MODULADORES DEL RECEPTOR DE LA FSH DE MOLÉCULA PEQUEÑA

CAMPO

La presente divulgación pertenece al campo de los compuestos y composiciones farmacéuticos y métodos de uso terapéuticos. En particular, la presente divulgación pertenece al campo de los moduladores del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSH) y su uso.

ANTECEDENTES

Las gonadotropinas cumplen funciones importantes en varios procesos fisiológicos, incluidos el metabolismo, la regulación de la temperatura y la reproducción. Las gonadotropinas actúan sobre tipos específicos de células gonadales para iniciar la diferenciación y esteroidogénesis de las células ováricas y testiculares. La gonadotropina FSH (hormona foliculoestimulante) se libera desde la hipófisis anterior bajo la influencia de la hormona liberadora de gonadotropina y los estrógenos. La FSH es una hormona glicoproteica heterodimérica que comparte similitudes estructurales con la hormona luteinizante (LH), la gonadotropina coriónica humana (hCG) y la hormona estimulante del tiroides (TSH), todas las cuales son proteínas (28-38 kDa) compuestas por una subunidad α común unida de forma no covalente a una subunidad β distinta que confiere especificidad de unión al receptor. Véase, por ejemplo, Ulloa-Aguirre, A., *et al*., *Front Endocrinol* (Lausanne), 2018, 9:707. La FSH, la LH y la TSH se producen en la hipófisis, mientras que la hCG se produce principalmente en la placenta. El receptor celular de la FSH (FSHR) se expresa en las células de Sertoli testiculares y en las células de la granulosa ovárica. Véase, por ejemplo, Anderson, R.C., *et al*., *Endocr Rev*, 2018, 39(6):911-937.

En la mujer, la FSH desempeña una función fundamental en la estimulación del desarrollo y la maduración del folículo. La unión de la FSH al FSHR inicia un aumento en el nivel del segundo mensajero intracelular adenosina 3', 5'-monofosfato (AMPc), que estimula la inducción de aromatasa que cataliza la conversión de androstenodiona en estradiol dentro del ovario, permitiendo el crecimiento del folículo. Véase, por ejemplo, Donadeu, F.X. y M. Ascoli, *Endocrinology*, 2005, 146(9):3907-16.

La activación del FSHR también estimula la expresión de los receptores de la LH en las células de la granulosa, permitiéndoles responder al pico preovulatorio de LH. En el hombre, la FSH se expresa en las células de Sertoli de los testículos y desempeña una función clave en la estimulación de la espermatogénesis. En la etapa prepuberal, la FSH es responsable de la proliferación de las células de Sertoli y en la edad adulta la FSH estimula la proliferación de las espermatogonias y puede favorecer la espermatogénesis hasta la fase de espermátida redonda.

El receptor de la FSH es un miembro de clase A de la clase de receptores de proteína acoplada a G (GPCR), que pertenece a la subfamilia de receptores de hormonas glicoproteicas,

que también incluye el receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotropina (LHCGR) y el receptor de la hormona estimulante del tiroides (TSHR). Véase, por ejemplo, Ulloa-Aguirre, citado anteriormente. Los gráficos de hidropaticidad de las secuencias de aminoácidos de estos receptores revelan tres dominios generales: una región amino-terminal hidrófila, considerada el dominio extracelular amino-terminal; siete segmentos hidrófobos de longitud que abarca la membrana, considerados el dominio transmembrana; y una región carboxiterminal que contiene sitios potenciales de fosforilación (residuos de serina, treonina y tirosina), considerada el dominio intracelular o citoplasmático carboxiterminal. La familia de receptores de hormonas glicoproteicas se distingue de otros receptores acoplados a proteínas G, tales como los receptores β-2-adrenérgicos, de rodopsina y de sustancia K, por el gran tamaño del dominio amino terminal hidrófilo, que está implicado en la unión hormonal.

Anualmente en los EE. UU. existen 2.4 millones de parejas que experimentan infertilidad y que son candidatas potenciales para el tratamiento. La FSH, ya sea extraída de la orina o producida mediante tecnología de ADN recombinante, es un producto proteico administrado por vía parenteral utilizado por los especialistas para la inducción de la ovulación y para la estimulación ovárica controlada. Mientras que la inducción de la ovulación se dirige a conseguir que un único folículo ovule, la estimulación ovárica controlada se dirige a aspirar múltiples ovocitos para su uso en diversas tecnologías de reproducción asistida *in vitro*, por ejemplo, fertilización *in vitro* (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE). Véase, por ejemplo, *ESHRE guideline: Ovarian Stimulation for IVF/ICSI*, (Octubre de 2019). La FSH también se usa clínicamente para tratar el hipogonadismo masculino y la infertilidad masculina, por ejemplo, algunos tipos de fracaso de la espermatogénesis. Véase, por ejemplo, Behre, H.M., *Front Endocrinol* (Lausana), 2019, 10:322.

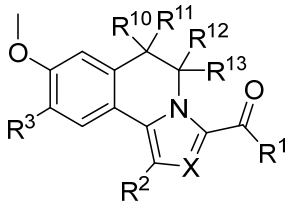
El FSHR es una diana muy específica en el proceso de crecimiento del folículo ovárico en la mujer y se expresa casi exclusivamente en el ovario. Sin embargo, el uso de la FSH está limitado por su alto coste, la falta de dosificación oral y la necesidad de un seguimiento exhaustivo por parte de médicos especialistas. Por lo tanto, es deseable la identificación de un sustituto de molécula pequeña no peptídico para la FSH, que potencialmente pudiera desarrollarse para la administración oral.

La FSH y los moduladores del receptor de la FSH de molécula pequeña pueden usarse para tratar enfermedades, trastornos y afecciones tales como infertilidad femenina, infertilidad masculina, hipogonadismo y fracaso de la espermatogénesis. Se han descrito agonistas de la FSH de molécula pequeña en, por ejemplo, el documento WO 2002/09706, el documento WO 2009/098283, el documento WO 2010/136438, la Patente de los EE. UU. N.º 6,653,338, la Patente de los EE. UU. N.º 8,431,564, el documento WO 2011/012600, el documento WO

2014/209978 y el documento WO 2015/196759. Un modulador del receptor de la FSH de molécula pequeña, MK-8389, se evaluó en ensayos clínicos, pero no logró la aprobación. Véase, por ejemplo, Gerrits, M.G.F. *et al*., *Fertility and Sterility* Vol. 105, N.º 4, abril de 2016. Sigue existiendo la necesidad de moduladores del receptor de la FSH de molécula pequeña que activen selectivamente el FSHR.

SUMARIO

En un aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto de Fórmula (A)



Fórmula (A)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(ii) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

X es CR^{20} o N;

R^{20} se selecciona de H, halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona de -C(O)NHR^6, -SO_2-(alquilo C_1-C_3), -SO_2-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se

seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

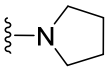
En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde:

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(ii) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

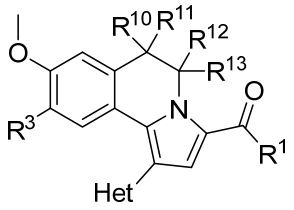
En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo.

En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es hidroxialquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es 4-fluorofenilo. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es 3,3-difluorociclobutilo, 5-fluoropiridin-2-ilo, 2-tiofenilo, 5-tiazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo.

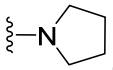
En algunas realizaciones, X es CR^{20}. En algunas realizaciones, X es N.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (B)



Fórmula (B)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

Het es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado

de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

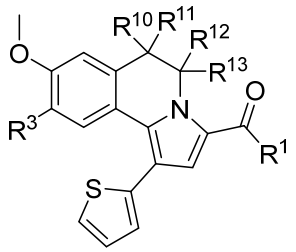
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

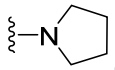
En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, -C(O)$NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, -C(O)$NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (C)



Fórmula (C)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a

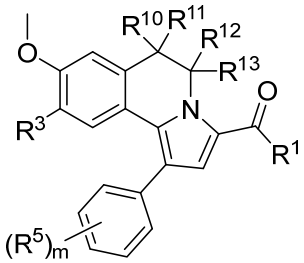
4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

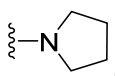
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (D)



Fórmula (D)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de –C(O)NHR^6, -SO_2-(alquilo C_1-C_3), -SO_2-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, -C(O)N$R^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_n$C(O)NR^dR^e, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

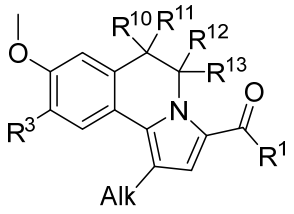
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y, los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

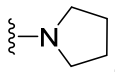
En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (E)



Fórmula (E)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi, y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

Alq es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_1-C_6;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

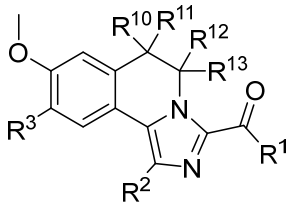
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (F)



Fórmula (F)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(i) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; alquenilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquilo C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

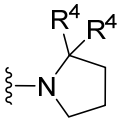
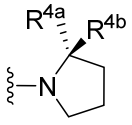
cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

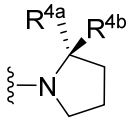
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde cada R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno. En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^{4a} es alquilo C_1-C_6 y R^{4b} se selecciona de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno. En algunas realizaciones, R^1 es



, en donde R^{4b} es alquilo C_1-C_6 y R^{4a} se selecciona de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno.

En algunas realizaciones, R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 4 nitrógenos en el anillo, y en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es tetrazol, pirazol, imidazol, oxazol o piridina, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es -$C(O)NHR^6$.

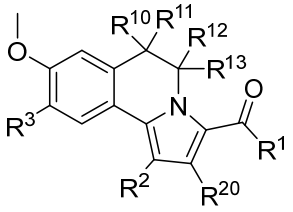
En algunas realizaciones, R^6 es $–(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$. En algunas realizaciones, cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno.

En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi. En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o tetrazol. En algunas realizaciones, R^6 es fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo

C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R^6 es ciclopropano opcionalmente sustituido con nitrilo o es ciclobuteno opcionalmente sustituido con nitrilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (I')



Fórmula (I')

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^{20} se selecciona de H, halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona de -C(O)NHR^6, -SO_2-(alquilo C_1-C_3), -SO_2-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

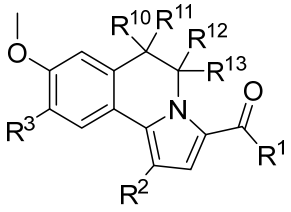
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; fenilo; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$ y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6,

