mmol) disuelto en dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora se agregó gota a gota una solución de tertbutil-2-bromoetilcarbamato (466 mg, 2.08 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 40°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua (30 ml) y extraída con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera dos veces, secados ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentrados en vacuo. El producto crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

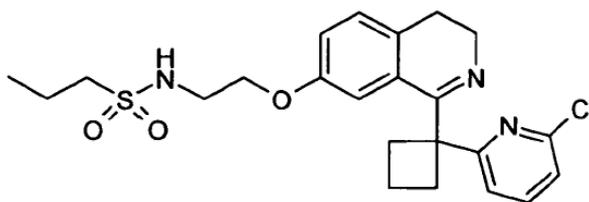
98.7 2-({1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etanamina



25 tert-Butilo [2-({1-[1-(6-cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]carbamato (300 mg, 0.658 mmol) fue disuelta en isopropanol (4 ml). Se agregó ácido clorhídrico isopropanólico 5N (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente fue evaporado en vacuo y se agregó diclorometano (20 ml). Se agregó gota a gota solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N hasta que se alcanzó un pH 10. Las fases fueron separadas y la capa acuosa fue extraída dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ( $\text{MgSO}_4$ ) y concentradas en vacuo. El producto crudo fue utilizado para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 150 mg (0.422 mmol, 64%).

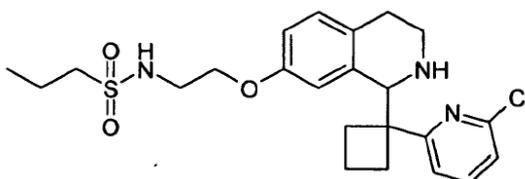
30

98.8 N-[2-({1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida



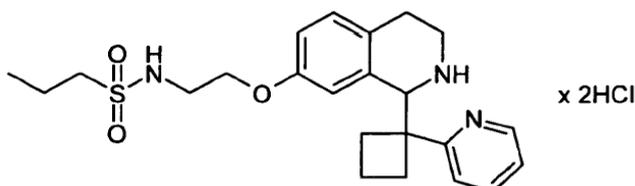
- 5 2-((1-(1-(6-chloropyridin-2-yl)cyclobutyl)-3,4-dihydroisoquinolin-7-yl)oxy)etanamina (80 mg, 0.225 mmol) fue disuelta en piridina y se agregó cloruro de propano-1-sulfonilo (29  $\mu$ l, 0,25 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el solvente en vacuo. Se agregó tolueno al residuo y el solvente fue evaporado en vacuo (repetido dos veces). El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 36 mg (0.078 mmol, 35%).

98.9 N-2-((1-(1-(6-chloropyridin-2-yl)cyclobutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxi)etil]propano-1-sulfonamida



- 10 N-2-((1-(1-(6-chloropyridin-2-yl)cyclobutyl)-3,4-dihydroisoquinolin-7-yl)oxi)etil]propano-1-sulfonamida (36 mg, 0.78 mmol) fue disuelta en metanol (1 ml). Se agregó borohidruro de sodio (12 mg, 0.31 mmol) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue evaporado en vacuo y el residuo se sometió a partición entre diclorometano y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada ( $MgSO_4$ ) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue utilizado para la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 9 mg.

- 15 98.10 N-2-((1-(1-(Piridin-2-ilo)cyclobutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxi)etil]propano-1-sulfonamida dihidrocloruro

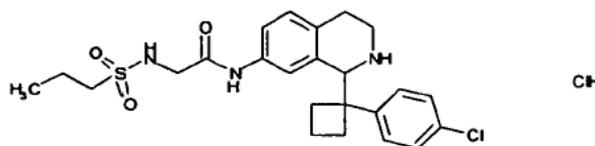


- 20 N-2-((1-(1-(6-chloropyridin-2-yl)cyclobutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)oxi)etil]propano-1-sulfonamida (9 mg) fue disuelta en metanol (1 ml). Se agregó paladio al 10% sobre carbón (5 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 36 horas. El catalizador fue eliminado por filtración y lavado con metanol. El solvente fue evaporado en vacuo. Se agregó ácido clorhídrico isopropanólico 5N (0.5 ml). El solvente fue evaporado en vacuo. Rendimiento: 9 mg.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 430 Calculado para  $C_{23}H_{31}N_3O_3S$  = 429.

Ejemplo 99:

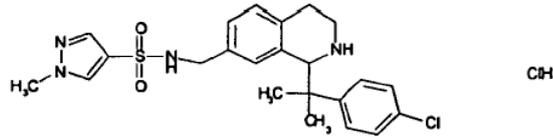
- 25 N-1-(1-(4-chlorofenil)cyclobutyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-N-(propilsulfonil)glicinamida hidrocloreuro



ESI-MS  $[M+H]^+$  = 476

Ejemplo 100:

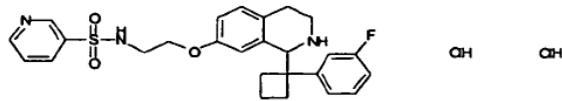
N-({1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)- 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 459

5 Ejemplo 101:

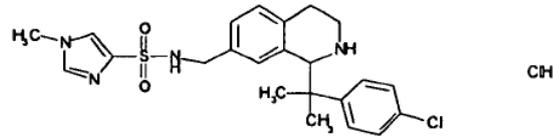
N-[2-({1-[1-(3-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida dihidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 482

Ejemplo 102:

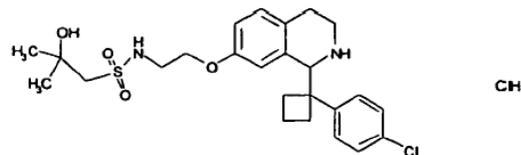
10 N-({1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)- 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 459

Ejemplo 103:

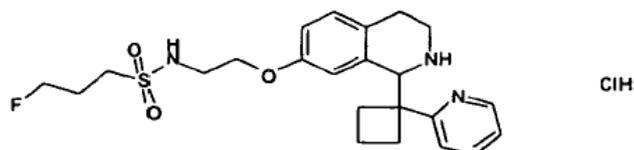
15 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 493.2

Ejemplo 104:

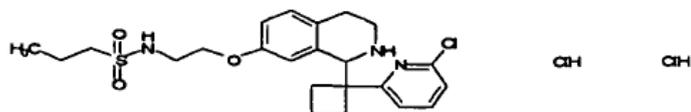
20 3-Fluoro-N-[2-({1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 448.2

Ejemplo 105:

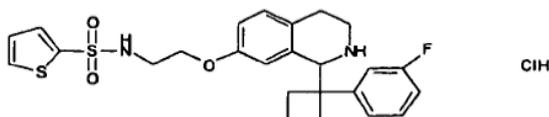
N-[2-({1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 464.2

5 Ejemplo 106:

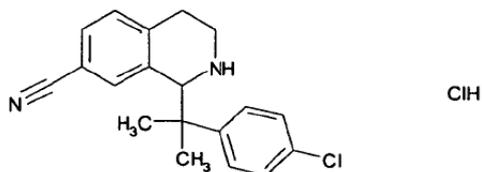
N-[2-({1-[1-(3-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]tiofen- 2-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 487

Ejemplo 107 (para propósitos de referencia):

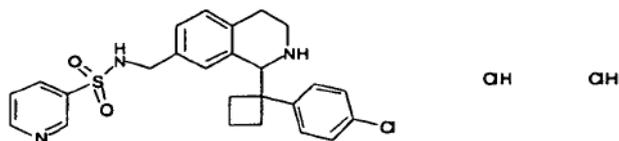
10 1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 311

Ejemplo 108:

N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil) piridin-3-sulfonamida dihidrocloruro

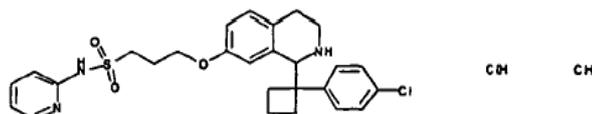


15

ESI-MS [M+H+] = 468

Ejemplo 109:

3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-(piridin-2-ilo) propano-1-sulfonamida dihidrocloruro

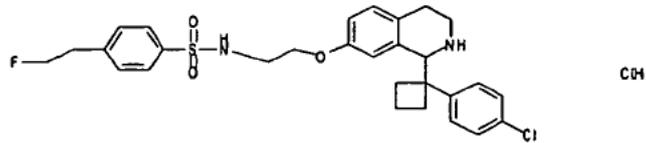


20

ESI-MS [M+H+] = 512

Ejemplo 110:

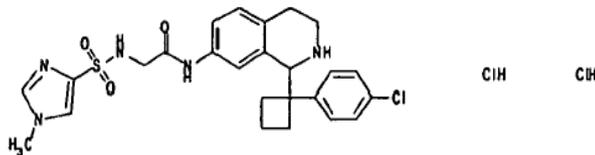
N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-4-(2-fluoroetil)bencenosulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 543

5 Ejemplo 111:

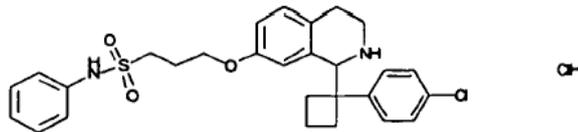
N-{1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} -N-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilo)sulfonil]glicinamida dihidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 514.2

10 Ejemplo 112:

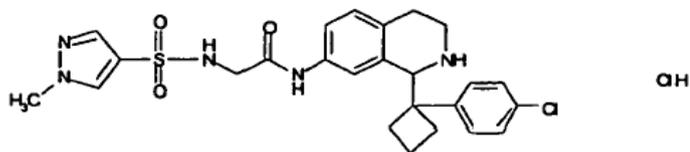
3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-fenilpropano-1-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 511

Ejemplo 113:

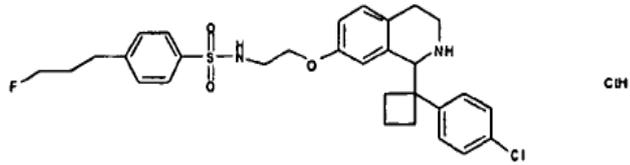
15 N-{1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} -N-[(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)sulfonil]glicinamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 514.2

Ejemplo 114:

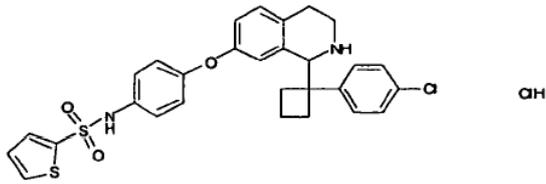
20 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-4-(3-fluoropropilo)bencenosulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 557

Ejemplo 115:

N-[4-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) fenil]tiofen-2-sulfonamida hidrocloreto

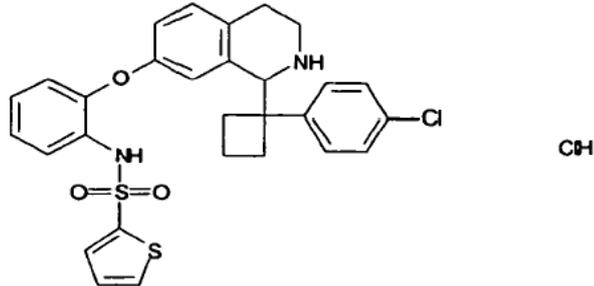


5

ESI-MS [M+H+] = 551

Ejemplo 116:

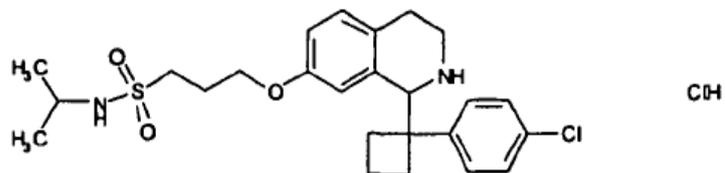
N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) fenil]tiofen-2-sulfonamida hidrocloreto



10 ESI-MS [M+H+] = 551

Ejemplo 117:

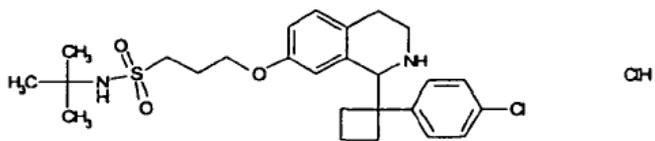
3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-(propan-2-ilo) propano-1-sulfonamida hidrocloreto



15 ESI-MS [M+H+] = 477

Ejemplo 118:

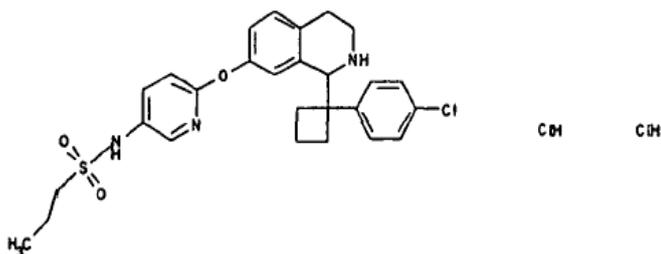
N-tert-Butil-3-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfonamida hidrocloreto



ESI-MS [M+H+] = 491

Ejemplo 119:

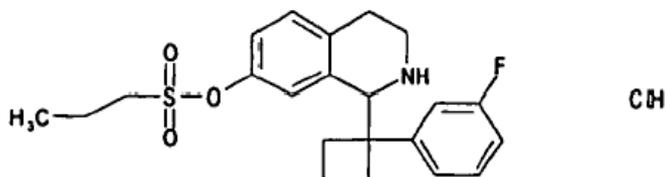
5 N-[6-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) piridin-3-il]propano-1-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 512

Ejemplo 120 (para propósitos de referencia):

1-[1-(3-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo propano-1-sulfonato hidrocloreuro

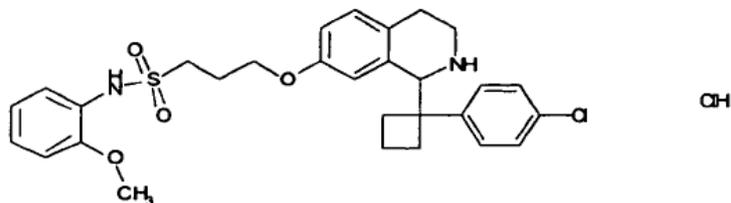


10

ESI-MS [M+H+] = 404

Ejemplo 121:

3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-(2-metoxifenil) propano-1-sulfonamida hidrocloreuro

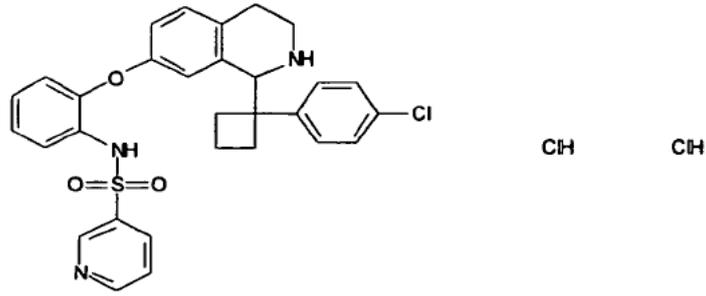


15

ESI-MS [M+H+] = 541

Ejemplo 122:

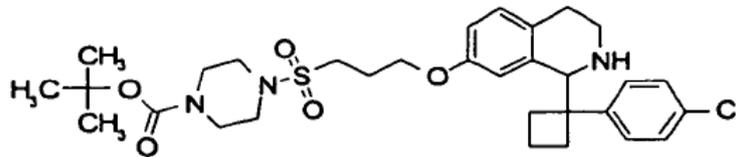
N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) fenil]piridin-3-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 546

Ejemplo 123:

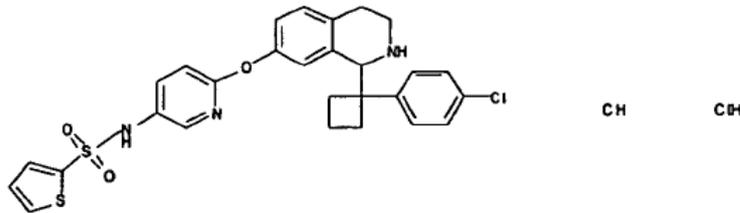
5 tert-Butilo 4-[[3-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) propil]sulfonil] piperazin-1-carboxilato



ESI-MS [M+H+] = 604

Ejemplo 124:

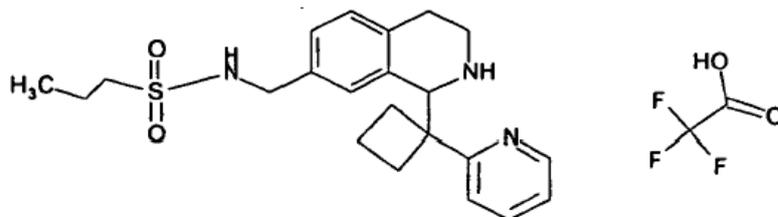
10 N-[6-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) piridin-3-il]tiofen-2-sulfonamida dihidrocloruro



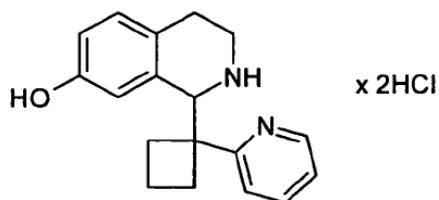
ESI-MS [M+H+] = 552

Ejemplo 125:

15 N-({1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil) propano-1-sulfonamida trifluoroacetato

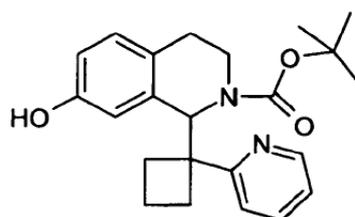


125.1 1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol



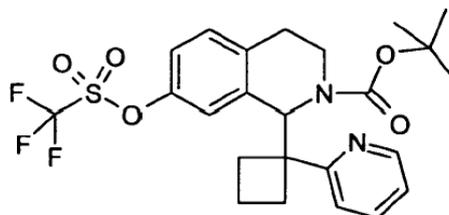
- 5 1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolin-7-ol (1.93 g, 6.17 mmol) fue disuelta en metanol (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó Pd/C al 10% (0.19 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 horas. El catalizador fue eliminado por filtración y el solvente fue evaporado a en vacuo. El producto crudo fue utilizado sin purificación adicional para la siguiente etapa. Rendimiento: 1.75 g (5.52 mmol, 90%).

125.2 tert-Butilo 7-hidroxi-1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato



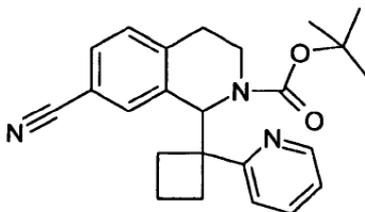
- 10 1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ol (1.75 g, 5.52 mmol) fue suspendida en diclorometano (200 ml). Se agregó diisopropiletilamina (2.89 ml, 16.57 mmol) a 0°C seguida por carbonato de di-tert-butilo (1.21 g, 5.52 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante la noche. La mezcla de reacción fue lavada sucesivamente con solución acuosa de cloruro de amonio (3x) y hidrogenocarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue usado sin purificación posterior para la siguiente etapa. Rendimiento: 2.1 g.

- 15 125.3 tert-Butilo 1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato



- 20 Tert-Butilo 7-hidroxi-1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (2.1 g, 5.52 mmol) fue disuelta en diclorometano (200 ml). Se agregó 1,1,1-Trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (2.07 g, 5.8 mmol) en pequeñas porciones a 5°C seguida por adición gota a gota de trietilamina (2.3 ml, 16.56 mmol) en diclorometano (46 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 6 horas a temperatura ambiente y luego lavada sucesivamente en solución acuosa de cloruro de amonio (3x) y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica fue secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrado en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 1.735 g (61%).

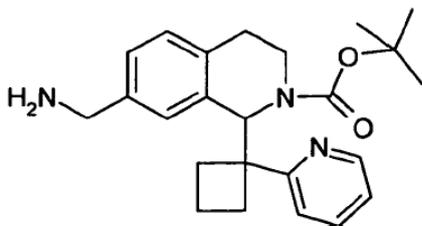
125.4 tert-Butilo 7-ciano-1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato



- 25 Dipaladio trisdibenciliden acetona (0.14 g, 0.153 mmol) y difenilfosfinoferroceno (0.338 g, 0.61 mmol) se suspendieron en dimetilformamida (15 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agregó tert-Butilo 1-[1-(piridin-2-ilo)

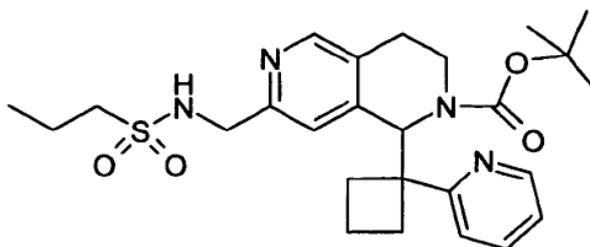
- 5 ciclobutil]-7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 H)-carboxilato (0.782 g, 1.562 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C. Se agregó cianuro de zinc (0.215 g, 1.831 mmol) a lo largo de 30 minutos en pequeñas porciones. Se continuó con agitación a 90°C durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se retiró el catalizador por filtración y se lavó con dimetilformamida. El filtrado de dimetilformamida fue vertido en agua (200 ml). El agua fue extraída con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua, secados (MgSO<sub>4</sub>) y concentrados en vacuo. El producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 197 mg (0.506 mmol, 33%).

125.5 tert-Butilo 7-(aminometil)- 1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato



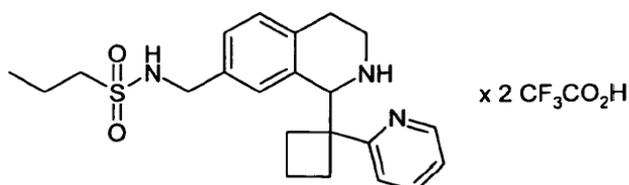
- 10 Tert-Butilo 7-ciano-1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (169 mg, 0.434 mmol) fue disuelto en metanol (15 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó níquel Raney (100 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 9 horas. El catalizador fue retirado por filtración. El filtrado fue concentrado en vacuo y el producto crudo fue purificado por cromatografía instantánea (sílica, diclorometano, metanol). Rendimiento: 103 mg (0.262 mmol, 60%).

- 15 125.6 tert-Butilo 7-[[propilsulfonil]amino]metil]-1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato



- 20 Tert-Butilo 7-(aminometil)- 1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (33 mg, 0.084 mmol) fue disuelta en diclorometano. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (30.7 mg, 0.252 mmol). Después de agitar durante 5 minutos se agregó cloruro de propano-1-sulfonilo (12 mg, 0.084 mmol) y la agitación continuó durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano (30 ml) y se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica fue lavada con agua, secada (MgSO<sub>4</sub>) y concentrada en vacuo. El producto crudo fue usado para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 37 mg.

125.7 N-([1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il] metil) propano-1-sulfonamida bistrifluoroacetato

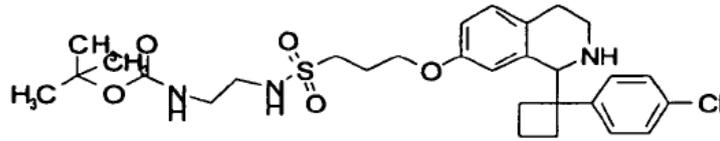


- 25 Tert-Butilo 7-[[propilsulfonil]amino]metil]-1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 H)-carboxilato (30 mg, 0.060 mmol) fue disuelta en solución isopropanólica de cloruro de hidrógeno 5 N (1 ml). Después de que se terminó la desprotección (TLC), el solvente fue evaporado en vacuo. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo, agua, TFA al 0.1%). Rendimiento: 1.5 mg (3.75 μmol, 6.3%).

- 30 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 400 Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 399.

Ejemplo 126:

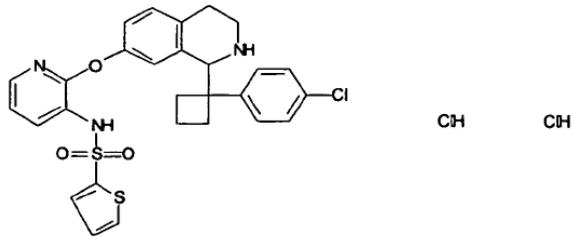
Tert-Butilo [2-([3-([1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il] oxi) propil]sulfonil] amino]etil] carbamato



ESI-MS [M+H+] = 578

Ejemplo 127:

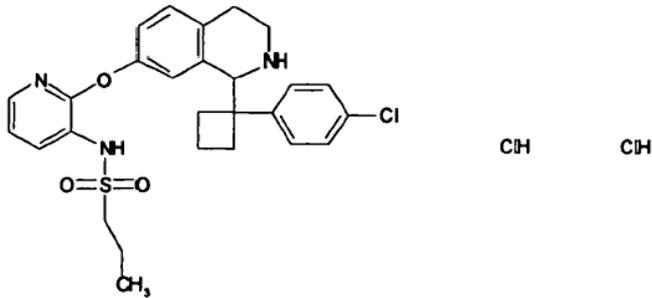
5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]tiofen- 2-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 552

Ejemplo 128:

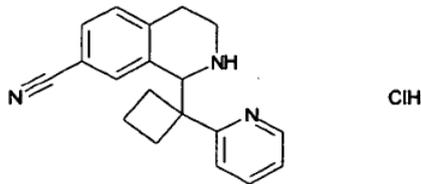
10 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]propano-1-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 512

Ejemplo 129 (para propósitos de referencia):

1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo hidrocloreto

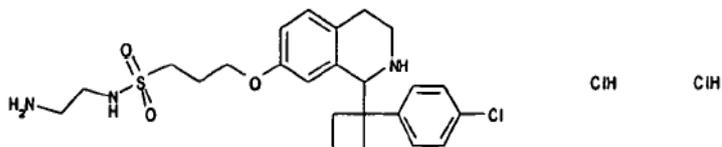


15

ESI-MS [M+H+] = 290.2

Ejemplo 130:

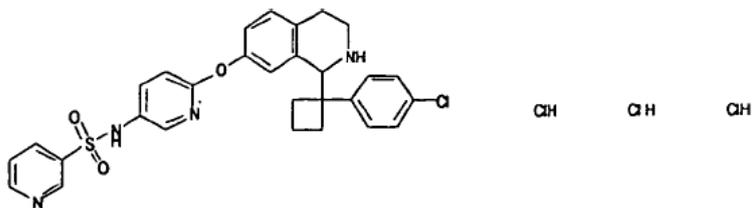
N-(2-Aminoetil)- 3-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) propano-1-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 478

Ejemplo 131:

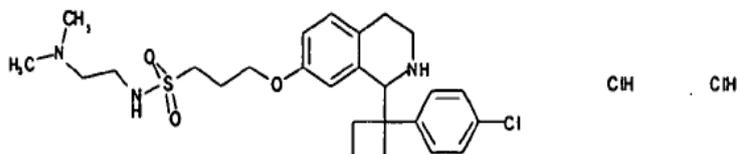
- 5 N-[6-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida trihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 547

Ejemplo 132:

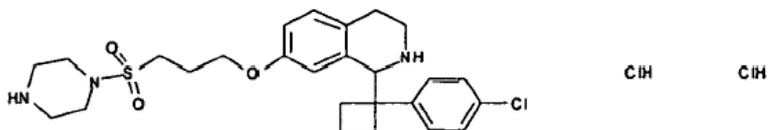
- 10 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-[2-(dimetilamino)etil]propano-1-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 506

Ejemplo 133:

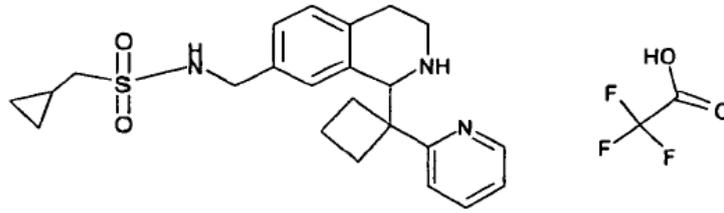
- 15 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-[3-(piperazin-1-ilsulfonil) propoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 504

Ejemplo 134:

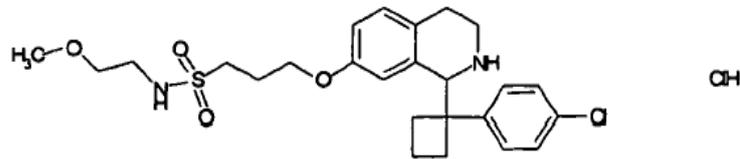
- 1-Ciclopropil-N-((1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil)metanosulfonamida trifluoroacetato



ESI-MS [M+H+] = 412.2

Ejemplo 135:

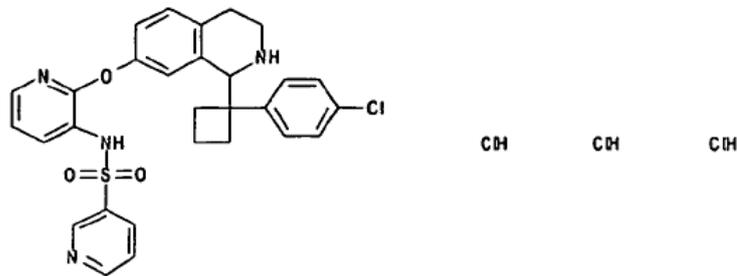
- 5 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-(2-metoxietil) propano-1-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 493

Ejemplo 136:

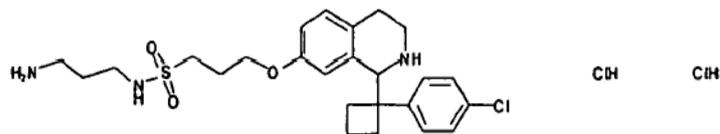
- 10 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida trihidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 547

Ejemplo 137:

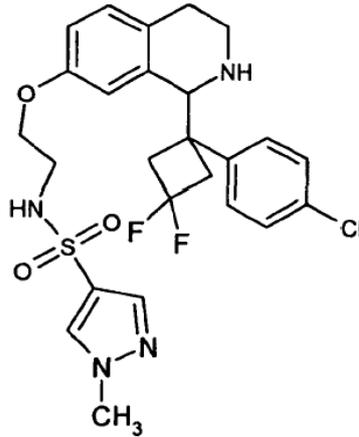
- 15 N-(3-Aminopropilo)- 3-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi) propano-1-sulfonamida dihidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 492

Ejemplo 138:

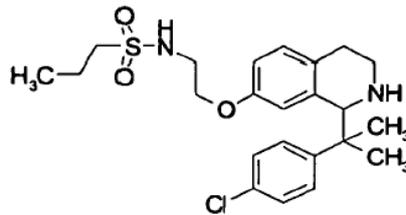
- 20 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil)-sulfonamida (isómero 1) 3,3-difluorociclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-4-



ESI-MS [M+H+] = 537.1

Ejemplo 139:

N-[2-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida

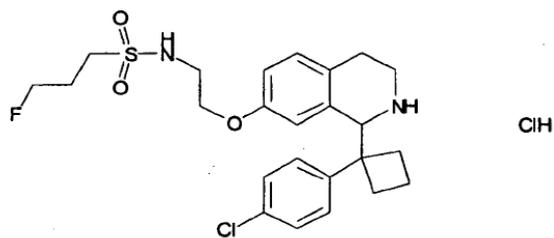


5

ESI-MS [M+H+] = 451.2

Ejemplo 140:

N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-fluoropropano-1-sulfonamida hidrocloreuro

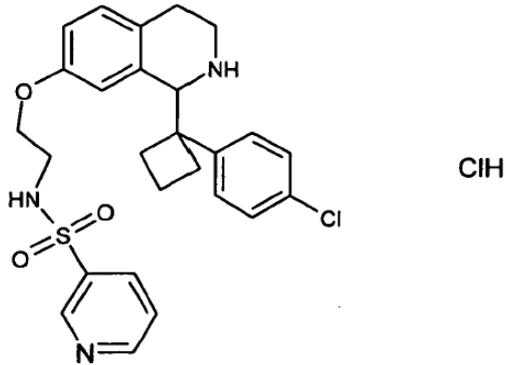


10

ESI-MS [M+H+] = 481.2

Ejemplo 141:

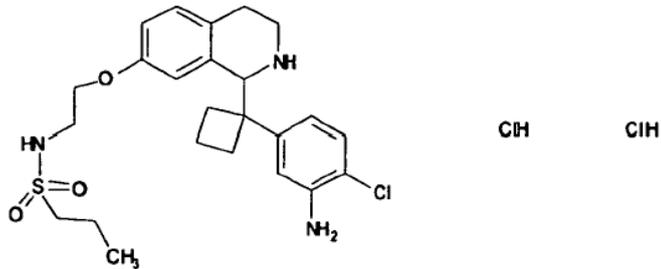
N-[2-(((1S)-1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 498.2

Ejemplo 142:

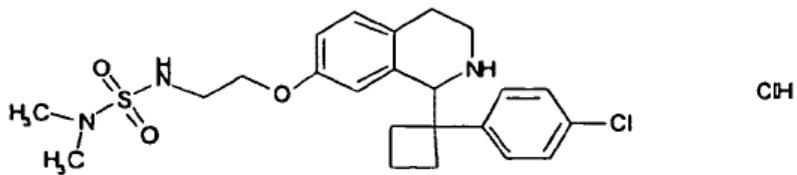
5 N-[2-({1-[1-(3-Amino-4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 478.2

Ejemplo 143:

N'-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-N,N-dimetilsulfúrico diamida hidrocloreto

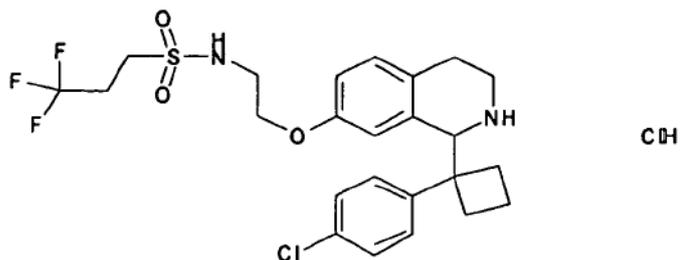


10

ESI-MS [M+H+] = 464.2

Ejemplo 144:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida hidrocloreto

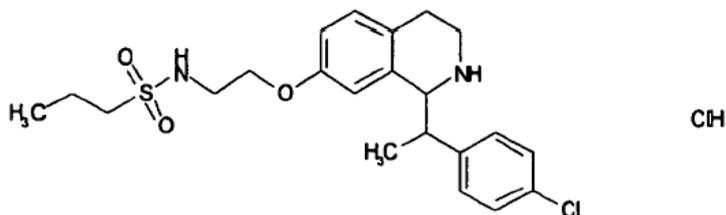


15

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 517.1

Ejemplo 145:

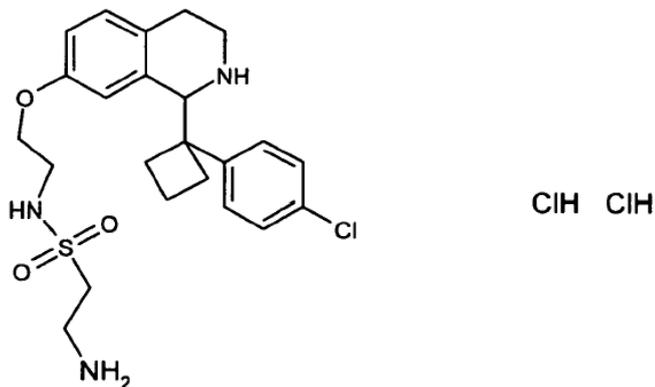
N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida hidrocloreto



5 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 437.1

Ejemplo 146:

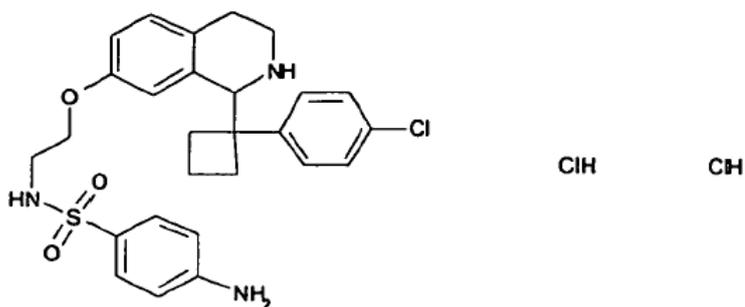
2-Amino-N-[2-((1S)-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]etanosulfonamida dihidrocloreto



10 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 464.2

Ejemplo 147:

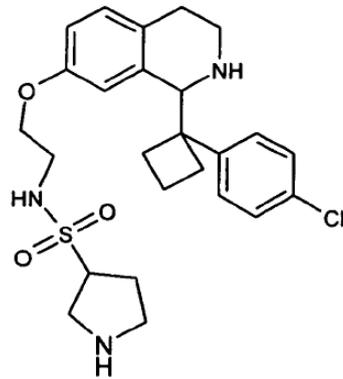
4-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]bencenosulfonamida dihidrocloreto



15 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 512.2

Ejemplo 148:

N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida dihidrocloreto (isómero 1)

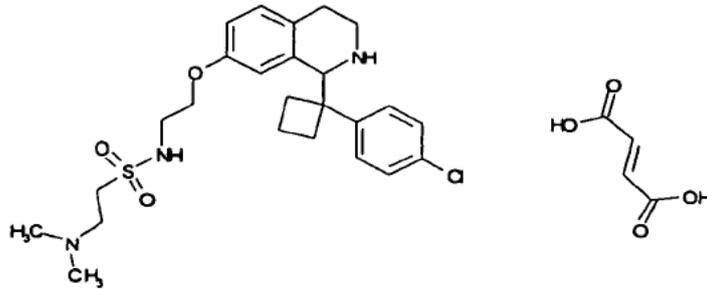


ClH ClH

ESI-MS [M+H+] = 490.2

Ejemplo 149:

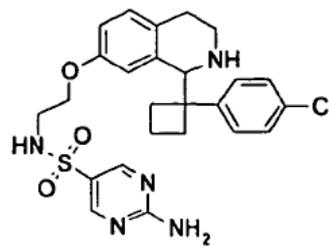
5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxietil)-2-(dimetilamino)etanosulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H+] = 492.2

Ejemplo 150:

2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxietil]pirimidin-5-sulfonamida

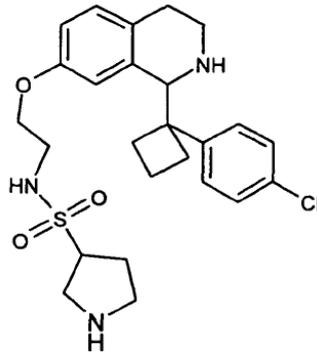


10

ESI-MS [M+H+] = 514.2

Ejemplo 151:

N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxietil]pirrolidin-3-sulfonamida dihidrocloruro (isómero 2)

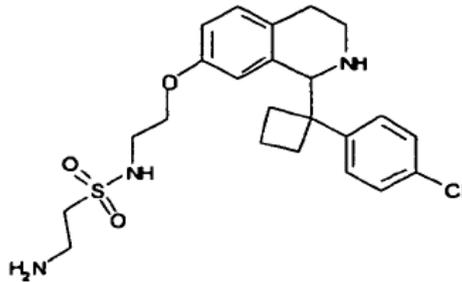


ClH ClH

ESI-MS [M+H+] = 490.2

Ejemplo 152:

5 2-Amino-N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)etanosulfonamida dihidrocloruro (isómero 1)

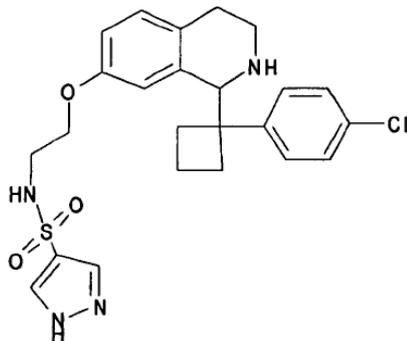


ClH ClH

ESI-MS [M+H+] = 464.2

Ejemplo 153:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)-1H-pirazol-4-sulfonamida hidrocloreuro



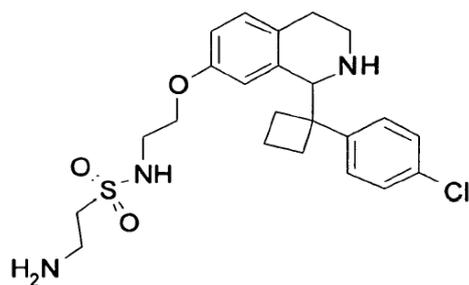
ClH

10

ESI-MS [M+H+] = 487.2

Ejemplo 154:

2-Amino-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)etanosulfonamida



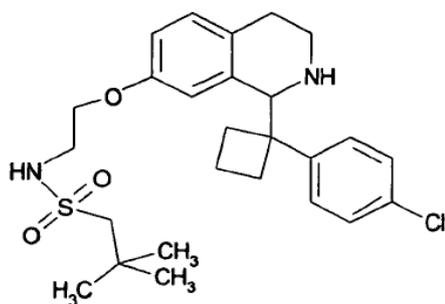
ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 464.2

Ejemplo 155:

5 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) hidrocioruro

ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}

oxi)etil]-2,2-dimetilpropano-1-sulfonamida



ClH

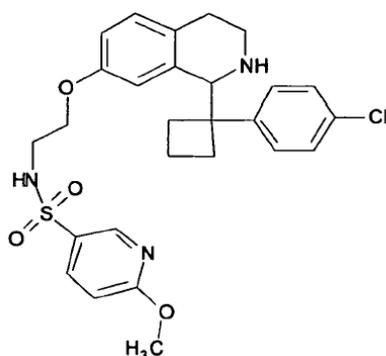
ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 491.2

Ejemplo 156:

10 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) hidrocioruro

ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}

oxi)etil]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida



ClH

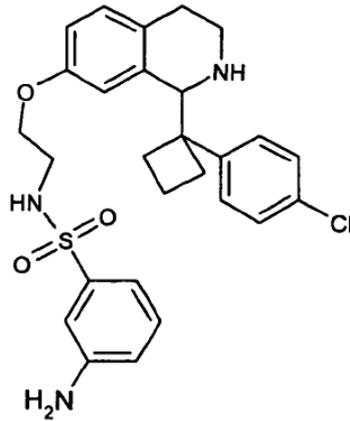
ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 528.2

Ejemplo 157:

15 3-Amino-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) dihidrocioruro

ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il}

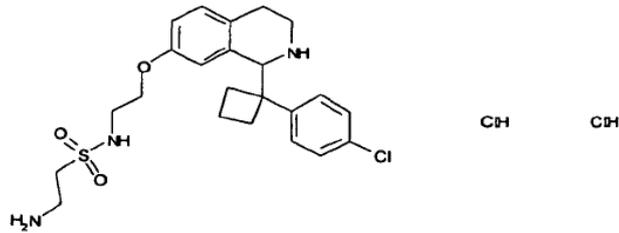
oxi)etil]bencenosulfonamida



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 512.2

Ejemplo 158:

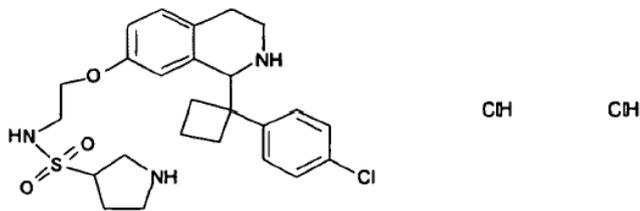
5 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]etanosulfonamida dihidrocloruro (isómero 2)



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 464.4

Ejemplo 159:

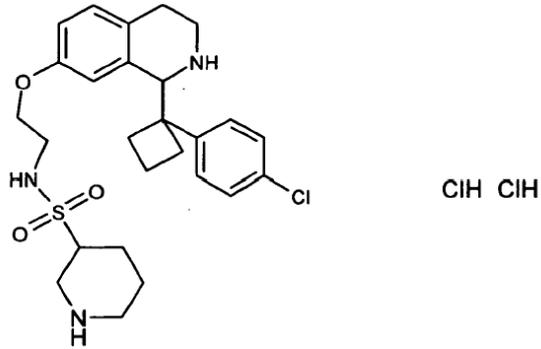
10 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 490.2

15 Ejemplo 160:

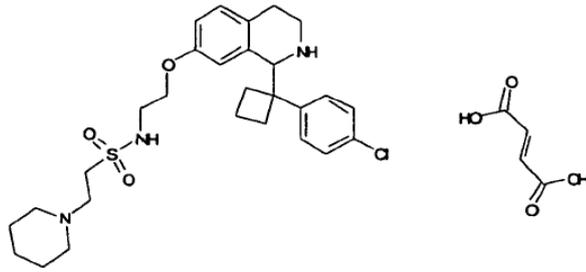
N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida dihidrocloruro (isómero 1)



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 504.2

Ejemplo 161:

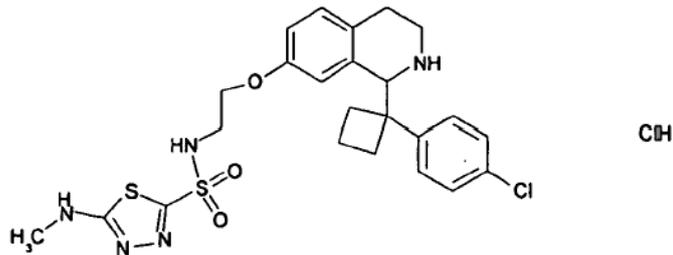
- 5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2-(piperidin-1-ilo)etanosulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 532.3

Ejemplo 162:

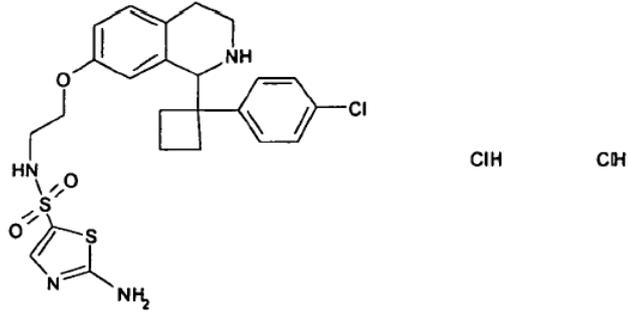
- 10 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida hidrocloreto



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 534.2

Ejemplo 163:

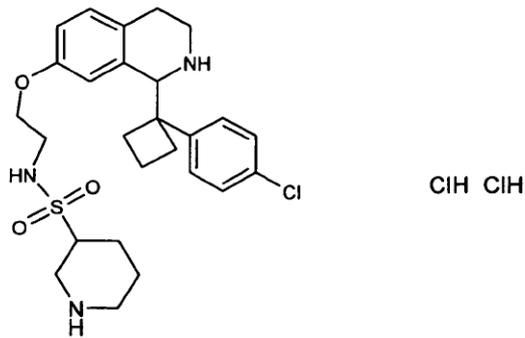
- 15 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-1,3-tiazol-5-sulfonamida dihidrocloreto



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 519.1

Ejemplo 164:

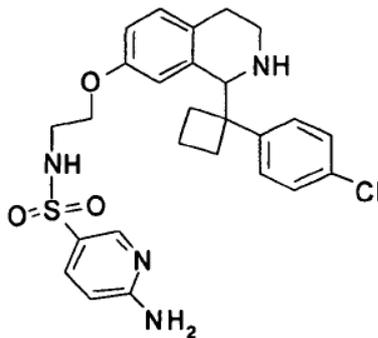
5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida dihidrocloruro (isómero 2)



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 504.2

Ejemplo 165:

6-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida

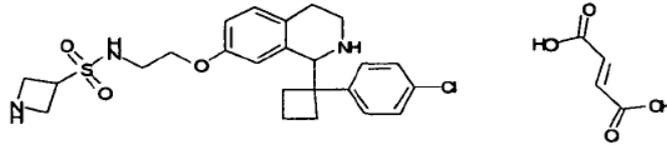


10

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 513.2

Ejemplo 166:

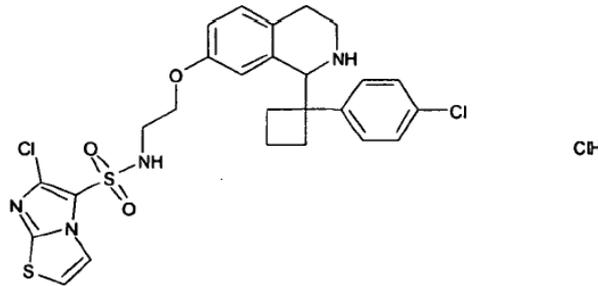
N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]azetidín-3-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H+] = 476.2

Ejemplo 167:

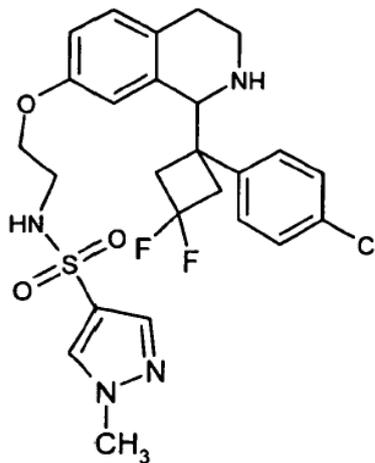
5 6-Cloro-N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H+] = 577.1

Ejemplo 168:

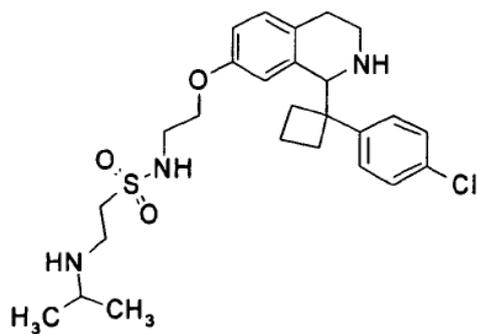
10 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) 3,3-difluorociclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (isómero 2)



ESI-MS [M+H+] = 537.1

Ejemplo 169:

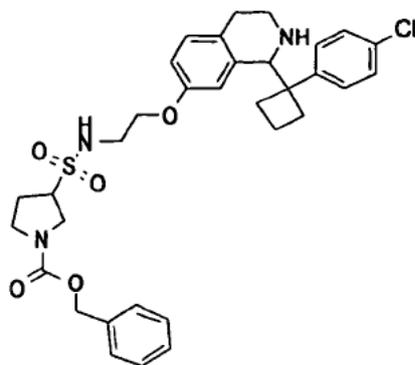
N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)-2-(propan-2-ilamino)etanosulfonamida



ESI-MS [M+H+] = 506.2

Ejemplo 170:

Bencilo 3-[[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)sulfamoil] pirrolidin-1-carboxilato

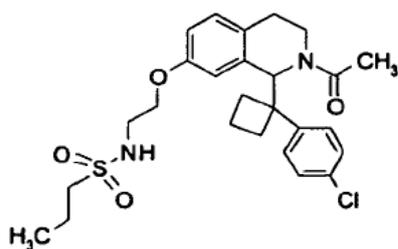


5

ESI-MS [M+H+] = 624.3

Ejemplo 171:

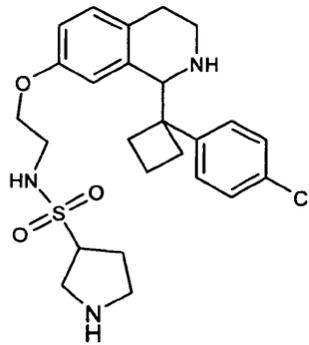
N-[2-({2-Acetil-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)propano-1-sulfonamida



10 ESI-MS [M+H+] = 505.2

Ejemplo 172:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)pirrolidin-3-sulfonamida dihidrocloruro (isómero 3)

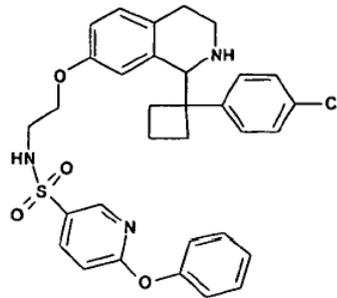


ClH ClH

ESI-MS [M+H+] = 490.2

Ejemplo 173:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida hidrocloreto