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan sales, hidratos, solvatos, análogos, conjugados, isómeros, polimorfos, ésteres, profármacos, metabolitos, complejos, cocristales, intermedios, modificaciones y derivados de los compuestos, estereoisómeros y tautómeros descritos en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto, estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de modulación de la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite el compuesto divulgado en el presente documento, o un

estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición divulgada en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de modulación de la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con el compuesto divulgado en el presente documento, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición divulgada en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto divulgado en el presente documento, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno se selecciona de hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, craneofaringiomas, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, síndrome del eunuco fértil, subunidad beta anormal de la LH, subunidad beta anormal de FSH, lesiones en masa, adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico en la silla turca (mama en mujeres, pulmón y próstata en hombres), lesiones infiltrativas, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, meningitis, apoplejía hipofisaria, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (yatrogénico), síndrome de la silla turca vacía, infarto hipofisario, síndrome de Sheehan, anorexia nerviosa, hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados con la deficiencia de GnRH.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de un trastorno de fertilidad en un sujeto femenino o masculino que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición como se divulga en el presente documento. El método puede ser un método para la estimulación del desarrollo folicular, un método para la inducción de la ovulación, un método de hiperestimulación ovárica controlada, un método de estimulación ovárica controlada, un método de tecnología de reproducción asistida (TRA) (incluyendo fertilización *in vitro*), un método de tratamiento del hipogonadismo masculino o un método de tratamiento de la infertilidad masculina, incluyendo el fracaso de la espermatogénesis.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto como se divulga en el presente documento o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición divulgada en el presente

documento, para su uso en la modulación de la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en un sujeto, o para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, tal como una enfermedad o trastorno seleccionado de hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, craneofaringiomas, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, síndrome del eunuco fértil, subunidad beta anormal de la LH, subunidad beta anormal de la FSH, lesiones en masa, adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico en la silla turca (mama en mujeres, pulmón y próstata en hombres), lesiones infiltrativas, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, meningitis, apoplejía hipofisaria, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (yatrogénico), síndrome de la silla turca vacía, infarto hipofisario, síndrome de Sheehan, anorexia nerviosa, hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados con la deficiencia de GnRH, o para su uso en el tratamiento de un trastorno de fertilidad en un sujeto que lo necesite, tal como para la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la estimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida (TRA) (incluyendo la fertilización *in vitro*), tratar el hipogonadismo masculino o tratar la infertilidad masculina, incluyendo el fracaso de la espermatogénesis.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto como se divulga en el presente documento o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición divulgada en el presente documento, en la preparación de un medicamento para modular la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en un sujeto, o para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, tal como una enfermedad o trastorno seleccionado de hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, craneofaringiomas, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, síndrome del eunuco fértil, subunidad beta anormal de la LH, subunidad beta anormal de la FSH, lesiones en masa, adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico en la silla turca (mama en mujeres, pulmón y próstata en hombres), lesiones infiltrativas, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, meningitis, apoplejía hipofisaria, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (yatrogénico), síndrome de la silla turca vacía, infarto hipofisario, síndrome de Sheehan, anorexia nerviosa, hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados con la deficiencia de GnRH, o para tratar un trastorno de fertilidad en un sujeto que lo necesite, tal como para la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica

controlada, la estimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida (TRA) (incluyendo la fertilización *in vitro*), tratar el hipogonadismo masculino o tratar la infertilidad masculina, incluyendo el fracaso de la espermatogénesis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

DEFINICIONES

Los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los significados que normalmente entiende un experto ordinario en la técnica a la que pertenece la presente divulgación, a menos que se definan de otro modo.

Tal como se usan en el presente documento, las formas en singular "un", "uno/una", "el/la" y similares designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designan solamente el singular.

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa que el parámetro indicado no se limita al número exacto indicado. Tal como se usa en el presente documento, los expertos ordinarios en la técnica entenderán el término "aproximadamente" y este variará hasta cierto punto en el contexto en el que se utilice. Si existen usos del término que no quedan claros para los expertos ordinarios en la técnica dado el contexto en el que se usa, "aproximadamente" significará hasta más o menos un 10 % del término particular. Tal como se usan en el presente documento, los intervalos se han de interpretar como una abreviatura de todos y cada uno de los valores comprendidos en el intervalo, y se ha de entender que cada valor por separado se divulga expresamente en el presente documento.

Se entenderá que la expresión "que consiste esencialmente en" incluye aquellos elementos específicamente enumerados y aquellos elementos adicionales que no afectan materialmente a las características básicas y novedosas de la tecnología reivindicada. Cuando se usa "que consiste esencialmente en" para referirse a composiciones con un solo agente activo divulgadas en el presente documento, las composiciones no pueden incluir ningún agente activo adicional que no se cite de otro modo. Cuando se usa "que consiste esencialmente en" para referirse a combinaciones de agentes activos divulgadas en el presente documento, las combinaciones no pueden incluir ningún agente activo adicional que no se cite de otro modo.

Tal como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no provoca irritación significativa al paciente al que se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto divulgado en el presente documento con un ácido o una base. Normalmente, pero no necesariamente, a menos que se indique otra cosa, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas por el término "sales farmacéuticamente aceptables" se

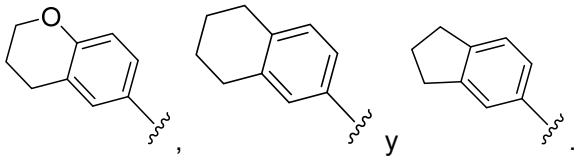
refieren a sales atóxicas de los compuestos de la presente invención. Las sales de los compuestos de la presente divulgación pueden comprender sales de adición de ácidos**.** Las sales representativas incluyen sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, maleato monopotásico, mucato, napsilato, nitrato, *N*-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta divulgación y debe considerarse que forman un aspecto adicional de la presente tecnología.

Cuando los compuestos divulgados en el presente documento tienen uno o más centros quirales, pueden existir, proporcionarse o formularse como, o pueden usarse como, un racemato o como enantiómeros individuales. Cabe señalar que todos estos estereoisómeros y mezclas de estos se incluyen en el alcance de la presente divulgación. Por lo tanto, la ilustración de un centro quiral sin una designación de *R* o *S* significa que el alcance de la divulgación incluye el isómero *R*, el isómero *S*, mezclas racémicas de los isómeros y mezclas en las que un isómero está presente en mayor abundancia que otro.

Cuando los procesos para la preparación de compuestos divulgados en el presente documento dan lugar a mezclas de estereoisómeros, dichos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía quiral preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante síntesis estereoselectiva o mediante resolución. Los compuestos se pueden resolver en los enantiómeros que los componen mediante técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoisoméricos mediante la formación de sales con un ácido con actividad óptica, tal como el ácido (-)-di-*p*-toluoil-d-tartárico y/o ácido (+)-di-*p*-toluoil-l-tartárico, seguida de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoisoméricos seguida de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral.

Tal como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a un anillo carbocíclico (solo con carbono) que está totalmente aromatizado. Un grupo "arilo" puede estar formado por dos o más anillos condensados (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes). Cuando un grupo arilo es un sistema de anillos condensados, entonces el anillo que está

conectado al resto de la molécula está totalmente aromatizado. El otro anillo o anillos en el sistema de anillos condensados pueden estar totalmente aromatizados o no. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, los radicales de benceno, naftaleno y azuleno. Los ejemplos adicionales no limitantes incluyen:



Tal como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a un anillo que está totalmente aromatizado y contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre en el anillo. En algunos ejemplos, un anillo heteroarilo puede comprender un grupo oxo unido directamente a un carbono anular, formando el grupo oxo parte del sistema aromatizado. Un grupo "heteroarilo" puede estar formado por dos o más anillos condensados (anillos que comparten dos átomos de carbono adyacentes). Cuando un grupo heteroarilo es un sistema de anillos condensados, entonces el anillo que está conectado al resto de la molécula está totalmente aromatizado. El otro anillo o anillos en el sistema de anillos condensados pueden estar totalmente aromatizados o no. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, sin limitación, furano, tiofeno, ftalazinona, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tiadiazol, piridina, 2-piridonilo, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina. Tal como se describe en el presente documento, en algunos ejemplos, el grupo heteroarilo puede estar sustituido. En otras palabras, el grupo heteroarilo puede comprender uno o más sustituyentes en el anillo heteroaromático. Cuando un grupo heteroarilo está sustituido, cualquier átomo o átomos de hidrógeno se pueden reemplazar con el sustituyente o sustituyentes a condición de que se satisfagan las valencias. En algunos casos, el grupo heteroarilo puede estar sustituido en el heteroátomo, p. ej., un grupo heteroarilo que contiene N puede ser un grupo heteroarilo sustituido en el N (tal como un grupo 2-piridonilo sustituido en el N).

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada totalmente saturado (sin enlaces dobles ni triples). Un grupo alquilo de los compuestos divulgados en el presente documento puede comprender de 1 a 20 átomos de carbono. Un grupo alquilo en el presente documento puede tener de 1 a 4 átomos de carbono, de 1 a 5 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 9 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 11 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 13 átomos de carbono, de 1 a 14 átomos de carbono o de 1 a 15 átomos de carbono. Tal como se usa en el presente documento, un alquilo C_1-C_6 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono, un alquilo C_1-C_4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y un alquilo C_1-C_4 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, etc. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, amilo, *t*-amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo.

Tal como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado totalmente saturado (sin dobles enlaces). Los grupos cicloalquilo de los compuestos divulgados en el presente documento pueden variar de C_3 a C_5, de C_3 a C_6, de C_3 a C_7 o de C_3 a C_8. Tal como se usa en el presente documento, un cicloalquilo C_3-C_5 representa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 5 átomos de carbono y un cicloalquilo C_3-C_6 representa un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo que tiene en el sistema de anillos uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo también puede contener uno o más dobles enlaces a condición de que el anillo no esté totalmente aromatizado. Un anillo "heterocicloalquilo", como se define en el presente documento, puede ser un anillo estable de 3 a 18 miembros (que incluye un anillo de 3 a 5 miembros o de 3 a 6 miembros) que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre.

Tal como se usa en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido al resto molecular progenitor a través de un grupo oxi, -O-. Tal como se usa en el presente documento, un alcoxi C_1-C_6 representa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un alcoxi C_1-C_3 representa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, *tert*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, etc.

Tal como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno (p. ej., F, Cl, Br o I). Tal como se usa en el presente documento, "haloalquilo C_1-C_6" representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más de sus hidrógenos se han reemplazado por un átomo de halógeno.

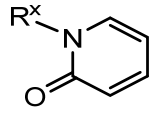
Tal como se usa en el presente documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se han reemplazado por un átomo de halógeno (p. ej., F, Cl, Br o I). Tal como se usa en el presente documento, "haloalcoxi C_1-C_3" representa un grupo haloalcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "seleccionado independientemente" indica que cada uno de un grupo designado se selecciona independientemente de una lista posterior de especies.

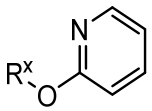
Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, cuando un grupo se describe como opcionalmente sustituido, uno o más átomos de hidrógeno en el grupo se pueden reemplazar cada uno independientemente por un sustituyente, a condición de que se satisfagan las valencias.

Se ha de entender que, en cualquier compuesto de los compuestos divulgados en el presente documento que tienen uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente *R* o *S*. Además, se ha de entender que, en cualquier compuesto de los compuestos divulgados en el presente documento que tienen uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que pueden definirse como *E* o *Z*, cada doble enlace puede ser independientemente *E* o *Z*.

Se ha de entender que la divulgación de un compuesto en el presente documento incluye inherentemente la divulgación de un tautómero de este, si corresponde. Por ejemplo, la divulgación de:


(en donde R^x es H)

también incluye la divulgación de:



y viceversa, incluso si solo se divulga una de las dos estructuras.

A lo largo de la presente divulgación, cuando se ilustra o se nombra un compuesto, se ha de entender que la divulgación también contempla y abarca análogos isotópicamente enriquecidos del compuesto. Por ejemplo, un compuesto puede tener un deuterio incorporado en lugar de un hidrógeno, o un carbono-13 en lugar de carbono con distribución isotópica natural. El enriquecimiento isotópico puede ser en una ubicación del compuesto, es decir, solamente se reemplaza un hidrógeno por un deuterio, o en más de una ubicación, es decir, se reemplazan dos o más o todos o una pluralidad inferior a todos los hidrógenos por deuterio. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se reemplazan de 1 a 10 hidrógenos por deuterio. La presente divulgación también abarca compuestos en los que todos los átomos similares se reemplazan por un isótopo menos común, por ejemplo, un compuesto perdeutero en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio. Los compuestos isotópicamente enriquecidos pueden ser útiles, por ejemplo, cuando se obtienen espectros de RMN o cuando

se hace uso de un efecto isotópico para gestionar la cinética de la reacción que está experimentando el compuesto.

A lo largo de la presente divulgación, cuando se ilustra o se nombra un compuesto, se ha de entender que la divulgación contempla y abarca sales, hidratos, solvatos, análogos, conjugados, isómeros, polimorfos, ésteres, profármacos, metabolitos, complejos, cocristales, intermedios, modificaciones y derivados del mismo.

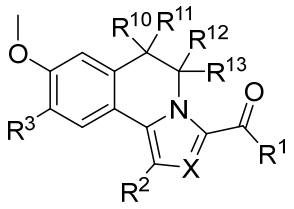
El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos divulgados en el presente documento con otro excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Formular un compuesto en una composición farmacéutica puede facilitar la administración del compuesto a un organismo, p. ej., el sujeto que se ha de tratar. Los componentes específicos de una composición farmacéutica pueden depender y variar con la vía de administración prevista.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" se refieren a un vertebrado, tal como, entre otros, un mamífero (incluido un ser humano), un ave, un pez o un reptil, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. "Sujeto" y "paciente" pueden usarse indistintamente. Los mamíferos incluyen, entre otros, seres humanos, ratones, roedores, ratas, simios, animales de granja, perros, gatos, animales deportivos y mascotas. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias/de cría de animales. Sin limitación, el siguiente análisis se escribe con referencia a pacientes humanos adultos.

Tal como se usan en el presente documento, los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se usan indistintamente y se refieren a una cantidad que proporciona el efecto farmacológico específico deseado en un paciente que necesita tratamiento. Se enfatiza que una cantidad terapéuticamente eficaz no siempre será eficaz en el tratamiento de las afecciones descritas en el presente documento en un paciente dado, aunque los expertos en la técnica consideren que dicha cantidad es una cantidad terapéuticamente eficaz. En el presente documento se proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de ejemplo con referencia a pacientes humanos adultos. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de las características del paciente que se está tratando, la afección que se está tratando y la gravedad de la afección, por ejemplo.

COMPUESTOS

En un aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (A)



Fórmula (A)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(ii) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; alquenilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquilo C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

X es CR^{20} o N;

R^{20} se selecciona de H, halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros

y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

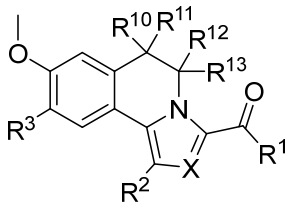
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (A)



Fórmula (A)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(ii) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; alquenilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquilo C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

X es CR^{20} o N;

R^{20} se selecciona de H, halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

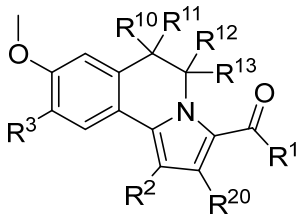
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En algunas realizaciones, X es CR^{20}. En algunas realizaciones, X es N.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (I')



Fórmula (I')

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquil C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^{20} se selecciona de H, halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado

de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

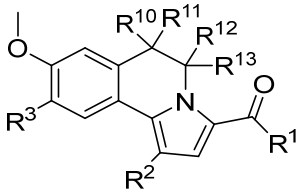
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el

anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; fenilo; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$ y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi,

nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

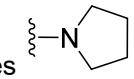
En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

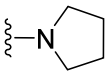
En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno.

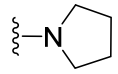
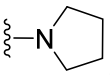
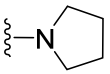
En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el

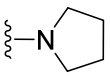
anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente

de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno. En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 2 a 4 grupos R^4, en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros y cada grupo R^4 restante, si está presente, se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en

donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 2 a 4 grupos R^4, en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros y cada grupo R^4 restante, si está presente, se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 6 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona

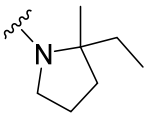
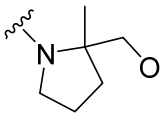
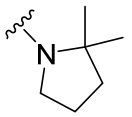
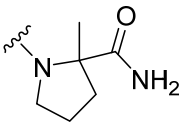
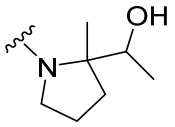
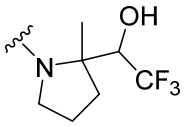
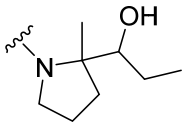
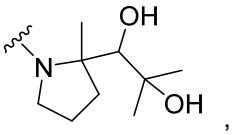
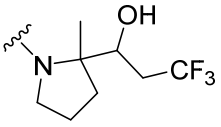
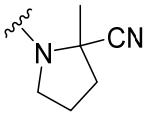
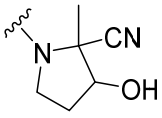
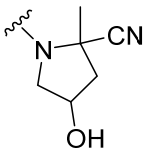
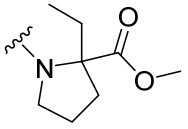
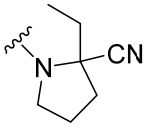
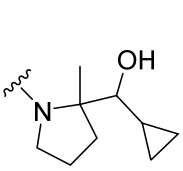
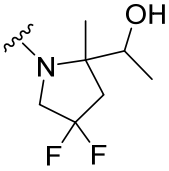
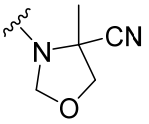
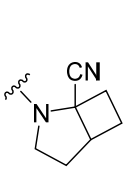
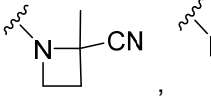
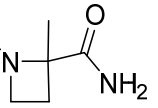
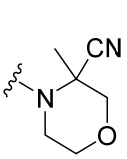
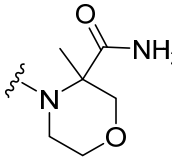
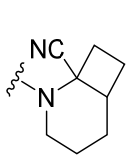
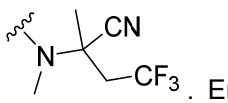
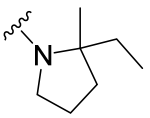
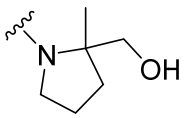
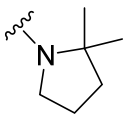
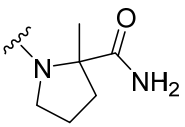
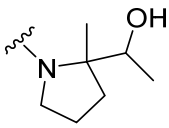
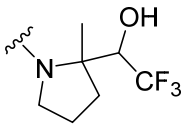
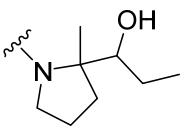
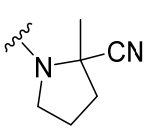
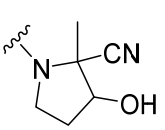
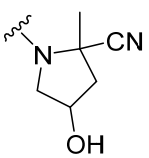
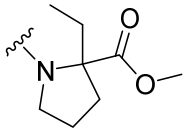
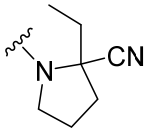
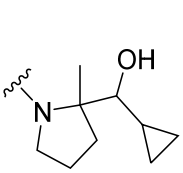
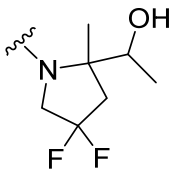
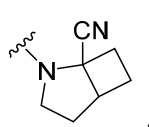
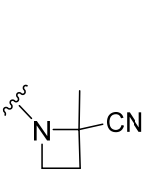
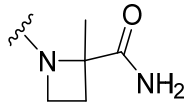
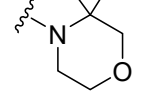
independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno.

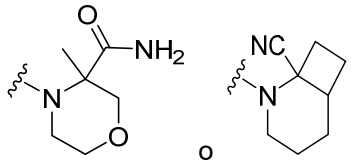
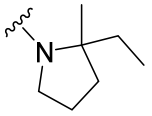
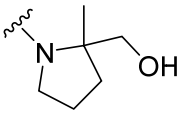
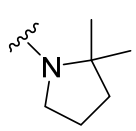
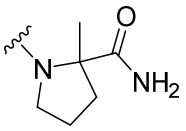
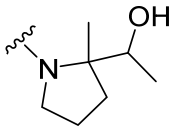
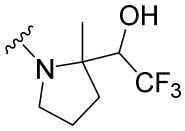
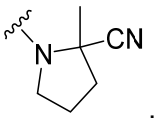
En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 7 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes (por ejemplo, 1 a 6 o 1 a 5 sustituyentes) seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno;

opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^1 es $-NR^fR^g$, en donde R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo.

En algunas realizaciones, R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , ,  ,  ,  ,  . En algunas realizaciones, R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , .


o . En algunas realizaciones, R^1 es  ,  ,  ,  ,  ,  o  .

En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es alquenilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es  .

En algunas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^2 es haloalquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^2 es hidroxialquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, R^2 es hidroxialquilo C_1-C_4. En algunas realizaciones, R^2 es hidroxialquilo C_1-C_3.

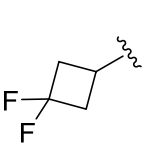
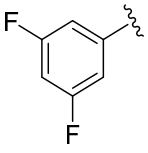
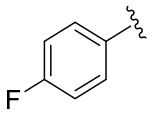
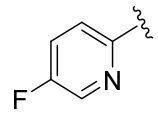
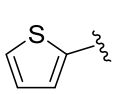
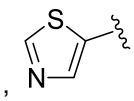
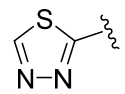
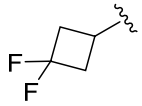
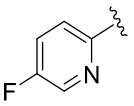
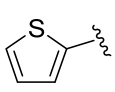
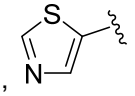
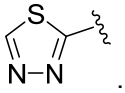
En algunas realizaciones, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, -$C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3.

En algunas realizaciones, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es 4-fluorofenilo.

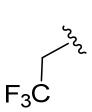
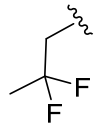
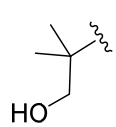
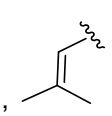
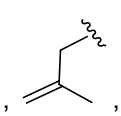
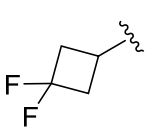
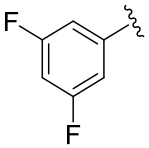
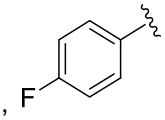
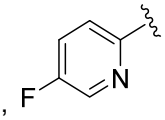
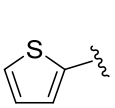
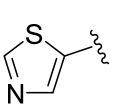
En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, -$C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es cicloalquilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3.

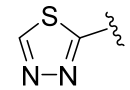
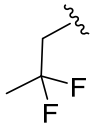
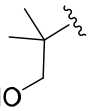
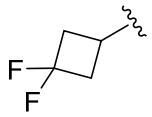
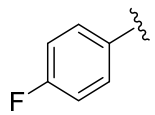
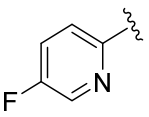
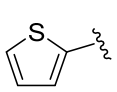
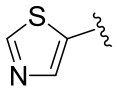
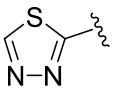
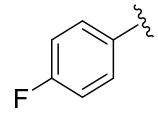
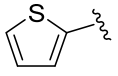
En algunas realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, -$C(O)NR^{5a}R^{5b}$,

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3.

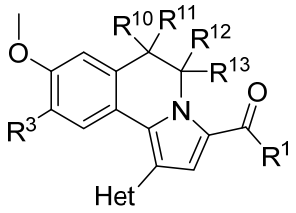
En algunas realizaciones, R^2 es  ,  ,  ,  ,  ,  o  . En algunas realizaciones, R^2 es  ,  ,  ,  o  .

En algunas realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^2 es 2-tiofeno.

En algunas realizaciones, R^2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

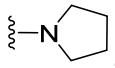
, o  . En algunas realizaciones, R^2 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  . En algunas realizaciones, R^2 es  ,  o  .