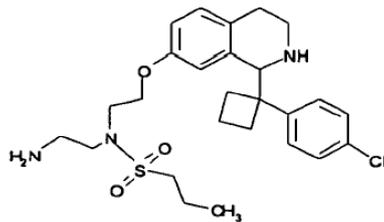
ClH

5

ESI-MS [M+H+] = 590.2

Ejemplo 174:

N-(2-Aminoetil)- N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida dihidrocloreto



CH CH

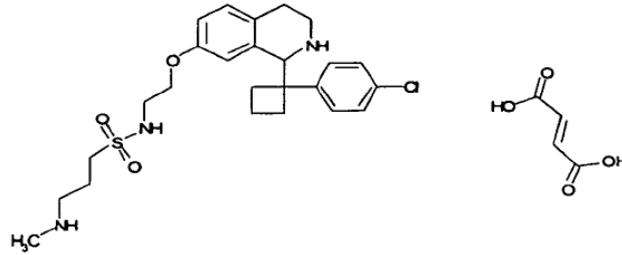
10

ESI-MS [M+H+] = 506.2

Ejemplo 175:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida dihidrocloreto (isómero 4)

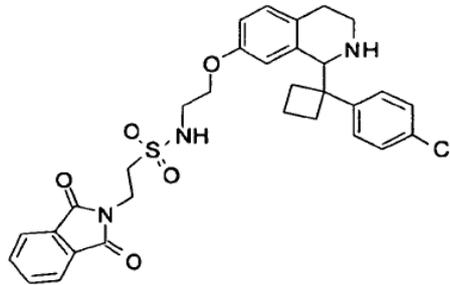




ESI-MS [M+H+] = 492.2

Ejemplo 179:

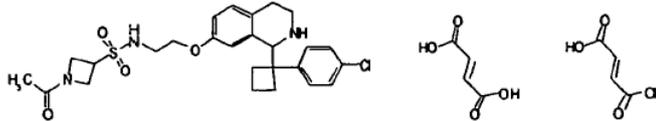
5 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo)etanosulfonamida



ESI-MS [M+H+] = 594.2

Ejemplo 180:

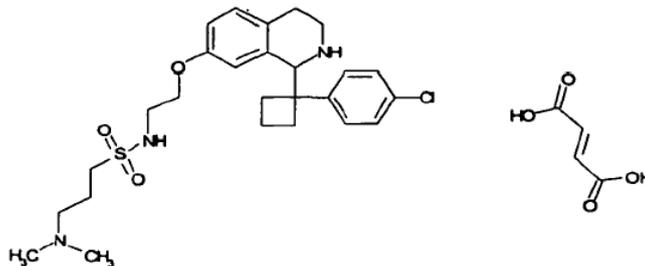
10 1-Acetil-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]azetidina-3-sulfonamida di[(2E)-but-2-enedioato]



ESI-MS [M+H+] = 518.2

Ejemplo 181:

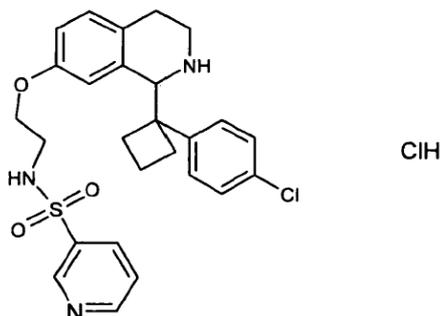
15 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(dimetilamino) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H+] = 506.2

Ejemplo 182:

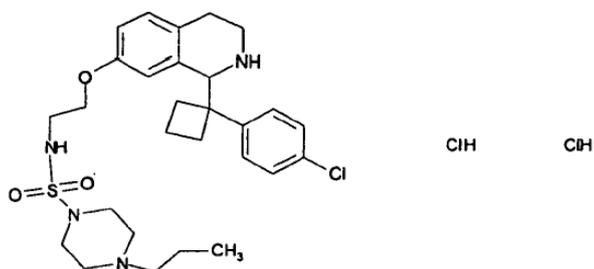
N-[2-((1R)-1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 498.1

Ejemplo 183:

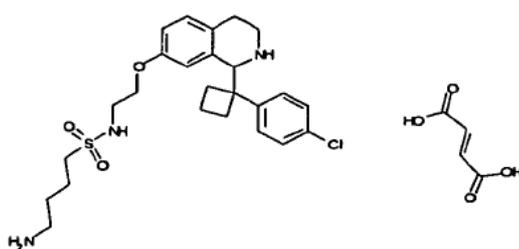
5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-4-propilpiperazin-1-sulfonamida dihidrocloreuro



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 547.2

Ejemplo 184:

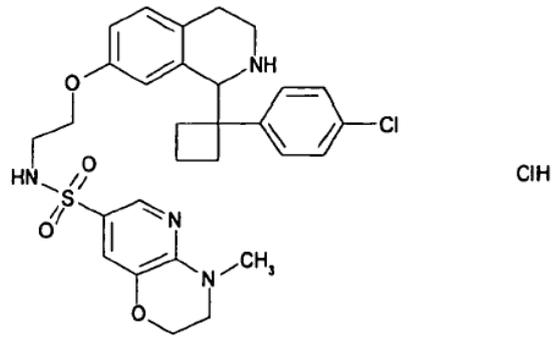
10 4-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]benzeno-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 492.2

Ejemplo 185:

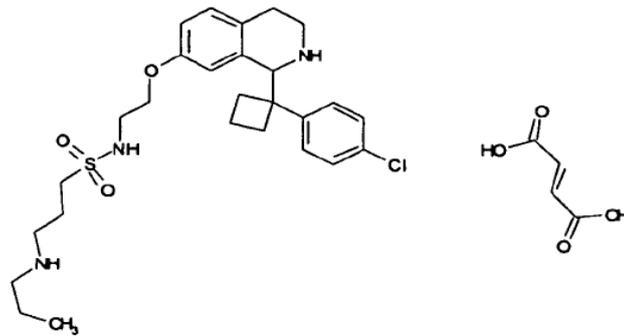
15 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b][1,4]oxazin-7-sulfonamida hidrocloreuro



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 569.3

Ejemplo 186:

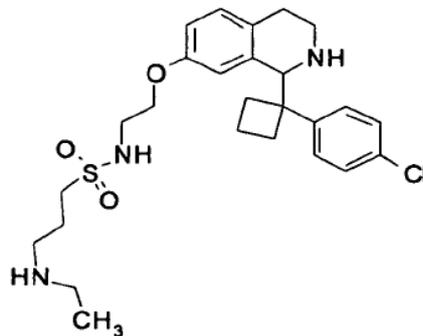
5 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(propilamino) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 520.2

Ejemplo 187:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(etilamino) propano-1-sulfonamida

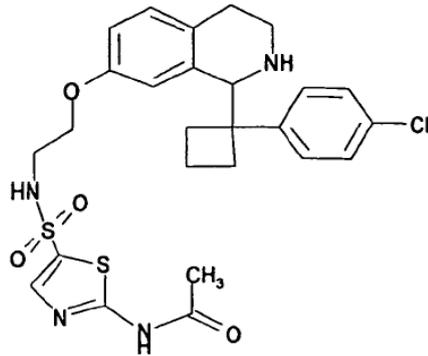


10

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 506.2

Ejemplo 188:

N-(5-([2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]sulfamoil) -1,3-tiazol-2-ilo)acetamida hidrocioruro

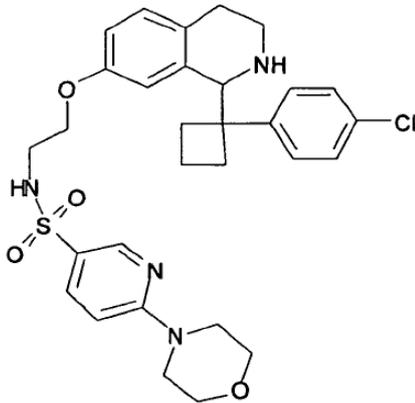


ClH

ESI-MS [M+H+] = 561.2

Ejemplo 189:

5 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)-6-(morfolin-4-ilo) piridin-3-sulfonamida hidrocloreto

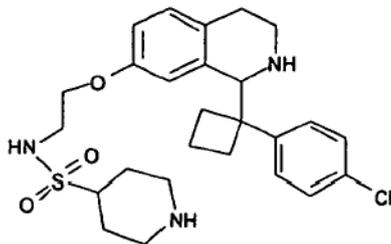


ClH

ESI-MS [M+H+] = 583.3

Ejemplo 190:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)piperidin-4-sulfonamida dihidrocloreto



ClH

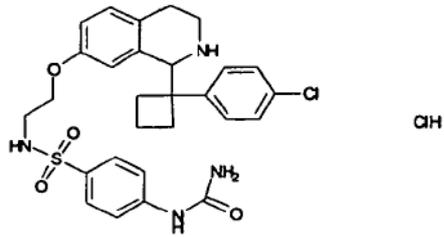
ClH

10

ESI-MS [M+H+] = 504.2

Ejemplo 191:

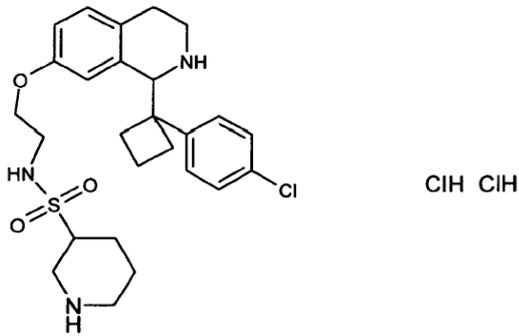
4-(Carbamoylamino)-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxietil)]benzenosulfonamida hidrocloreto



ESI-MS [M+H+] = 555.2

Ejemplo 192:

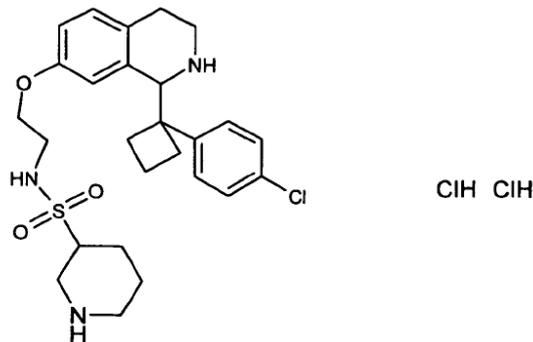
- 5 N-[2-({1-[1-(4-Chlorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida dihidrocloruro (isómero 3)



ESI-MS [M+H+] = 504.2

Ejemplo 193:

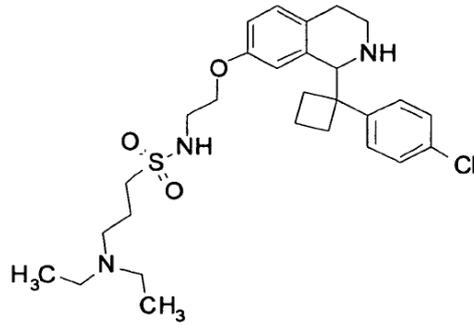
- 10 N-[2-({1-[1-(4-Chlorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida dihidrocloruro (isómero 4)



ESI-MS [M+H+] = 504.3

Ejemplo 194:

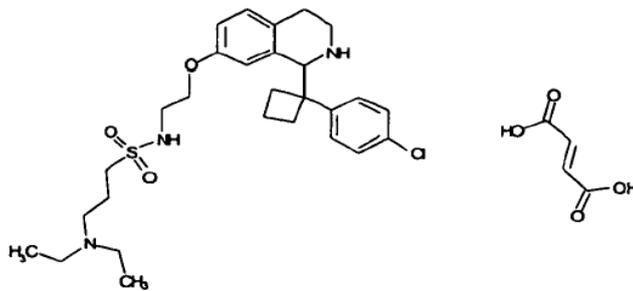
- N-[2-({1-[1-(4-Chlorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(dietilamino) propano-1-sulfonamida



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 534.2

Ejemplo 195:

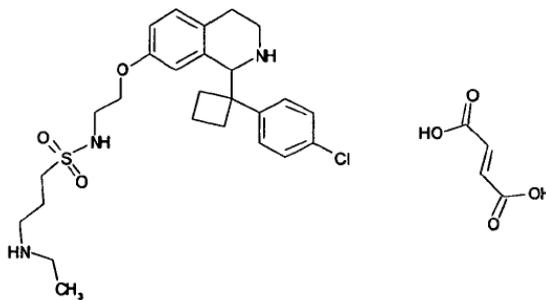
5 N-[2-((1-[1-(4-Chlorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-(dietilamino) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 534.3

Ejemplo 196:

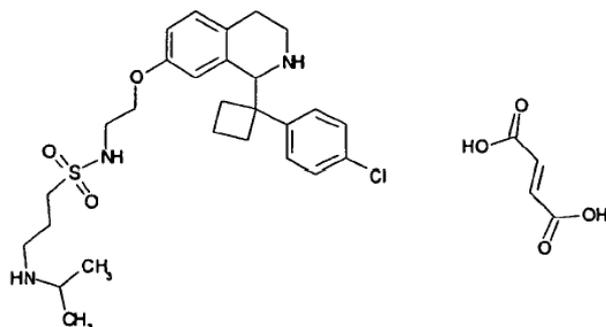
10 N-[2-((1-[1-(4-Chlorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-(etilamino) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 506.3