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (B)



Fórmula (B)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

Het es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -$C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

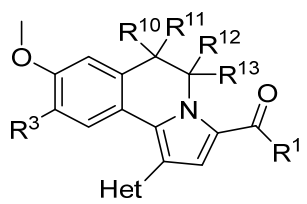
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros;

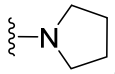
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (II')



Fórmula (II')

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

Het es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

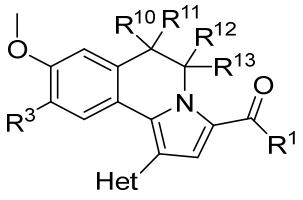
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene

opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros;

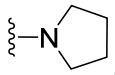
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (II)



Fórmula (II)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno;

Het es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$ y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

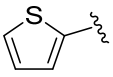
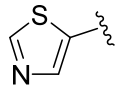
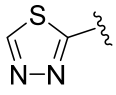
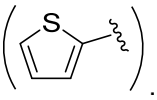
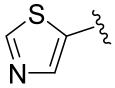
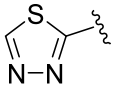
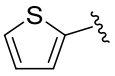
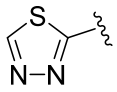
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

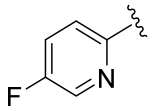
cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

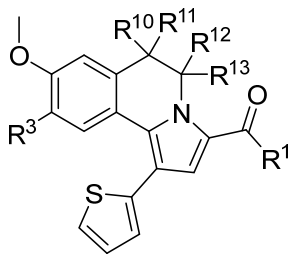
En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, -C(O)$NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3.

En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 5 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3. En algunas realizaciones, Het es  ,  o  . En algunas realizaciones, Het es 2-tiofeno  . En algunas realizaciones, Het es  . En algunas realizaciones, Het es  . En algunas realizaciones, Het es  o  .

En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, -C(O)$NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3.

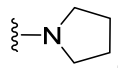
En algunas realizaciones, Het es un anillo de heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R^5 seleccionados independientemente de halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3. En algunas realizaciones, Het es  .

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (C)



Fórmula (C)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

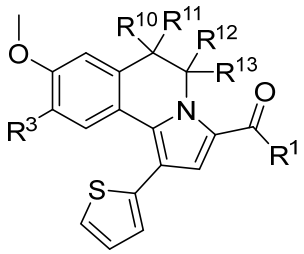
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo

saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

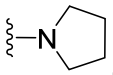
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (IIa')



Fórmula (IIa')

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

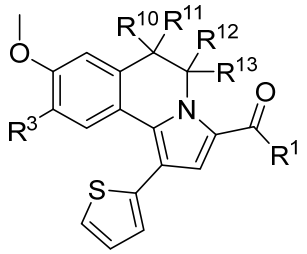
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

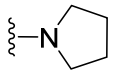
En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (IIa)



Fórmula (IIa)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno;

R^3 se selecciona de –C(O)NHR^6 y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

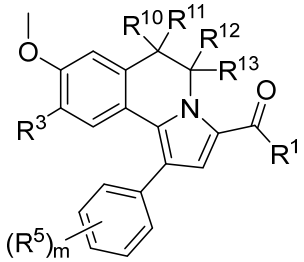
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de

carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

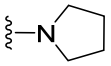
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (D)



Fórmula (D)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $-C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

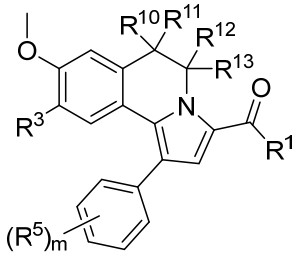
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y, los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

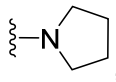
En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula (III')



Fórmula (III')

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

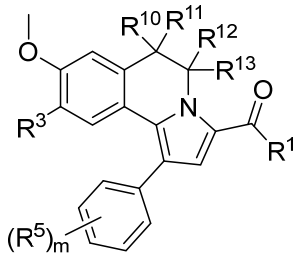
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo

saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y, los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

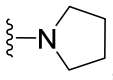
En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (III)



Fórmula (III)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$ y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3;

m es 0, 1 o 2;

cada R^5 se selecciona independientemente de halógeno;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

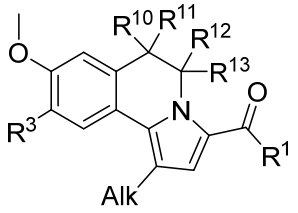
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

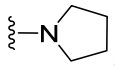
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (E)



Fórmula (E)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi, y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

Alq es alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_1-C_6;

R^6 se selecciona de:

(i) $-(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente

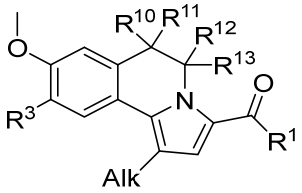
sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

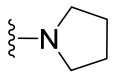
En algunas realizaciones, Alq es alquenilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, Alq es alquenilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, Alq es  .

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de fórmula (IV')



Fórmula (IV')

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi, y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de $–C(O)NHR^6$, $-SO_2$-(alquilo C_1-C_3), $-SO_2$-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$;

Alq es alquilo C_1-C_6;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

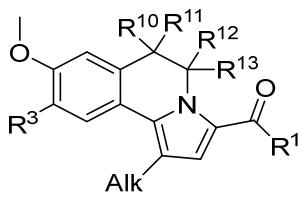
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

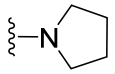
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (IV)



Fórmula (IV)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno;

R^3 se selecciona de –C(O)NHR^6 y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3;

Alq es alquilo C_1-C_6;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

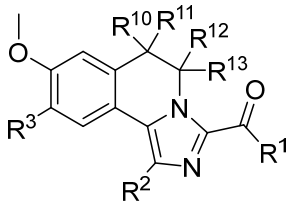
(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, y en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (F)



Fórmula (F)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(i) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; alquenilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquilo C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

R^3 se selecciona de -C(O)NHR^6, -SO_2-(alquilo C_1-C_3), -SO_2-(cicloalquilo C_3-C_6), fenilo, anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -C(O)NH_2;

R^6 se selecciona de:

(i) -$(CR^7R^8)_n$C(O)NR^dR^e, en donde

n es 1 o 2;

cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3, o R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de R^d y R^e se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

(ii) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi; y

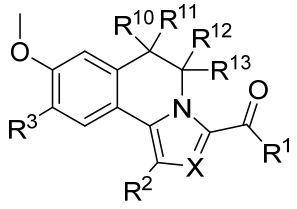
(iii) fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente; y

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos

forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

En otro aspecto, se divulga en el presente documento un compuesto de Fórmula (A)



Fórmula (A)

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es $-NR^fR^g$, en donde

(i) R^f y R^g junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 heteroátomo en el anillo adicional seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno, y sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, $-NR^{4a}R^{4b}$, $-SR^{4a}$, $-S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 13 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3; o

(ii) R^f es alquilo C_1-C_6; y R^g es alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 4 grupos R^{4c}, en donde cada grupo R^{4c} se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi y nitrilo;

R^2 se selecciona de alquilo C_1-C_6; alquenilo C_1-C_6; haloalquilo C_1-C_6; hidroxialquilo C_1-C_6; -(alquilo C_1-C_3)-SO_2CH_3; -(alquil C_1-C_6)-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 13 halógenos; -(alquil C_1-C_6)-$NR^{5a}R^{5b}$; fenilo; cicloalquilo C_4-C_6; y un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el fenilo, cicloalquilo C_4-C_6 y el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 grupos R^5, en donde cada grupo R^5 se selecciona independientemente de halógeno, nitrilo, $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3; y cada R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3;

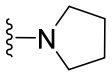
X es CR^{20} o N;

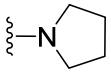
R^{20} se selecciona de H, halógeno, nitrilo, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; y

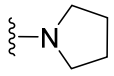
R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros contiene de 1 a 4 nitrógenos en el anillo, y en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y -C(O)NH_2;

cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o dos cualesquiera de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6; o R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6;

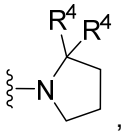
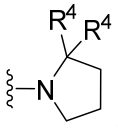
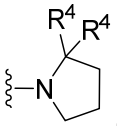
en donde de 0 a 10 átomos de hidrógeno unidos a uno o más átomos de carbono se reemplazan con uno o más átomos de deuterio.

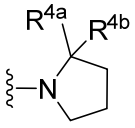
Como se ha indicado anteriormente, para cada una de las Fórmulas (A), (B), (C), (D), (E) y (F), R^1 se representa o se puede representar como  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, -$NR^{4a}R^{4b}$, -SR^{4a}, -$S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi, y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

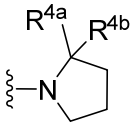
Como se ha indicado anteriormente, para cada una de las Fórmulas (I'), (II'), (IIa'), (III') y (IV'), R^1 se representa o se puede representar como  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 4 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, -$NR^{4a}R^{4b}$, -SR^{4a}, -$S(O)_2R^{4a}$ y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_6, hidroxi, y halógeno; opcionalmente en donde 2 grupos R^4, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo de 4 a 6 miembros; y cada R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3.

Como se ha indicado anteriormente, para cada una de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III) y (IV), R^1 se representa o se puede representar como  , en donde R^1 está sustituido con 1 a 3 grupos R^4, en donde cada grupo R^4 se selecciona independientemente de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno.

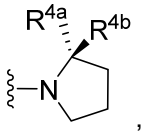
En algunas realizaciones, R^1 puede ser un anillo de pirrolidinilo (como se ha mostrado anteriormente) que puede estar sustituido con dos grupos R^4. A modo de ejemplo, el anillo de pirrolidinilo puede estar sustituido con al menos dos grupos R^4 en un átomo adyacente al átomo de nitrógeno. Por ejemplo, el grupo pirrolidinilo puede comprender dos grupos R^4 en un patrón de sustitución geminal (por ejemplo, cada grupo R^4 puede estar unido al mismo átomo en el anillo de pirrolidinilo).

Como tal, en algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas (A), (B), (C), (D), (E) y (F), R^1 se puede representar como  , en el que dos grupos R^4 están unidos a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas (I'), (II'), (IIa'), (III') y (IV'), R^1 se puede representar como  , en el que dos grupos R^4 están unidos a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno. En algunas realizaciones de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III) y (IV), R^1 se puede representar como  , en el que dos grupos R^4 están unidos a un átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno. Al menos uno de los grupos R^4 pueden ser alquilo C_1-C_6. Al menos uno de los grupos R^4 se pueden seleccionar de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno.

A modo de ejemplo solamente, R^1 se puede representar como  , en donde R^{4a} es alquilo C_1-C_6 (tal como metilo); y R^{4b} se selecciona de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno. Los ejemplos representativos de los grupos R^{4b} adecuados incluyen, pero sin limitación, nitrilo, metilo, etilo, CH_2OH, $CH(OH)CH_3$ y $CH(OH)CF_3$.

A modo de ejemplo solamente, R^1 se puede representar como  , en donde R^{4b} es alquilo C_1-C_6 (tal como metilo); y R^{4a} se selecciona de nitrilo y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi y halógeno. Los

ejemplos representativos de los grupos R^{4a} adecuados incluyen, pero sin limitación, nitrilo, metilo, etilo, CH_2OH, $CH(OH)CH_3$ y $CH(OH)CF_3$.

En algunas realizaciones, R^1 se puede representar como  , en donde R^{4a} y R^{4b} son como se han definido anteriormente.

En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F), (I'), (II'), (IIa'), (III'), (IV'), (I), (II), (IIa), (III) y (IV), R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es tetrazol, pirazol, imidazol, oxazol o piridina, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$.

En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III) y (IV), R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^3 es pirazol, imidazol, oxazol, piridonilo (por ejemplo, 2-piridonilo) o piridina, en donde R^3 puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3. Cuando el anillo de heteroarilo comprende un átomo de nitrógeno en el anillo, el sustituyente puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno. A modo de ejemplo solamente, R^3 puede ser un grupo N-(alquil C_1-C_3)piridonilo.

En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (A), (B), (C), (D), (E), (F), (I'), (II'), (IIa'), (III'), (IV'), (I), (II), (IIa), (III) y (IV), R^3 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 nitrógenos, en donde el anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y $-C(O)NH_2$. En algunas realizaciones, R^3 es un tetrazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3, por ejemplo, un anillo de tetrazolilo sustituido con metilo.

Como se ha indicado anteriormente, en algunas realizaciones de las Fórmulas (A), (B), (C), (D), (E) y (F), R^3 es $-C(O)NHR^6$. En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las

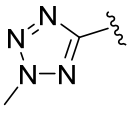
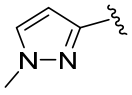
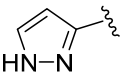
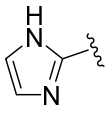
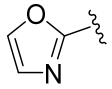
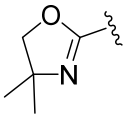
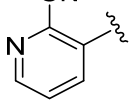
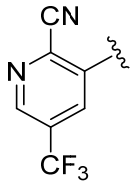
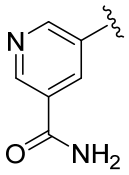
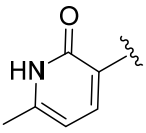
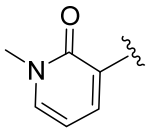
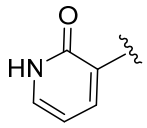
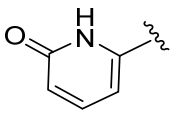
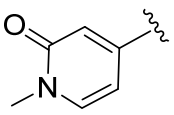
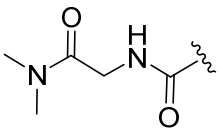
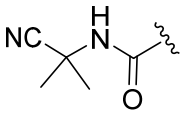
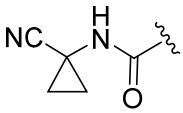
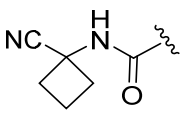
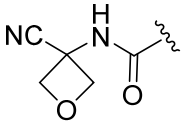
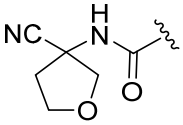
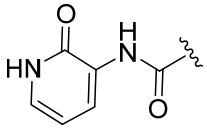
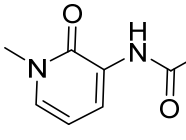
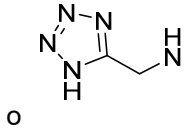
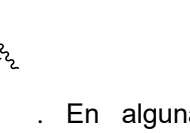
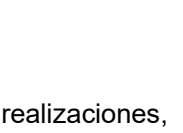
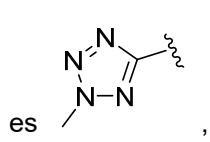
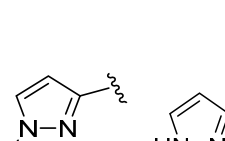
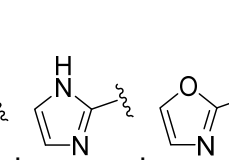
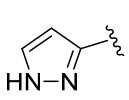
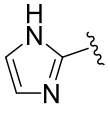
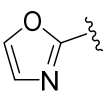
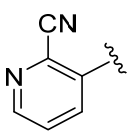
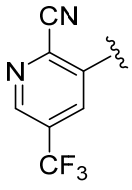
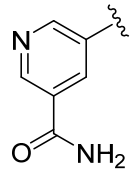
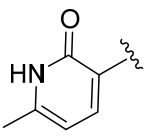
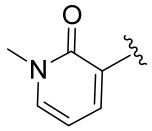
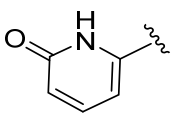
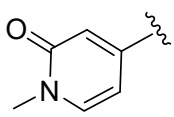
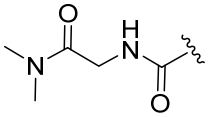
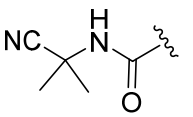
Fórmulas (I'), (II'), (IIa'), (III') y (IV'), R^3 es -C(O)NHR^6. En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III) y (IV), R^3 es -C(O)NHR^6.

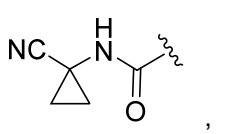
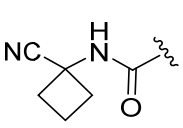
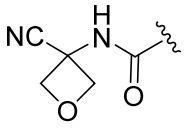
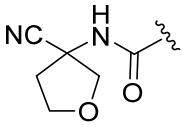
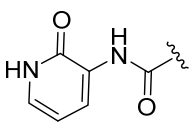
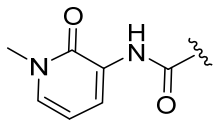
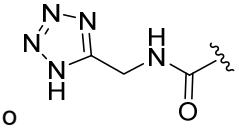
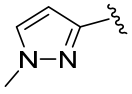
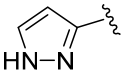
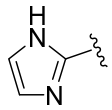
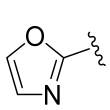
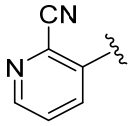
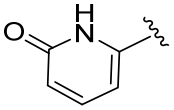
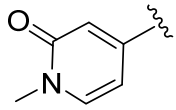
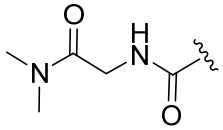
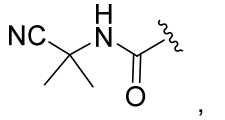
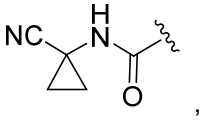
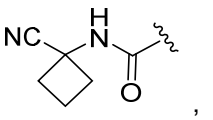
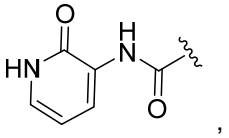
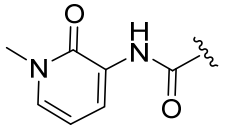
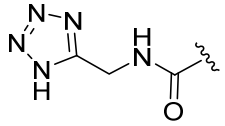
En algunas realizaciones, R^6 es $–(CR^7R^8)_nC(O)NR^dR^e$.

En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2.

En algunas realizaciones, cada uno de R^7 y R^8 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^7 y R^8 junto con el carbono al que están unidos forman un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo en el anillo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno.

En algunas realizaciones, R^d y R^e son ambos alquilo C_1-C_3. En algunas realizaciones, R^d y R^e son los dos metilo.

En algunas realizaciones, R^3 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o . En algunas realizaciones, R^3 es ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

o

. En algunas realizaciones, R^3 es

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

.

En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi. En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi. En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno y nitrógeno, en donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 e hidroxi. En algunas realizaciones, R^6 es pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridinilo o 2-piridonilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_3 y haloalquilo C_1-C_3. Cuando el anillo de heteroarilo comprende un átomo de nitrógeno en el anillo, el sustituyente puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno.

En algunas realizaciones, R^6 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con nitrilo o tetrazol. A modo de ejemplo solamente, R^6 puede ser un alquilo C_1-C_3 (tal como un alquilo C_3) opcionalmente sustituido con nitrilo o tetrazol.

En algunas realizaciones, R^6 es fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo, alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente y alcoxi C_1-C_3 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R^6 es fenilo, un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o parcialmente insaturado contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo de heteroarilo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en donde el fenilo, el anillo saturado o parcialmente insaturado y el anillo de heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R^6 es fenilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo saturado o parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. En algunas realizaciones, R^6 es ciclopropano opcionalmente sustituido con nitrilo o es ciclobutano opcionalmente sustituido con nitrilo. En algunas realizaciones, R^6 es un anillo de heteroarilo de 5 a 6 miembros, en donde el anillo contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, y el anillo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. Los ejemplos

representativos incluyen, pero sin limitación, piridonilo (por ejemplo, 2-piridonilo) que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxi, nitrilo y alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. En algunos ejemplos, R^6 puede ser 2-piridonilo opcionalmente sustituido con un alquilo C_1-C_3 (por ejemplo, metilo), además opcionalmente en donde el 2-piridonilo está sustituido en el átomo de nitrógeno con un alquilo C_1-C_3 (por ejemplo, metilo)

En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (A), (B), (C), (D), (E) y (F), cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, dos de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (I'), (II'), (IIa'), (III') y (IV'), cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, dos de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de ciclopropilo, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones de una cualquiera o más de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III) y (IV), cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones, cada uno de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13} es hidrógeno. En algunas realizaciones, dos de R^{10}, R^{11}, R^{12} y R^{13}, junto con el átomo o átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo de 3 a 6 miembros, y los dos restantes se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6.

En algunas realizaciones de Fórmula (I'), R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6. En algunas realizaciones de Fórmula (I'), R^{11} y R^{12} juntos forman un doble enlace, y R^{10} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo C_1-C_6 y haloalquilo C_1-C_6.

Los compuestos divulgados en el presente documento se sintetizaron y se pueden sintetizar usando los procedimientos de síntesis generales expuestos en los siguientes esquemas de reacción. La realización de cada paso individual ilustrado está comprendida en las competencias de un experto ordinario guiado por la presente divulgación, que también sabe cómo modificar los procedimientos de síntesis de los siguientes esquemas para sintetizar el alcance completo de los compuestos divulgados en el presente documento. El procedimiento de síntesis para compuestos individuales se proporciona en la sección de Ejemplos, más adelante.

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

TABLA 1

N.º de comp.	**Nombre**
4-1	[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona
4-2	(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
4-3	(*R*)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
6-1	(3*S*)-4-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-metil-morfolin-3-carbonitrilo
6-2	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
6-3	(*R*)-1-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
6-4	(*R*)-1-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
6-5	(*R*)-1-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
6-6	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo

6-7	(*R*)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
6-8	(*R*)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
7-1	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-oxazol-2-il-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
7-2	4-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-6-metil-1*H*-piridin-2-ona
7-3	(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-oxazol-2-il-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
7-4	3-[3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]piridin-2-carbonitrilo
7-5	3-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]piridin-2-carbonitrilo
7-6	[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona
7-7	(2*R*)-1-[9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
7-8	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
7-9	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
7-10	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
7-11	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
7-12	[(5*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona
7-13	[(5*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona

7-14	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
7-15	(*R*)-3-(3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)-5-(trifluorometil)picolinonitrilo
7-16	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
7-17	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*S*)-2-metil-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
7-18	(*R*)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
7-19	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
7-20	(*R*)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
7-21	(*R*)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
7-22	((*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
7-23	5-((*R*)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)nicotinamida
7-24	3-((*R*)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo
7-25	((*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
7-26	((1a*R*,9b*R*)-8-metoxi-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
7-27	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona

7-28	[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona
8-1	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
8-2	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1*H*-pirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
8-3	(2*R*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
8-4	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
8-5	4-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-1-metil-piridin-2-ona
8-6	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1*H*-pirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
8-7	6-[8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-1*H*-piridin-2-ona
8-8	4-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-1-metil-piridin-2-ona
8-9	3-[3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]piridin-2-carbonitrilo
8-10	[(5*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona
8-11	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
8-12	(*R*)-1-((*S**)-8-metoxi-6-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
8-13	((*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
8-14	((*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-il)((*S*)-8-metoxi-5-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)metanona

8-15	((1a*R*,9b*R*)-8-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*R*)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
8-16	(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
9-1	[(2*R*)-2-[(1*R*) -1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
9-2	(2*R*)-1-[9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
10-1	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-2	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-3	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-4	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-5	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-6	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-7	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-8	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-9	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-10	*N*-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-11	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida

10-12	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-13	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-14	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-15	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-16	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-17	*N*-(1-cianociclobutil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-18	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-19	*N*-(1-cianociclopropil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-20	*N*-(1-cianociclopropil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-21	8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-22	*N*-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-23	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida

10-24	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-25	*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-26	*N*-(3-cianooxetan-3-il)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-27	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-28	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*R**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-29	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*S**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-30	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-31	*N*-(1-cianociclopropil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-32	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-33	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-34	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-35	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
10-36	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-37	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-38	N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida

10-39	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-40	(*S**)-N-(1-cianociclobutil)-3-((*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-41	(*S**)-3-((*R*)-2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-42	(*R*)-N-(1-cianociclobutil)-3-((R)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-43	(*R*)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-44	(*S*)-N-(1-cianociclobutil)-3-((*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-45	(4*S*)-N-(1-cianociclobutil)-7-metoxi-4-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(tiofen-2-il)-3a,5-dihidro-4H-ciclopenta[a]naftalen-8-carboxamida
10-46	(*S*)-3-((*R*)-2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-47	(*R*)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
10-48	(1a*R*,9b*R*)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-7-carboxamida
11-1	*N*-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-[(2*S*)-2-etil-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
13-1	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
13-2	[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona

13-3	[(2*R*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
13-4	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona
13-5	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona
13-6	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona
13-7	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona
13-8	[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona
13-9	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona
13-10	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-[(1*S**)-1-hidroxipropil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona
13-11	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona
13-12	(*R**)-2-(*R**)-ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metilpirrolidin-1-il)(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)metanona
18-1	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-N-(2-cianopropan-2-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
18-2	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
18-3	3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
18-4	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
18-5	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida

18-6	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*R**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
18-7	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*S**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
20-1	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R* *o* *S*)-4,4-difluoro-2-metil-2-[(1*R* *o* *S*)-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona
24-1	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
24-2	*N*-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida
25-1	(2*R**-2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carbonitrilo
26-1	*rel*-(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
26-2	*rel*-(2*R*,3*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
32-1	(1*S**,6*R**)-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carbonitrilo
32-2	(1S,5S)-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-5-metil-2-azabiciclo[3.2.0]heptano-1-carbonitrilo
33-1	(2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo
34-1	(2*R*,4*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo

En otro aspecto, en el presente documento se proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o un estereoisómero, tautómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

TABLA 2

Ejemplo	Nombre
1	(2R,4S)-4-hidroxi-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
2	(R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
3	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
4	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
5	(S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida
6	(2R,4S)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
7	(R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
8	(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
9	(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
10	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
11	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
12	(R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxamida

13	(R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
14	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
15	((S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-2-metilpropil)-2-metilpirrolidin-1-il)(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)metanona
16	(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
17	(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
18	(R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
19	(R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
20	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
21	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il) ((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
22	(R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-isobutil-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
23	(R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-isobutil-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
24	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
25	(R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida

26	(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
27	(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
28	(R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
29	(1-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
30	{(S)-2-[(S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil]-2-metil-1-pirrolidinil}{11-metoxi-12-(2-metil-2H-tetraazol-5-il)-3-(2-tienil)-6-azatriciclo[7.4.0.0^{2,6}]trideca-1(13),2,4,9,11-pentaen-5-il}metanona
31	(R)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
32	(R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
33	(S)-3-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidin-4-carbonitrilo
34	(S)-3-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidin-4-carbonitrilo
35	(R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
36	(R)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
37	(R)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
38	(S)-3-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidin-4-carbonitrilo
39	(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
40	(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo

41	(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
42	(R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo
43	(R)-3-(3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo
44	(R)-3-(3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo
45	(R)-1-(9-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
46	(R)-8-metoxi-5-metil-3-((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida
47	3-((R)-3-((2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo
48	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
49	(2R,4S)-4-hidroxi-1-(1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
50	(S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida
51	(S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida
52	(S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida
53	(S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida
54	((R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo

55	(1-(terc-butil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
56	(R)-1-(1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
57	(R)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
58	(1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
59	(1-(terc-butil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona
60	(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona
61	(2R,4S)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo
62	(R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilalil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo

ACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos divulgados en el presente documento tienen actividad como moduladores del FSHR. Esta actividad se puede evaluar mediante cualquier ensayo de interacción de FSHR adecuado, tal como un ensayo de acumulación de AMPc como se ilustra en los ejemplos, y los otros ensayos que se esbozan a continuación y se ilustran en los ejemplos. Los compuestos divulgados en el presente documento pueden mostrar valores de CE_{50} inferiores a 1000 nM, inferiores o iguales a 500 nM, inferiores o iguales a 100 nm, inferiores o iguales a 10 nM o inferiores o iguales a 1 nM, en donde la CE_{50} es la concentración eficaz de un compuesto a la que se observa el 50 % de la respuesta máxima que se obtendría con FSH.

Los receptores de hormonas glicoproteicas, FSHR, TSHR y LHR/LHCGR activan predominantemente la clase Gαs de proteínas G intracelulares, dando como resultado la acumulación de AMPc. El ensayo de Fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) ilustrado en los ejemplos se basa en la competencia entre el AMPc nativo producido por las

células y el AMPc marcado con el colorante d2 (aceptor de color rojo) para unirse a un anticuerpo marcado con criptato (donador de Europio). La señal de transferencia de energía específica es inversamente proporcional a la concentración de AMPc en el patrón o muestra. Véase, por ejemplo, Nataraja, S.G., *et al*., *Frontiers in Endocrinology.* 2015, 6:142.

Otro ensayo usa la estirpe celular de granulosa esteroidogénica de rata inmortalizada, GFSHR-17, que expresa de manera estable el receptor de FSH y responde a la estimulación de FSH con FSH humana. Véase, por ejemplo, Keren-Tal, I., *et al*., *Molecular and Cellular Endocrinology*, 1993, 95:Rl-Rl0. Esta estirpe celular modificada carece de la aromatasa que se encuentra en las células de la granulosa primaria, necesaria para la conversión de precursores de andrógenos en estrógenos. Sin embargo, muestra una respuesta de progesterona sólida que puede servir como sustituto para verificar la actividad de los agonistas del FSHR. Se puede usar en un ensayo celular para evaluar la capacidad de los compuestos para activar el FSHR en células GFSHR-17 midiendo la progesterona liberada en el sobrenadante, tal como mediante el uso de un kit de HTRF de progesterona de Cisbio. Se ha establecido una lectura ratiométrica de HTRF para evaluar la actividad agonista de los compuestos y se describe en los ejemplos siguientes.

La actividad de los compuestos divulgados en el presente documento como agonistas del FSHR se puede investigar usando una modificación del bioensayo clásico de la FSH (Steelman-Pohley) que se basa en el aumento del peso de los ovarios en ratas hembra inmaduras. Véase Steelman, S.L. y F.M. Pohley, *Endocrinology*, 1953, 53(6):604-16. Está bien documentado que la activación del FSHR en las mujeres estimula la proliferación de las células de la granulosa de los folículos ováricos e induce la expresión de la aromatasa y el receptor de la hormona luteinizante. Véase, por ejemplo, Donadeu, F.X. y M. Ascoli, *Endocrinology*, 2005, 146(9):3907-16. La expansión y la expresión génica adecuadas de las células de la granulosa son esenciales para inducir la síntesis y secreción de esteroides y permitir que el folículo responda al aumento preovulatorio de la hormona luteinizante, que desencadena la ovulación de los ovocitos contenidos en los folículos hacia el oviducto, en donde pueden ser fertilizados. Por lo tanto, es razonable medir el aumento de peso ovárico en función de la expansión de las células de la granulosa, el número de ovocitos ovulados en función de la maduración del folículo y el peso uterino en función de la síntesis y secreción de estradiol.

En algunas realizaciones, un compuesto como se divulga en el presente documento activa selectivamente el FSHR en comparación con, por ejemplo, el TSHR. Esta actividad selectiva se puede evaluar mediante cualquier ensayo de FSHR/TSHR adecuado que compare la potencia en la acumulación de AMPc específica de los receptores individuales, tal como un ensayo ilustrado en los ejemplos (evaluación de la selectividad basada en relaciones de CE_{50}).

En algunas realizaciones, un compuesto como se divulga en el presente documento activa selectivamente el FSHR en comparación con, por ejemplo, el receptor de la hormona luteinizante. Esta actividad selectiva se puede evaluar mediante cualquier ensayo de FSHR/LHR adecuado que compare la potencia en la acumulación de AMPc específica de los receptores individuales, tal como un ensayo ilustrado en los ejemplos (evaluación de la selectividad basada en relaciones de CE_{50}).

En algunas realizaciones, un compuesto como se divulga en el presente documento muestra una selectividad al menos 5 veces mayor para el FSHR que para el TSHR. Esto incluye una selectividad superior al menos 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-, 29-, 30-, 31-, 32-, 33-, 34-, 35-, 36-, 37-, 38-, 39-, 40-, 41-, 42-, 43-, 44-, 45-, 46-, 47-, 48-, 49-, o 50 veces o más para el receptor de la hormona foliculoestimulante que para el receptor de la hormona estimulante del tiroides. Un compuesto como se divulga en el presente documento puede presentar una selectividad aproximadamente 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-, 29-, 30-, 31-, 32-, 33-, 34-, 35-, 36-, 37-, 38-, 39-, 40-, 41-, 42-, 43-, 44-, 45-, 46-, 47-, 48-, 49-, o 50 veces superior para el receptor de la hormona foliculoestimulante que para el receptor de la hormona estimulante del tiroides.

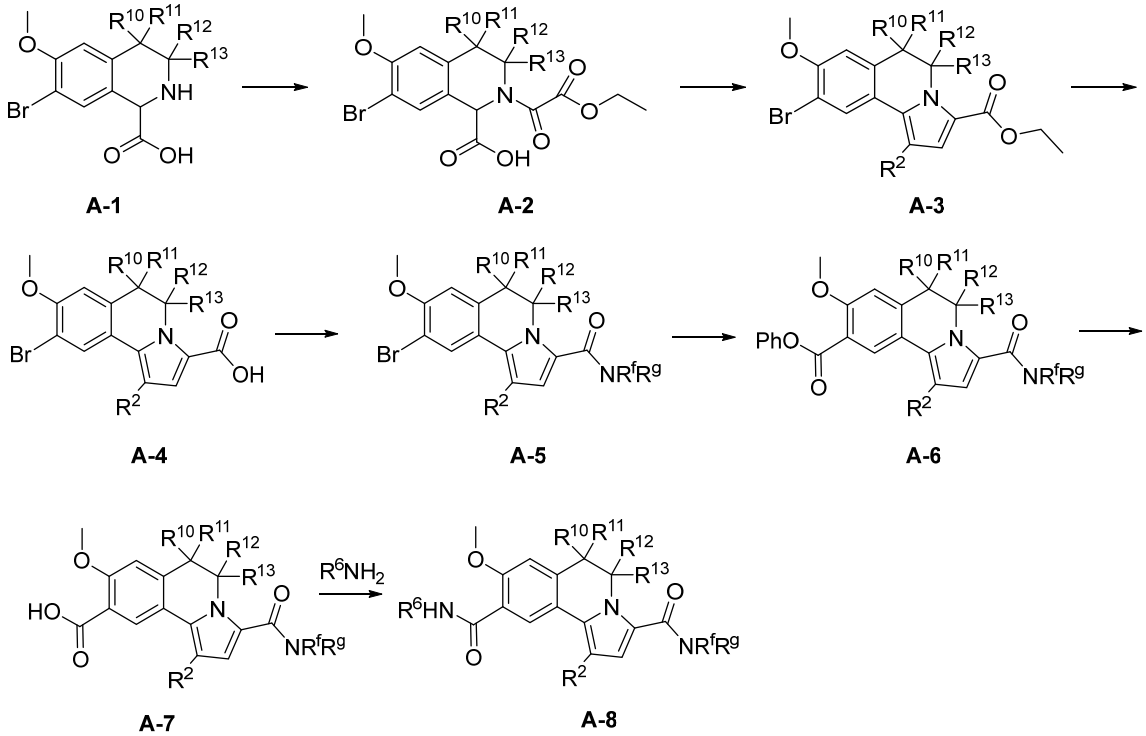
En algunas realizaciones, un compuesto como se divulga en el presente documento presenta una selectividad al menos 5 veces superior para FSHR que para el receptor de la hormona luteinizante. Esto incluye una selectividad superior al menos 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-, 29-, 30-, 31-, 32-, 33-, 34-, 35-, 36-, 37-, 38-, 39-, 40-, 41-, 42-, 43-, 44-, 45-, 46-, 47-, 48-, 49-, o 50 veces o más para el receptor de la hormona foliculoestimulante que para el receptor de la hormona luteinizante. Un compuesto como se divulga en el presente documento puede presentar una selectividad aproximadamente 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 14-, 15-, 16-, 17-, 18-, 19-, 20-, 21-, 22-, 23-, 24-, 25-, 26-, 27-, 28-, 29-, 30-, 31-, 32-, 33-, 34-, 35-, 36-, 37-, 38-, 39-, 40-, 41-, 42-, 43-, 44-, 45-, 46-, 47-, 48-, 49-, o 50 veces superior para el receptor de la hormona foliculoestimulante que para el receptor de la hormona luteinizante.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS

En otro aspecto, se proporciona un método de fabricación de uno cualquiera de los compuestos divulgados en el presente documento. Los compuestos divulgados en el presente documento se sintetizaron y se pueden sintetizar usando los procedimientos de síntesis generales expuestos en los Esquemas A-D a continuación. La realización de cada paso individual ilustrado está comprendida en las competencias de un experto ordinario guiado por la presente divulgación, que también sabe cómo modificar los procedimientos de síntesis de los

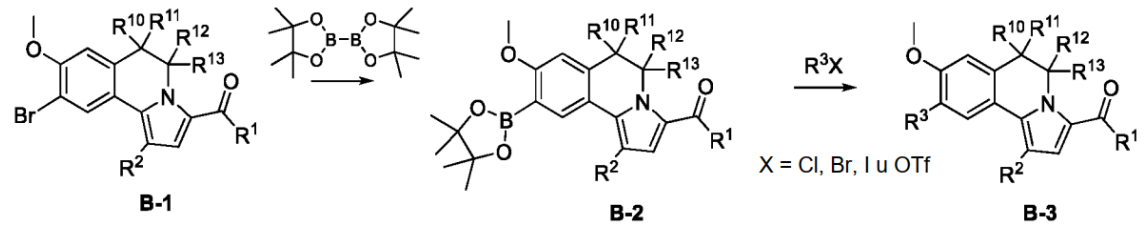
siguientes esquemas para sintetizar el alcance completo de los compuestos divulgados en el presente documento. Las definiciones para R^1, R^2, R^3, $R^{6,}$ R^{10}, R^{11} R^{12}, R^{13}, R^f y R^g son las proporcionadas en las fórmulas descritas en el presente documento. El procedimiento de síntesis para compuestos individuales se divulga en la sección de Ejemplos a continuación.

ESQUEMA A



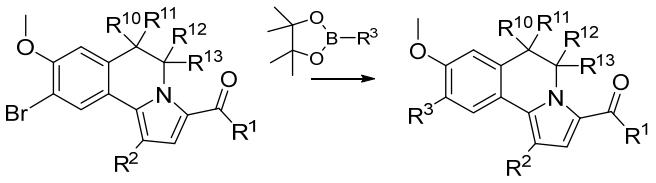
Como se muestra en el Esquema A, el compuesto A-1 (que se puede sintetizar como se divulga en el Método 1 a continuación) se convirtió en oxalil amida A-2. La ciclación del compuesto intermedio A-2 proporcionó el compuesto intermedio A-3. La saponificación posterior del compuesto intermedio A-4 seguida del acoplamiento con amina HNR^fR^g dio como resultado el compuesto intermedio A-5. El acoplamiento mediado por metal del compuesto intermedio A-5 condujo al compuesto intermedio A-6, que después de la hidrólisis del éster proporcionó el compuesto intermedio A-7. El acoplamiento del compuesto A-7 con amina H_2NR^6 proporcionó el compuesto A-8 (compuestos como se divulgan en el presente documento).

ESQUEMA B



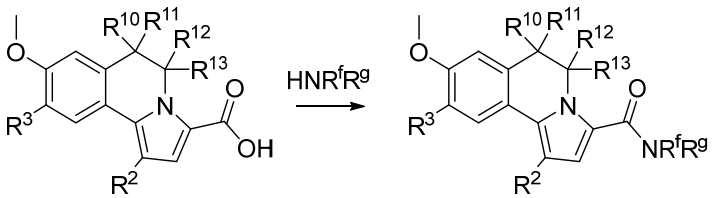
El esquema B ilustra la conversión mediada por metal del compuesto B-1 en un éster de boronato que después se hace reaccionar con R^3X (X = Cl, Br, I u OTf) en el compuesto B-3 (un compuesto como se divulga en el presente documento) a través de otra conversión mediada por metal.

ESQUEMA C



El esquema C ilustra la conversión mediada por metal del compuesto B-1 con un R^3-éster de boronato en el compuesto B-3 (un compuesto como se divulga en el presente documento).

ESQUEMA D



El esquema D ilustra el acoplamiento de amida del compuesto D-1 con la amina HNR^fR^g para llegar al compuesto B-3 (un compuesto como se divulga en el presente documento).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en un compuesto como se describe en el presente documento, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden, que consisten esencialmente en, o que consisten en un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (III) o (IV) como se describe en el presente documento, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos se pueden formular para la administración mediante cualquier vía de administración adecuada, tal como, por ejemplo, administración oral, tópica (incluida transdérmica), rectal, vaginal, transmucosa o intestinal; administración parenteral, incluida mediante inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa, así como administración por inhalación, intratecal, intraperitoneal directa o intranasal.

Las composiciones farmacéuticas como se divulgan en el presente documento pueden comprender, como uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, un portador, diluyente, disgregante, agente edulcorante, deslizante (tal como estearato de magnesio), agente saborizante, agente emulsionante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, etc. Las composiciones farmacéuticas como se divulgan en el presente documento se pueden formular en una forma farmacéutica oral tal como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, suspensiones, emulsiones o jarabes; o una forma farmacéutica tópica (incluida transdérmica) o transmucosa tal como líquidos, suspensiones, emulsiones, geles (pomadas o similares), o una forma farmacéutica parenteral tal como líquidos, suspensiones, emulsiones y polvos liofilizados. Dichas formas farmacéuticas se pueden formular en diversas formas, p. ej., una forma farmacéutica para la administración única o para administraciones múltiples.

Los excipientes ilustrativos incluyen, entre otros, lactosa, polietilenglicol (PEG), aceite de ricino hidrogenado (HCO, por sus siglas en inglés), cremóforos, carbohidratos, almidones (p. ej., almidón de maíz), sales inorgánicas, agentes antimicrobianos, antioxidantes, aglutinantes/rellenos, tensioactivos, lubricantes (p. ej., estearato de calcio o magnesio), deslizantes tales como talco, disgregantes, diluyentes, tampones, ácidos, bases, recubrimientos peliculares, combinaciones de estos y similares.

La cantidad de cualquier excipiente individual en la composición variará dependiendo de la función del excipiente, los requisitos de administración del agente activo y las necesidades particulares de la composición. Generalmente, sin embargo, el excipiente estará presente en la composición en una cantidad de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 99 % en peso, tal como de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 98 % en peso, incluyendo de aproximadamente un 15 a aproximadamente un 95 % en peso de la composición. En general, la cantidad de excipiente presente en una composición de la divulgación se selecciona entre las siguientes: aproximadamente un 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95% en peso.

Una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento puede incluir un compuesto divulgado en el presente documento como único agente activo, o puede formularse con otros agentes activos.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos divulgados en el presente documento se pueden encontrar en "*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*", Academic Press, Londres, Reino Unido, 23.ª edición, 2020.

Las composiciones farmacéuticas como se divulgan en el presente documento se pueden formular para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento en un volumen o masa razonable de la composición,

que se puede administrar mediante cualquier programación de administración eficaz, tal como una vez al día. Aunque la dosis exacta se puede determinar específicamente para cada fármaco (para cada compuesto), para la mayoría de los compuestos se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosis. Por ejemplo, el esquema posológico diario para un paciente humano adulto puede estar entre 0.001 mg y 1000 mg, tal como entre 0.01 mg y 500 mg, por ejemplo, de 1 a 200 mg del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, calculada como la base libre o ácido libre.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan métodos de modulación de la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en un sujeto, que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto como se divulga en el presente documento o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento. En un aspecto alternativo, en el presente documento se divulgan métodos de modulación de la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante en una muestra biológica, que comprenden poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o composición farmacéutica como se divulga en el presente documento.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita, que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se divulga en el presente documento o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento. La enfermedad o trastorno puede ser cualquiera para la que se desee la modulación de la actividad del FSHR, tal como uno o más de hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, craneofaringiomas, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, síndrome del eunuco fértil, subunidad beta anormal de la LH, subunidad beta anormal de FSH, lesiones en masa, adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico en la silla turca (mama en mujeres, pulmón y próstata en hombres), lesiones infiltrativas, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, meningitis, apoplejía hipofisaria, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (yatrogénico), síndrome de la silla turca vacía, infarto hipofisario, síndrome de Sheehan, anorexia nerviosa, hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados con la deficiencia de GnRH.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan métodos para tratar un trastorno de fertilidad en un sujeto masculino o femenino que lo necesite, que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de

un compuesto como se divulga en el presente documento o una composición farmacéutica como se divulga en el presente documento. Un método de este tipo puede ser para la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la estimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida (TRA) (incluyendo fertilización *in vitro*), el tratamiento del hipogonadismo masculino o el tratamiento de la infertilidad masculina, incluyendo el fracaso de la espermatogénesis.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan compuestos para su uso en la modulación de la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en un sujeto.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesita. La enfermedad o trastorno puede ser cualquiera para la que se desee la modulación de la actividad del FSHR, tal como uno o más de hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático aislado, síndrome de Kallmann, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático, craneofaringiomas, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias, síndrome del eunuco fértil, subunidad beta anormal de la LH, subunidad beta anormal de FSH, lesiones en masa, adenomas hipofisarios, quistes, cáncer metastásico en la silla turca (mama en mujeres, pulmón y próstata en hombres), lesiones infiltrativas, hemocromatosis, sarcoidosis, histiocitosis, linfoma, hipofisitis linfocítica, meningitis, apoplejía hipofisaria, hiperprolactinemia, hipotiroidismo, hipogonadismo secundario intencional (yatrogénico), síndrome de la silla turca vacía, infarto hipofisario, síndrome de Sheehan, anorexia nerviosa, hiperplasia suprarrenal congénita y trastornos relacionados con la deficiencia de GnRH.

En otro aspecto, en el presente documento se divulgan compuestos para su uso en el tratamiento de un trastorno de fertilidad en un sujeto femenino o masculino que lo necesite, tal como para la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la estimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida (TRA) (incluyendo la fertilización *in vitro*), el tratamiento del hipogonadismo masculino o el tratamiento de la infertilidad masculina, incluyendo el fracaso de la espermatogénesis.

En otros aspectos, en el presente documento se divulgan usos de los compuestos divulgados en el presente documento en la preparación de medicamentos para modular la actividad del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSHR) en un sujeto, para tratar una enfermedad o trastorno en un sujeto que lo necesite, tal como uno cualquiera o más enumerados anteriormente, o para tratar un trastorno de fertilidad en un sujeto femenino o masculino que lo necesite, tal como para la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la estimulación ovárica controlada, la

tecnología de reproducción asistida (TRA) (incluyendo la fertilización *in vitro*), el tratamiento del hipogonadismo masculino o el tratamiento de la infertilidad masculina, incluyendo el fracaso de la espermatogénesis.

De acuerdo con cualquiera de estos métodos o usos, el compuesto o composición se puede administrar mediante cualquier vía de administración adecuada como se ha analizado anteriormente, y se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz como se ha analizado anteriormente. Como también se ha analizado anteriormente, la administración puede realizarse mediante cualquier programación de administración eficaz, tal como una vez al día, de 1 a 4 veces al día, una vez a la semana, de 1 a 4 veces por semana, una vez al mes, 1 a 4 veces al mes, etc. Aunque la dosis exacta se puede determinar específicamente para cada fármaco (para cada compuesto), el esquema posológico diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, entre 0.001 mg y 1000 mg, tal como entre 0.01 mg y 500 mg, por ejemplo, de 1 a 200 mg del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de este, calculada como base libre o ácido libre.

La presente tecnología, descrita de este modo en términos generales, se puede comprender mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a título ilustrativo y no pretenden limitar la presente tecnología.