Ejemplo 197:

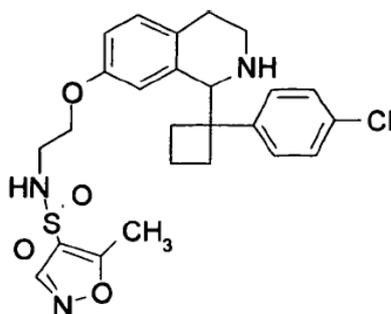
15 N-[2-((1-[1-(4-Chlorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-(propan-2-ilamino) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 520.2

Ejemplo 198:

N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-5-metilisoxazol-4-sulfonamida

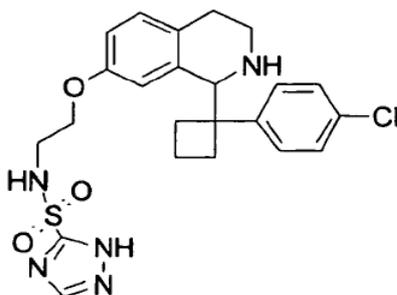


5

ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 502.2

Ejemplo 199:

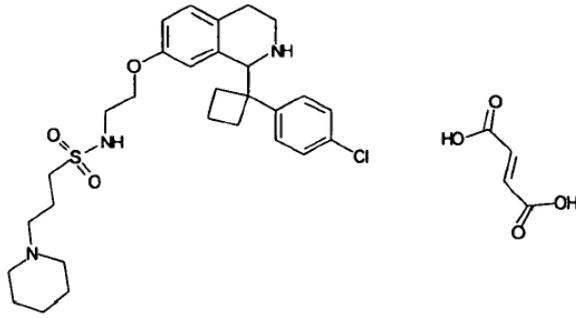
N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-sulfonamida



10 ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 488.1

Ejemplo 200:

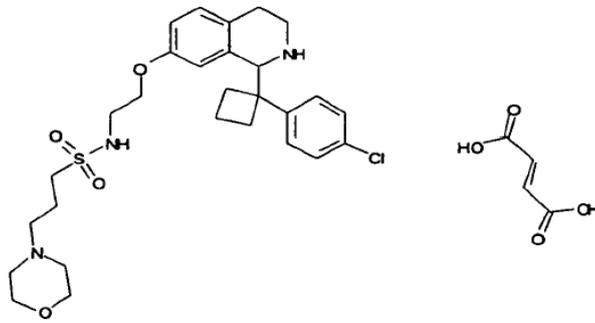
N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-(piperidin-1-ilo) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 546.2

Ejemplo 201:

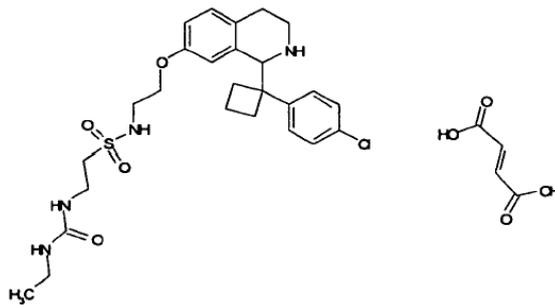
- 5 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-(morfolin-4-ilo) propano-1-sulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 548.2

Ejemplo 202:

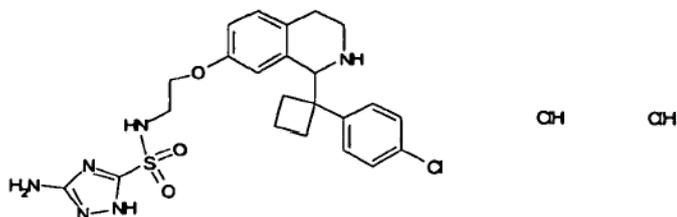
- 10 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2-[(etilcarbamilo)amino]etanosulfonamida (2E)-but-2-enedioato



ESI-MS [M+H<sup>+</sup>] = 535.3

Ejemplo 203:

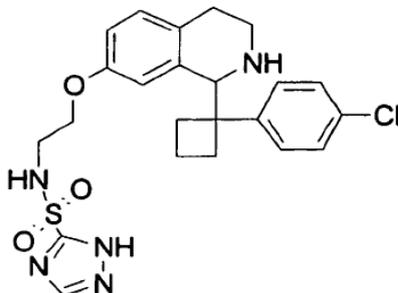
- 15 3-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-sulfonamida dihidrocloruro



ESI-MS [M+H+] = 503.2

Ejemplo 204:

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-7-il} oxi)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-sulfonamida



5 ESI-MS [M+H+] = 488.1

Prueba biológica

1. Consumo de [<sup>3</sup>H]-Glicina en células CHO recombinantes que expresan GliT1 humano:

10 Células CHO hGliT1c\_5\_ CHO recombinantes que expresan GliT1c humano fueron sembradas a 20,000 células por pozo en microplacas de centelleo de 96 pozos Cytostar-T (Amersham Biosciences) y se cultivaron a hasta subconfluencia durante 24 horas. Para los ensayos de consumo de glicina el medio de cultivo fue aspirado y las células lavadas una vez con 100  $\mu$ l HBSS (Gibco BRL, #14025-050) con L-alanina 5 mM (Merck #1007). Se agregaron 80  $\mu$ l de regulador HBSS, seguidos por 10  $\mu$ l de inhibidor o vehículo (DMSO al 10%) y 10  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]-glicina (TRK71, Amersham Biosciences) hasta una concentración final de 200 nM para la iniciación del consumo de glicina. Las placas fueron colocadas en un Wallac Microbeta (PerkinElmer) y se hizo recuento de manera continua por espectrometría de centelleo en fase sólida durante hasta 3 horas. Se determinó el consumo no específico en presencia de Org24598 10  $\mu$ M. Los cálculos de IC<sub>50</sub> se hicieron mediante análisis de regresión no lineal logística de cuatro parámetros (GraphPad Prism) utilizando determinaciones dentro del rango del incremento lineal de la incorporación de [3H]-glicina entre 60 y 120 minutos.

20 2. Ensayos de enmasamiento de Radioligando utilizando membranas de células CHO recombinantes que expresan GliT1:

El enlazamiento de Radioligandos a membranas que expresan el transportador de GliT1c humano fue llevada a cabo como se describe Mezler et al., Molecular Pharmacology 74:1705-1715, 2008.

25 Más específicamente, el enlazamiento del radioligando [<sup>3</sup>H]-(R)-NPTS a membranas que expresan el transportador de GliT1c humano fue medido en duplicado en un volumen total de 200  $\mu$ l en placas de 96 pozos. A 100  $\mu$ l de suspensión de membranas (que producen una concentración de proteína de membrana final de 50  $\mu$ g/ml) en regulador de ensayo (NaCl 120 mM, KCl 2 mM, Hepes 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, pH 7.5) se agregaron 80  $\mu$ l de [<sup>3</sup>H]-(R)-NPTS (0.5 nM final) en regulador de ensayo. Para los experimentos de competición siguieron 10  $\mu$ l de solución de regulador o compuesto no marcado obtenidos de dilución en series de los compuestos de prueba en DMSO. Una dilución intermedia 1:10 en el regulador de ensayo produjo una concentración final de DMSO de 1%. El enlazamiento no específico fue determinado en la presencia de Org24598 (10  $\mu$ M) (o su racemato Org24461) para [<sup>3</sup>H]-(R)-NPTS. Después de incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de incubación fue recolectada (Tomtec Mach III U Harvester) a través de placas de filtro GF/B de 96 pozos (PerkinElmer), se preimpregnó durante 1 hora con 40  $\mu$ l por pozo de polietilimina (PEI) al 0.1%. Después de lavar dos veces con Tris-HCl 50 mM siguieron regulador pH 7.4, secado y adición de 35  $\mu$ l de agente de centelleo (BetaplateScint, PerkinElmer) por pozo. La radioactividad fue determinada por espectrometría de centelleo en un contador de placas MicroBeta (PerkinElmer).

40 Análisis de datos: Para el enlazamiento de [<sup>3</sup>H]-(R)-NPTS a las membranas celulares, el cálculo de los valores K<sub>d</sub> y B<sub>max</sub> de los ensayos de enlazamiento en saturación y los valores IC<sub>50</sub> del enlazamiento por desplazamiento se llevaron a cabo por análisis de regresión no lineal iterativo del programa "Ligand" (Munson y Rodbard, 1980). Las curvas de desplazamiento de radioligando en ausencia o en presencia de concentraciones crecientes de los compuestos de prueba fueron ajustadas utilizando un ajuste de un sitio y los valores K<sub>i</sub> aparentes fueron calculados a partir de los valores de IC<sub>50</sub> utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff 1973).

Los siguientes resultados fueron obtenidos con los compuestos divulgados en los ejemplos

Tabla 1

	Consumo de glicina	enlace de radioligando <sup>1)</sup>
Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μmol]	K <sub>iapp</sub> [μmol]
1	≤ 10	≤ 10
2	≤ 0.1	≤ 0.1
3	≤ 10	n.d.
4	≤ 0.1	≤ 0.1
5	≤ 100	n.d.
6	≤ 10	n.d.
7	≤ 0.1	≤ 0.1
8	≤ 0.1	≤ 0.1
9	≤ 10	≤ 10
10	≤ 0.1	≤ 0.1
11	≤ 10	≤ 10
12	≤ 0.1	≤ 1
13	≤ 1	≤ 1
14	≤ 0.1	≤ 0.1
15	≤ 0.1	≤ 0.1
16	≤ 0.1	≤ 0.1
17	≤ 0.1	≤ 1
18	≤ 1	≤ 10
19	≤ 10	≤ 10
22	≤ 10	≤ 100
23	≤ 10	≤ 10
24	≤ 1	≤ 10
25	≤ 1	≤ 1
26	≤ 1	≤ 10

continuación

	Consumo de glicina	enlace de radioligando <sup>1)</sup>
Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μmol]	K <sub>iapp</sub> [μmol]
27	≤1	≤1
28	≤ 0.1	≤ 0.1
29	≤1	≤1
30	≤1	≤ 10
31	≤1	≤1
32	≤ 10	≤ 10
33	≤ 10	n.d.
34	≤ 10	n.d.
35	≤ 1	n.d.
36	≤ 100	n.d.
37	≤ 0.1	n.d.
38	≤ 0.1	n.d.
39	≤ 100	n.d.
40	≤ 1	n.d.
41	≤ 100	n.d.
42	≤ 100	n.d.
43	≤ 0.1	n.d.
44	≤ 0.1	n.d.
45	≤ 1	n.d.
46	≤ 1	n.d.
47	≤ 10	n.d.
48	≤ 10	n.d.
49	≤ 0.1	n.d.
50	≤ 0.1	n.d.
51	≤ 0.1	n.d.
52	≤ 10	n.d.
54	≤ 10	n.d.
55	≤ 10	n.d.
56	≤ 10	n.d.
57	≤ 0.1	n.d.

ES 2 397 764 T3

58	$\leq 1$	n.d.
59	$\leq 10$	n.d.
60	$\leq 10$	n.d.
61	$\leq 0.1$	n.d.
62	$\leq 1$	$\leq 1$
63	$\leq 100$	$\leq 100$
64	$\leq 10$	n.d.

(continuación)

	Consumo de glicina	enlace de radioligando <sup>1)</sup>
Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μmol]	K <sub>iapp</sub> [μmol]
65	≤ 0.1	≤ 0.1
66	≤ 0.1	n.d.
67	≤ 0.1	n.d.
68	≤ 10	n.d.
69	≤ 1	n.d.
70	≤ 100	n.d.
71	≤ 1	n.d.
72	≤ 1	≤ 10
73	≤ 1	n.d.
74	≤ 10	n.d.
75	≤ 1	n.d.
76	≤ 0.1	n.d.
77	≤ 1	n.d.
78	≤ 10	n.d.
79	≤ 1	n.d.
80	≤ 0.1	n.d.
81	≤ 10	n.d.
82	≤ 1	n.d.
83	n.d.	n.d.
84	≤ 100	≤ 10
85	≤ 0.1	n.d.
86	≤ 0.1	n.d.
87	≤ 0.1	n.d.
88	n.d.	≤ 0.1
89	n.d.	≤ 0.1
90	n.d.	≤ 0.1
91	n.d.	≤ 0.1
92	n.d.	≤ 0.1
93	n.d.	≤ 0.1
94	n.d.	≤ 0.1

ES 2 397 764 T3

95	$\leq 0.1$	$\leq 0.1$
96	n.d.	$\leq 0.1$
97	n.d.	$\leq 0.1$
98	n.d.	$\leq 0.1$
99	n.d.	$\leq 0.1$
100	n.d.	$\leq 0.1$
101	$\leq 1$	$\leq 0.1$

(continuación)

	Consumo de glicina	enlace de radioligando <sup>1)</sup>
Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μmol]	K <sub>iapp</sub> [μmol]
102	n.d.	≤ 0.1
103	≤ 0.1	≤ 0.1
104	n.d.	≤ 0.1
105	n.d.	≤ 0.1
106	≤ 10	≤ 1
107	n.d.	≤ 1
108	≤ 10	≤ 1
109	n.d.	≤ 1
110	n.d.	≤ 1
111	n.d.	≤ 1
112	≤ 10	≤ 1
113	n.d.	≤ 1
114	n.d.	≤ 1
115	n.d.	≤ 1
116	≤ 100	≤ 1
117	≤ 10	≤ 1
118	≤ 10	≤ 1
119	n.d.	≤ 10
120	n.d.	≤ 10
121	≤ 10	≤ 10
122	n.d.	≤ 10
123	≤ 100	≤ 10
124	n.d.	≤ 10
125	n.d.	≤ 10
126	≤ 10	≤ 10
127	n.d.	≤ 10
128	n.d.	≤ 10
129	n.d.	≤ 10
130	≤ 100	≤ 10
131	n.d.	≤ 10

ES 2 397 764 T3

132	$\leq 10$	$\leq 10$
133	$\leq 10$	$\leq 10$
134	n.d.	$\leq 10$
135	$\leq 100$	$\leq 10$
136	n.d.	$\leq 10$
137	n.d.	$\leq 10$
138	n.d.	$\leq 0.1$

(continuación)

	Consumo de glicina	enlace de radioligando <sup>1)</sup>
Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μmol]	K <sub>iapp</sub> [μmol]
139	n.d.	≤ 0.1
140	n.d.	≤ 0.1
141	n.d.	≤ 0.1
142	≤ 0.1	≤ 0.1
143	n.d.	≤ 0.1
144	n.d.	≤ 0.1
145	≤ 0.1	≤ 0.1
146	n.d.	≤ 0.1
147	n.d.	≤ 0.1
148	n.d.	≤ 0.1
149	n.d.	≤ 0.1
150	n.d.	≤ 0.1
151	n.d.	≤ 0.1
152	≤ 10	≤ 0.1
153	n.d.	≤ 0.1
154	≤ 1	≤ 0.1
155	≤ 10	≤ 0.1
156	n.d.	≤ 0.1
157	n.d.	≤ 0.1
158	n.d.	≤ 0.1
159	n.d.	≤ 0.1
160	n.d.	≤ 0.1
161	n.d.	≤ 1
162	n.d.	≤ 1
163	n.d.	≤ 1
164	n.d.	≤ 1
165	≤ 10	≤ 1
166	n.d.	≤ 1
167	≤ 10	≤ 1
168	n.d.	≤ 1
169	n.d.	≤ 1

# ES 2 397 764 T3

170	n.d.	$\leq 1$
171	n.d.	$\leq 10$
172	n.d.	$\leq 10$
173	n.d.	$\leq 10$
174	n.d.	$\leq 10$
175	n.d.	$\leq 10$

(continuación)

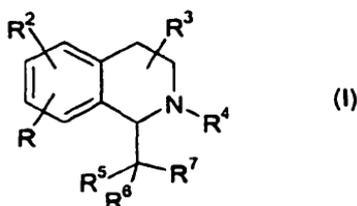
	Consumo de glicina	enlace de radioligando <sup>1)</sup>
Ejemplo	IC <sub>50</sub> [μmol]	K <sub>iapp</sub> [μmol]
176	≤ 10	≤ 10
177	n.d.	≤ 10
178	n.d.	≤ 10
179	≤ 100	≤ 10
180	n.d.	≤ 10
181	≤ 10	≤ 10
182	≤ 10	≤ 10
183	≤ 10	≤ 10
184	n.d.	≤ 10
185	n.d.	≤ 10
186	≤ 10	≤ 10
187	≤ 10	≤ 10
188	n.d.	≤ 10
189	n.d.	≤ 10
190	n.d.	≤ 10
191	n.d.	≤ 10
192	n.d.	≤ 10
193	n.d.	≤ 10
194	≤ 10	≤ 10
195	n.d.	≤ 10
196	n.d.	≤ 10
197	≤ 100	≤ 10
198	n.d.	≤ 10
199	n.d.	≤ 10
200	≤ 10	≤ 100
201	≤ 100	≤ 100
202	≤ 10	≤ 100
203	n.d.	≤ 100
204	n.d.	≤ 100

1) para los ejemplos 1 -19, 22 -52, y 54 - 87 el radioligando fue [<sup>3</sup>H]-(R)-NPTS.



## REIVINDICACIONES

## 1. Tetrahidroisoquinolina de la fórmula (I)



5 en donde

R es R<sup>1</sup>-W-A<sup>1</sup>-Q-Y-A<sup>2</sup>-X-;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo halogenado, hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiloxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heterociclicil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonilo, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil halogenado)aminocarbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilaminocarbonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido, hidroxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarboniloxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-hidroxialcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilcarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil)sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, sulfonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi opcionalmente sustituido, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-ariloxil, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquiloopcionalmente sustituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio halogenado, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)amino, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarbonilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)carbonilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilcarbonilamino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)sulfonilamino, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilsulfonilamino o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

W es -NR<sup>8</sup>- o un enlace;

A<sup>1</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil opcionalmente sustituido o un enlace;

Q es -S(O)<sub>2</sub>- o -C(O)-;

Y es -NR<sup>9</sup>- o un enlace;

30 A<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil opcionalmente sustituido, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilona-NR<sup>10</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilenil opcionalmente sustituido, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilenil opcionalmente sustituido o un enlace;

X es -O-, -NR<sup>8</sup>-, -S- o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil opcionalmente sustituido ;

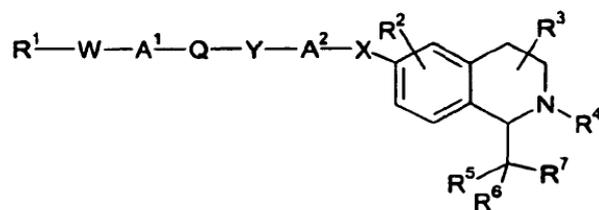
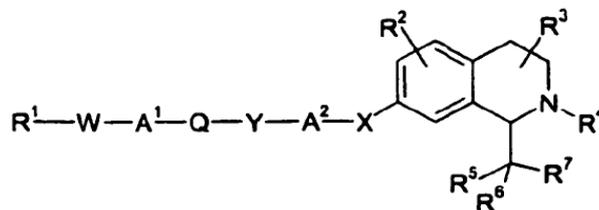
con la condición de que X es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenil opcionalmente sustituido si A<sup>2</sup> es un enlace;

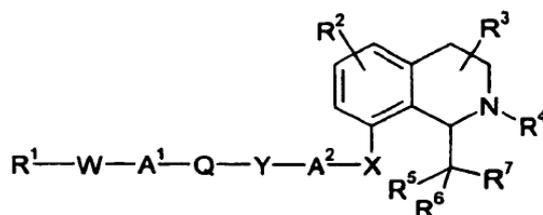
35 R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, -CN, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido, hidroxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi halogenado, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenoiloxil, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilcarboniloxil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonil, aminosulfonil, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenoilamino o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi, o dos radicales R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo carbonilo;

40 R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, hidroxil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>CN, -CHO, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo, (halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil)carbonilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilcarbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilaminocarbonilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alqueno, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NHCN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonil, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilsulfonil, amino, -NO o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

- 5  $R^5$  es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido o hidroxilo,  $R^6$  es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo opcionalmente sustituido o hidroxilo, o  $R^5$ ,  $R^6$  juntos son carbonilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo opcionalmente sustituido, en donde un -CH<sub>2</sub>- of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno o -NR<sup>12</sup>-;
- $R^7$  es C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo opcionalmente sustituido o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;
- $R^8$  es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo;
- $R^9$  es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo o amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo;
- 10  $R^{10}$  es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo;
- $R^{11}$  es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo; o
- $R^9$ ,  $R^{11}$  juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo, y
- $R^{12}$  es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo;
- o una sal de los mismos tolerada fisiológicamente.
- 15 **2.** Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, halogenado C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo oxycarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilaminocarbonilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aril-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-cicloalquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquil halogenado)amino, di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamino o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.
- 20 **3.** Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, en donde A<sup>2</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo opcionalmente sustituido o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo-NR<sup>10</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo.
- 4.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es -O- o -NR<sup>11</sup>.
- 5.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A<sup>2</sup> es un enlace y X es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo opcionalmente sustituido.
- 25 **6.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde -Y-A<sup>2</sup>-X- es -NR<sup>9</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo-O-, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo-O-, -NR<sup>9</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo-NH-, -NR<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>CO-NH-, -NR<sup>9</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilenilo-, -NR<sup>9</sup>-1,4-fenileno-O-, -NR<sup>9</sup>-1,2-fenileno-O-, -NR<sup>9</sup>-2,5-piridileno-O- o -NR<sup>9</sup>-2,3-piridileno-O-.
- 7.** Compuesto como se reivindica en la reivindicación 6, en donde -Y-A<sup>2</sup>-X- tiene de 2 a 6 átomos en la cadena principal.
- 30 **8.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R<sup>1</sup>-W-A<sup>1</sup>-Q-Y-A<sup>2</sup>-X- es R<sup>1</sup>-S(O)<sub>2</sub>-NH-A<sup>2</sup>-X-, R<sup>1</sup>-NH-S(O)<sub>2</sub>-A<sup>2</sup>-X-, R<sup>1</sup>-C(O)-NH-A<sup>2</sup>-X- o R<sup>1</sup>-NH-C(O)-A<sup>2</sup>-X-.
- 9.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene una de las fórmulas





en donde  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  son tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

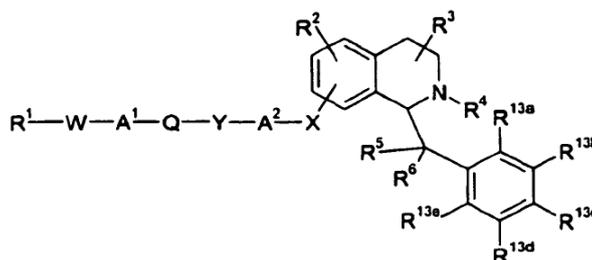
5 **10.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde  $R^2$  es hidrógeno, halógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi.

**11.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde  $R^3$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo.

10 **12.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde  $R^4$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, halogenado  $C_1$ - $C_4$ -alquilo, amino- $C_1$ - $C_4$ -alquilo,  $CH_2CN$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alquilcarbonilo, (halogenado  $C_1$ - $C_4$ -alquil)carbonilo,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NHCN$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alquilsulfonilo, amino,  $-NO$  o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

**13.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde  $R^5$  es  $C_1$ - $C_6$ -alquilo y  $R^6$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, o  $R^5$ ,  $R^6$  juntos son  $C_1$ - $C_4$ -alquileo opcionalmente sustituido.

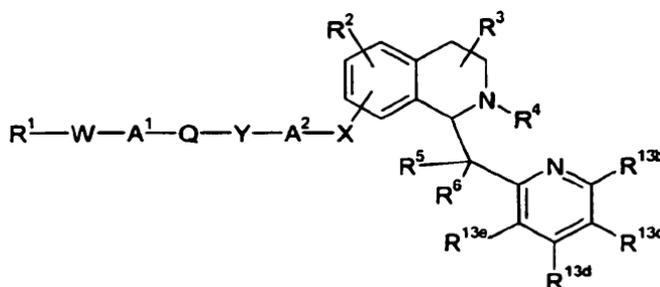
**14.** Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que tiene la fórmula



15 en donde  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$

15 independientemente son hidrógeno, halógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido, halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, CN, hidroxí,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido; o que tiene la fórmula

20



en donde  $R^1$ ,  $W$ ,  $A^1$ ,  $Q$ ,  $Y$ ,  $A^2$ ,  $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  son tal como se definió en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y

$R^{13b}$ ,  $R^{13c}$ ,  $R^{13d}$ ,  $R^{13e}$

25 independientemente son hidrógeno, halógeno,  $C_1$ - $C_6$ -alquilo opcionalmente sustituido, halogenado  $C_1$ - $C_6$ -alquilo, CN, hidroxí,  $C_1$ - $C_6$ -alcoxi, amino,  $C_1$ - $C_6$ -alquilamino, di- $C_1$ - $C_6$ -alquilamino o  $C_3$ - $C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido.

15. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde

5  $R^1$  es  $C_1-C_6$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquilo halogenado, hidroxio- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alcoxi- $C_1-C_4$ -alquilo, amino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquilamino- $C_1-C_4$ -alquilo, di- $C_1-C_6$ -alquilamino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquiloxicarbonilamino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquilaminocarbonilamino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_6-C_{12}$ -aril- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_{12}$ -heterocicil- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_{12}$ -cicloalquilo,  $C_1-C_6$ -alcoxicarbonilo,  $C_1-C_6$ -alquilaminocarbonilo,  $C_2-C_6$ -alquenilo,  $C_6-C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo,  $C_1-C_6$ -alquilamino, di- $C_1-C_6$ -alquilamino o  $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

W es  $-NR^8$ - o un enlace;

$A^1$  es  $C_1-C_4$ -alquileo o un enlace;

Q es  $-S(O)_2$ - o  $-C(O)-$ ;

10 Y es  $-NR^9$ -,  $C_1-C_4$ -alquileo o un enlace;

$A^2$  es  $C_1-C_4$ -alquileo,  $C_6-C_{12}$ -arileno o  $C_6-C_{12}$ -heteroarileno;

X es  $-O$ -,  $-NR^{11}$ - o  $C_1-C_4$ -alquileo;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno o  $C_1-C_6$ -alcoxi;

$R^3$  es hidrógeno o  $C_1-C_6$ -alquilo;

15  $R^4$  es hidrógeno,  $C_1-C_6$ -alquilo, halogenado  $C_1-C_4$ -alquilo, amino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $CH_2CN$ ,  $C_1-C_4$ -alquilcarbonilo, (halogenado  $C_1-C_4$ -alquil)carbonilo,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NHCN$ ,  $C_1-C_6$ -alquilsulfonilo, amino,  $-NO$  o  $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

$R^5$  es  $C_1-C_6$ -alquilo o  $C_3-C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido ;

$R^6$  es hidrógeno, hidroxilo o  $C_1-C_6$ -alquilo, o

20  $R^5$ ,  $R^6$  juntos son  $C_1-C_4$ -alquileo opcionalmente sustituido ;

$R^7$  es  $C_6-C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido o  $C_3-C_{12}$ -heteroarilo opcionalmente sustituido;

$R^8$  es hidrógeno;

$R^9$  es hidrógeno o amino- $C_1-C_6$ -alquilo;

$R^{10}$  es hidrógeno: y

25  $R^{11}$  es hidrógeno, o

$R^9$ ,  $R^{11}$  juntos son  $C_1-C_4$ -alquileo.

16. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde

30  $R^1$  es  $C_1-C_6$ -alquilo, halogenado  $C_1-C_6$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alcoxi- $C_1-C_4$ -alquilo, amino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquilamino- $C_1-C_4$ -alquilo, di- $C_1-C_6$ -alquilamino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquiloxicarbonilamino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_1-C_6$ -alquilaminocarbonilamino- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_6-C_{12}$ -aril- $C_1-C_4$ -alquilo,  $C_3-C_{12}$ -cicloalquilo,  $C_6-C_{12}$ -arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo,  $C_1-C_6$ -alquilamino, ( $C_1-C_6$ -alquil halogenado)amino, di- $C_1-C_6$ -alquilamino o  $C_3-C_{12}$ -heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

W es  $-NR^8$ - o un enlace;

$A^1$  es un enlace;

35 Q es  $-S(O)_2$ - o  $-C(O)-$ ;

Y es  $-NR^9$ - o un enlace;

$A^2$  es  $C_1-C_4$ -alquileo;

X es  $-O$ - o  $-NR^{11}$ -;

$R^2$  es hidrógeno, halógeno o  $C_1-C_6$ -alcoxi;

40  $R^3$  es hidrógeno o  $C_1-C_6$ -alquilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo halogenado, amino-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo, CH<sub>2</sub>CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilcarbonilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquil halogenado)carbonilo, -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)NHCN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilsulfonilo, amino, -NO o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilalquilo opcionalmente sustituido;

R<sup>5</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo;

5 R<sup>6</sup> es hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo, o

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo opcionalmente sustituido ;

R<sup>7</sup> es C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-arilo opcionalmente sustituido o C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-heteroarilo ; y opcionalmente sustituido

R<sup>8</sup> es hidrógeno;

R<sup>9</sup> es hidrógeno;

10 R<sup>10</sup> es hidrógeno;

R<sup>11</sup> es hidrógeno, o

R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> juntos son C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquileo.

17. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, el cual es:

2,4-Dicloro-N-(2-{1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil}-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)benzamida;

15 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-metanosulfonamida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-benzamida;

Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-isobutiramida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-acetamida;

20 Ácido Etanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)etil)-amida;

Ácido 2-Metil-propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

Ácido Naftaleno-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-C,C,C-trifluoro-metanosulfonamida;

25 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-metanosulfonamida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-bencenosulfonamida;

Ácido Piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

Ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

Ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

30 Ácido Tiofen-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-2-metoxi-bencenosulfonamida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-3-metoxi-bencenosulfonamida;

Ácido 5-Isoxazol-3-il-tiofen-2-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-amida;

35 N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-2-ciano-bencenosulfonamida;

N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-4-ciano-bencenosulfonamida;

2-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-bencenosulfonamida;

3-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi)-etil)-bencenosulfonamida;

- 4-Cloro-N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-bencenosulfonamida;  
 Ácido Ciclopropanosulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 Ácido 6-Cloro-piridin-3-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 Ácido Quinolina-8-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;
- 5 N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida;  
 N-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-C-fenil-metanosulfonamida;  
 1-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-propil-urea;  
 1-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-propil-urea;
- 10 Ácido 1,3-Dimetil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 1-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-isopropil-urea;  
 1-Metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 Propano-2-sulfónico ácido (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;
- 15 ácido 7-[2-(Benceno-1-sulfonilamino)etoxi]-1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico etilamida;  
 ácido Benceno-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-7-(4-etanosulfonil-piperazin-1-ilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
 1-(2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-3-piridin-3-il-urea;
- 20 ácido 1-Metil-1H-pirazol-4-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 ácido Propano-1-sulfónico (2-{1-[1-(4-cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-[2-(propano-1-sulfonilamino)-etil]-amida;  
 1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-N-ciano-7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboximidamida;
- 25 1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-7-[2-(propano-1-sulfonilamino)-etoxi]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxamidina;  
 2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolino-7-iloxi}-1-piperazin-1-il-etanona;  
 ácido Propano-1-sulfónico (2{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi}-etil)-amida;  
 1-(1-Fenilciclobutil)-7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
 1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 30 1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-7-(2-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
 Etilo 4-(N-(2-(1-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)sulfamoilo) piperazin-1-carboxilato;  
 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperazin-1-sulfonamida;  
 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)-4-(propilsulfonil) piperazin-1-sulfonamida;  
 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 35 6-(Bencilamino)-N-(2-(1-(1-(4-clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piridin-3-sulfonamida;  
 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil)-6-(propilamino) piridin-3-sulfonamida;  
 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperidin-3-sulfonamida;  
 N-(2-(1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-iloxi)etil) piperidin-3-sulfonamida;

- N-(2-{1-[1-(4-Cloro-fenil)-ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-iloxi}-etil)-bencenosulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]propano-2-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- 5 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 Ácido N'-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-N,N-dietilsulfúrico diamida;
- 10 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(trifluoroacetilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-7-{2-[(propilsulfonil)amino]etoxi}-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboximidamida;
- 15 N-[2-({5-Bromo-1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-8-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({2-Amino-1-[1-(4-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Cloro-2-metoxifenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(3-Clorofenil) ciclobutil]-2-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- 20 N-[2-({2-(2-Aminoetil)-1-[1-(3-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Fluorofenil) ciclobutil]-2-(1H-imidazol-2-ilo)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-2-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 1-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]-7-[3-(morfolin-4-ilsulfonil) propoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 25 3-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)-N-propilpropano-1-sulfonamida;  
 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-6-[4-(propilsulfonil) piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-metoxi-2-(propilsulfonil)-6-[4-(propilsulfonil)-piperazin-1-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;
- 30 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 (1E)-N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]prop-1-en-1-sulfonamida;  
 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} amino)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil) propano-1-sulfonamida;
- 35 N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;  
 N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;  
 N-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} metil)-1-metil-3-fluoropropano-1-sulfonamida;  
 N-({1-[1-(3-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-suffonamida;

- N-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil) propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2-hidroxi-etanosulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) -N-(propilsulfonil)glicinamida;
- 5 N-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil)- 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(3-fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;  
 N-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil)- 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2-hidroxi-2-metilpropano-1-sulfonamida;  
 3-Fluoro-N-[2-((1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- 10 N-[2-((1-[1-(6-Cloropiridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) etil]propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(3-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]tiofen-2-sulfonamida;  
 N-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil) piridin-3-sulfonamida;  
 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-(piridin-2-ilo) propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-4-(2-fluoroetil)bencenosulfonamida;
- 15 N-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) -N-[(1-metil-1H-imidazol-4-ilo)sulfonil]glicinamida;  
 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-fenilpropano-1-sulfonamida;  
 N-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) -N-[(1-metil-1H-pirazol-4-ilo)sulfonil]glicinamida;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-4-(3-fluoropropilo)bencenosulfonamida;  
 N-[4-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) fenil]tiofen-2-sulfonamida;
- 20 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) fenil]tiofen-2-sulfonamida;  
 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-(propan-2-ilo) propano-1-sulfonamida;  
 N-tert-Butilo-3-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) propano-1-sulfonamida;  
 N-[6-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]propano-1-sulfonamida;  
 1-[1-(3-Fluorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilo propano-1-sulfonato;
- 25 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-(2-metoxifenil) propano-1-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) fenil]piridin-3-sulfonamida;  
 tert-Butilo 4-[[3-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) propil]sulfonil] piperazin-1-carboxilato;  
 N-[6-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]tiofen-2-sulfonamida;
- 30 N-((1-[1-(Piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil) propano-1-sulfonamida;  
 tert-Butilo [2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) propil]sulfonil] aminoetil]carbamato;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]tiofen-2-sulfonamida;  
 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]propano-1-sulfonamida;
- 35 N-(2-Aminoetil)-3-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) propano-1-sulfonamida;  
 N-[6-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida;  
 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-[2-(dimetilamino)etil]propano-1-sulfonamida;

- 1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-7-[3-(piperazin-1-ilsulfonil) propoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;
- 1-Ciclopropil-N-((1-[1-(piridin-2-ilo) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) metil)metanosulfonamida;
- 3-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)-N-(2-metoxietil) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) piridin-3-il]piridin-3-sulfonamida;
- 5 N-(3-Aminopropilo)- 3-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil)- 3,3-difluorociclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-1-metil-1Hpirazol-4-sulfonamida;
- N-[2-((1-[2-(4-Clorofenil) propan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3-fluoropropano-1-sulfonamida;
- 10 N-[2-(((1S)-1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(3-Amino-4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- N'-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-N-N-dimetilsulfúrico diamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-3,3,3-trifluoropropano-1-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- 15 2-Amino-N-[2-(((1S)-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]etanosulfonamida;
- 4-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]bencenosulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2-(dimetilamino)etanosulfonamida;
- 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]pirimidin-5-sulfonamida;
- 20 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida;
- 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]etanosulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]etanosulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2,2-dimetilpropano-1-sulfonamida;
- 25 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-6-metoxipiridin-3-sulfonamida;
- 3-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]bencenosulfonamida;
- 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil)yclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]etanosulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida;
- 30 N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-2-(piperidin-1-ilo)etanosulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida;
- 2-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]-1,3-tiazol-5-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida
- 35 6-Amino-N-[2-((1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;
- N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]azetidín-3-sulfonamida;
- 6-Cloro-N-[2-((1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il) oxi)etil]imidazo[2,1-b] [1,3]tiazol-5-sulfonamida;

- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil)-3,3-difluorociclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1-metil-1Hpirazol-4-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-2-(propan-2-ilamino)etanosulfonamida;
- Bencilo 3-[[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]sulfamoil] pirrolidin-1-carboxilato;
- 5 N-[2-({2-Acetil-1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-6-fenoxipiridin-3-sulfonamida;
- N-(2-Aminoetil)-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]pirrolidin-3-sulfonamida;
- 10 N-[2-({1-[Bis(4-clorofenil)(hidroxi)metil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]propano-1-sulfonamida;
- 1-Benzil-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piperidin-4-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(metilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo)etanosulfonamida;
- 15 1-Acetil-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]azetidina-3-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(dimetilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({(1R)-1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piridin-3-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-4-propilpiperazin-1-sulfonamida;
- 4-Amino-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]benceno-1-sulfonamida;
- 20 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-4-metil-3,4-dihidro-2Hpirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(propilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(etilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[5-({2-({1-(4-Clorofenil) ciclobutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]sulfamoil]-1,3-tiazol-2-ilo)acetamida;
- 25 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-6-(morfolin-4-ilo) piridin-3-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piperidin-4-sulfonamida;
- 4(Carbamoilamino)-N-[2-({1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]bencenosulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]piperidin-3-sulfonamida;
- 30 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(dietilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(dietilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(etilamino) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(propan-2-ilamino) propano-1-sulfonamida;
- 35 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-5-metilisoxazol-4-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(piperidin-1-ilo) propano-1-sulfonamida;
- N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-3-(morfolin-4-ilo) propano-1-sulfonamida;

N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-2-[[etilcarbamilo]amino]etanosulfonamida;

3-Amino- N-[2-( {1-[1-(4-clorofenil) ciclobutil]- 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin- 7-il} oxi)etil]-1H- 1,2,4-triazol-5-sulfonamida;

- 5 N-[2-({1-[1-(4-Clorofenil) ciclobutil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il} oxi)etil]-1H-1,2,4-triazol-5-sulfonamida,  
o una sal de los mismos tolerada fisiológicamente.

18. Composición farmacéutica que comprende un vehículo y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

- 10 19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para uso en un método de tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

20. El compuesto para uso como se reivindica en la reivindicación 19, en donde el trastorno neurológico es un trastorno cognitivo tal como demencia, incapacidad cognitiva, o un trastorno de déficit de la atención, tal como trastorno de déficit de la atención con hiperactividad, y el trastorno psiquiátrico es un trastorno de ansiedad, un trastorno del ánimo tal como depresión, un trastorno bipolar, esquizofrenia, o un trastorno sicótico.