EJEMPLOS

LAS CONDICIONES DE LCMS ANALÍTICA FUERON LAS SIGUIENTES:

MÉTODO ANALÍTICO 1 (M1):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de LCMS Shimadzu usando una columna Kinetex Core shell C18 (2.1 mm x 50 mm, 5 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 1.2 min, después del 100 % de B durante 0.1 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.01 min y se mantuvo durante 0.39 min con un volumen de inyección de 3 µl a un caudal de 1.2 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de espectro del detector SPD-M20A PDA: 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un detector 2010EV. Los datos se integraron y notificaron usando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

MÉTODO ANALÍTICO 2 (M2)

Las uHPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de uPLC Waters ACQUITY usando una columna Waters uPLC® BEH™ C18 (2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm; temperatura 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua: B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 1.1 min, después del 100 % de B durante 0.25 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.05 min y se mantuvo durante 0.1 min con un

volumen de inyección de 1 µl a un caudal de 0.9 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm en un PDA ACQUITY de Waters con un intervalo de espectro de 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un Waters SQD (MSQ1) o Waters ACQUITY QDA (MSQ2, MSQ4). Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 3 (M3):

Las uHPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de uPLC Waters ACQUITY usando columna Waters uPLC® BEH™ C18 (2.1 mm x 30 mm, 1.7 µm; temperatura 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10, B: acetonitrilo) durante 0.75 min, después del 100 % de B durante 0.1 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.05 min y se mantuvo durante 0.1 min con un volumen de inyección de 1 µl a un caudal de 1 ml/min. Los espectros UV se registraron en un intervalo de espectro a 215 nm de Waters ACQUITY PDA de 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un Waters Quattro Premier XE. Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 4 (M4):

Las uHPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de uPLC Waters ACQUITY usando una columna Phenomenex Kinetex-XB C18 (2.1 mm x 100 mm, 1.7 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 5.3 min, después del 100 % de B durante 0.5 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.02 min y se mantuvo durante 1.18 min con un volumen de inyección de 1 µl a un caudal de 0.6 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de espectro del detector Waters ACQUITY PDA: 200-400 nm, los datos de ELS se recopilaron usando un detector Waters ACQUITY ELS (cuando estuviera instalado). Los espectros de masas se obtuvieron usando un Waters SQD (MSQ1) o Waters ACQUITY QDA (MSQ2, MSQ4). Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 5 (M5):

Las uPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de uPLC Waters ACQUITY usando una columna Waters uPLC® BEH™ C18 (columna de 2.1 mm x 100 mm, 1.7 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10; B = acetonitrilo) durante 5.3 min, después del 100 % de B durante 0.5 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.02 min y se mantuvo durante 1.18 min con un volumen de inyección de 1 µl y un caudal de 0.6 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de Espectro del detector Waters ACQUITY PDA: 200-400 nm. Los

espectros de masas se obtuvieron usando un detector de masas Waters Quattro Premier XE (MS16) o un Waters SQD2 (MSQ5). Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 6 (M6):

Las uPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de uPLC Waters ACQUITY usando una columna Phenomenex Kinetex Core-Shell C8 (columna de 50 x 2.1 mm, 5 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 1.83 min, después del 100 % de B durante 0.42 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.42 min y se mantuvo durante 0.54 min con un volumen de inyección de 3 µl y a un caudal de 1.2 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de espectro del detector SPD-M20A PDA: 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un detector 2010EV. Los datos se integraron y notificaron usando el software Shimadzu LCMS-Solutions y PsiPort.

MÉTODO ANALÍTICO 7 (M7):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en sistema de LCMS Waters usando una columna Waters uPLC CORTEX C8 (2.1 mm x 100 mm, 1.6 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 5.3 min, después del 100 % de B durante 0.5 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.02 min y se mantuvo durante 1.18 min con un volumen de inyección de 1 µl a un caudal de 0.6 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de espectro del detector Waters ACQUITY PDA: 200-400 nm, los datos de ELS se recopilaron usando un detector Waters ACQUITY ELS (cuando estuviera instalado). Los espectros de masas se obtuvieron usando un Waters SQD o Waters ACQUITY QDa. Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 8 (M8):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en sistema de LCMS Waters usando una columna Waters uPLC CORTEX C8 (2.1 mm x 50 mm, 1.6 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.01 % en acetonitrilo) durante 1.1 min, después del 100 % de B durante 0.3 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.02 min y se mantuvo durante 0.28 min con un volumen de inyección de 1 µl a un caudal de 0.9 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de espectro del detector Waters ACQUITY PDA: 200-400 nm, los datos de ELS se recopilaron usando un detector Waters ACQUITY ELS (cuando estuviera instalado). Los espectros de masas se obtuvieron usando un Waters SQD o Waters ACQUITY QDa. Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 9 (M9):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema de LCMS Waters usando una columna Waters CSH C18 (2.1 mm x 100 mm, 1.7 µm; temperatura: 40 °C) y un gradiente del 5-100 % de B (A = acetato de amonio 5 mM, tamponado a pH 7; B = acetonitrilo) durante 5.3 min, después del 100 % de B durante 0.5 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-5 % de B durante 0.02 min y se mantuvo durante 1.18 min con un volumen de inyección de 1 µl y a un caudal de 0.6 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un intervalo de espectro del detector Waters ACQUITY PDA: 200-400 nm, los datos de ELS se recopilaron usando un detector Waters ACQUITY ELS (cuando estuviera instalado). Los espectros de masas se obtuvieron usando un Waters SQD o Waters ACQUITY QDa. Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 10 (M10):

Las uHPLC-MS analíticas (M14) se realizaron en un sistema de uPLC Waters ACQUITY usando columna Waters uPLC® BEH™ C18 (2.1 mm x 30 mm, 1.7 µm; temperatura 40 °C) y un gradiente del 1-100 % de B (A = bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH 10; B = acetonitrilo) durante 1.1 min, después del 100 % de B durante 0.25 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 100-1 % de B durante 0.05 min y se mantuvo durante 0.4 min con un volumen de inyección de 1 µl a un caudal de 1.0 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm en un PDA ACQUITY de Waters con un intervalo de espectro de 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un detector de masas Waters Quattro Premier XE (MS16) o un Waters SQD2 (MSQ5). Los datos se integraron y notificaron usando el software Waters MassLynx y OpenLynx.

MÉTODO ANALÍTICO 11 (M11):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: Kinetex C18 2.6 µm, 2.1*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	3.00	3.50	3.51	4.30
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 12 (M12):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: Kinetex C18 2.6 µm, 2.1*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.5 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.70	1.15	1.16	1.50
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 13 (M13):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: HALO C18 5.0 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min (0.01-3.0 min) 1.2 ml/min (3.01-3.5 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	2.5	3.0	3.01	3.5
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 14 (M14):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: HALO C18 2.7 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.5 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.70	1.15	1.16	1.50
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 15 (M15):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 2.0 ml/min (0.00-0.9 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.50	0.90
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 16 (M16):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: Xbridge-C18 2.1*30 mm 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB) Acetonitrilo

Caudal: 1.5 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.70	1.16	1.50
FMA (%)	95	5	5	95
FMB (%)	5	95	95	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 17 (M17):

Instrumento: Waters Arc&Qda;

Columna: HALO 2.7 µm C18 90A 30×3.0 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min (0.01-4.00 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	3.00	3.50	3.51	4
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1200

MÉTODO ANALÍTICO 18 (M18):

Instrumento: Shimadzu LC-30AD y MS 2020;

Columna: InfinityLab Poroshell 120 SB-C18 2.7 µm 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.5 ml/min (0.01-1.50 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.70	1.16	1.50
FMA (%)	95	5	5	95
FMB (%)	5	95	95	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 19 (M19):

Instrumento: Shimadzu LC-30AD y MS 2020;

Columna: InfinityLab Poroshell 120 SB-C18 2.7 µm 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.5 ml/min (0.01-1.50 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.70	1.16	1.50
FMA (%)	95	5	5	95
FMB (%)	5	95	95	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 20 (M20):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: Kinetex EVO C18 30*2.1 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1 ml/min (0.01-3.00 min)-1.2 ml/min (3.01-3.50 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00	3.01
FMA (%)	95	5	5	95
FMB (%)	5	95	95	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 21 (M21):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 3.0*30 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.5 ml/min (0.00-1.30 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.8	1.30

FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 22 (M22):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.50 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0	0.70	1.30
FMA (%)	95	5	5
FMB (%)	5	95	95

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-500

MÉTODO ANALÍTICO 23 (M23):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 2.0 ml/min (0.00-0.9 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.50	0.90
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 24 (M24):

Instrumento: Agilent 1260 y 6125B;

Columna: Xbridge C18 2.1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB) Acetonitrilo

Caudal: 0.8 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.40	3.85	3.86	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 25 (M25):

Instrumento: Shimadzu 20AB y MS 2020;

Columna: Xbridge C18 2.1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mMOL/l

Fase móvil B (FMB) ACN al 100 %

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	3.00	3.50	3.51	4.30
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 26 (M26):

Instrumento: Shimadzu LC-20AB y MS 2020;

Columna: Xbridge-C18 2.1*50 mm 5 um; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB) Acetonitrilo

Caudal: 1.0 ml/min (0.01-3.01 min, 1.2 ml/min (3.02-3.50 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00	3.01	3.5
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 27 (M27):

Instrumento: Shimadzu 20AB y MS 2020;

Columna: Xbridge C18 2.1*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mMOL/l

Fase móvil B (FMB) ACN al 100 %

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	3.00	3.50	3.51	4.30	4.30
FMA (%)	95	5	5	95	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Negativo; Intervalo de MS: 100-2000

MÉTODO ANALÍTICO 28 (M28):

Instrumento: Agilent 1260 y 6125B;

Columna: Luna-C18 (2) 2.0*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 29 (M29):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.50 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0	0.70	1.30
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-1500

MÉTODO ANALÍTICO 30 (M30):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 2.0 ml/min (0.00-0.9 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0	0.5	0.90
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 31 (M31):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 3.0*30 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.5 ml/min (0.00-1.30 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.8	1.30
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 32 (M32):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 2.0 ml/min (0.00-0.9 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0	0.5	0.90
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 33 (M33):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020;

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 2.0 ml/min (0.00-0.9 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0	0.5	0.90
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 34 (M34):

Instrumento: Agilent 1260 y 6125B;

Columna: Luna-C18 (2) 2.0*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 35 (M35):

Instrumento: Agilent 1200 y 6110A;

Columna: Luna-C18 (2) 2.0*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 36 (M36):

Instrumento: Agilent 1200 y 6130;

Columna: Xbridge-C18 2.1*50 mm 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB) Acetonitrilo

Caudal: 0.8 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.40	3.85	3.86	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 37 (M37):

Instrumento: Agilent 1200 y 6110A;

Columna: Luna-C18 (2) 2.0*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB) ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50

FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 38 (M38):

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020;

Columna: Gemini C18 2.0*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB) Acetonitrilo

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00	3.01	3.50
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO 39 (M39):

Instrumento: Agilent 1200 HPLC MSD: MSD de cuadrupolo único 1956A

Columna: Luna C18, 2.0*50 mm, 5 µm; Temperatura de la columna: 40 °C

Fase móvil A (FMA) TFA al 0.04 % en H_2O

Fase móvil B (FMB) TFA al 0.02 % en ACN

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm; Modo de MS: Positivo; Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO 40 (M40):

Todos los análisis se realizaron usando un cuadrupolo de LC/MSD Agilent G1956A acoplado a un sistema de cromatografía de líquidos (LC) Agilent serie 1100 que consiste en una bomba binaria con desgasificador, muestreador automático, compartimento de columna termostatizado y detector de matriz de diodos. El espectrómetro de masas (MS) se operó con una fuente de ionización por electronebulización a presión atmosférica (API-ES) en modo de iones positivos. La tensión del capilar se ajustó a 3000 V, la tensión del fragmentador a 70 V y la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100 °C. Los valores de flujo de gas de secado y temperatura fueron 12.0 l/min y 350 °C, respectivamente. Se usó nitrógeno como gas

nebulizador, a una presión de 35 psig. La obtención de datos se realizó con el software Agilent Chemstation.

Los análisis se realizaron en una columna YMC pack ODS-AQ C18 (50 mm de largo x 4.6 mm de D.I.; tamaño de partícula de 3 µm) a 35 °C, con un caudal de 2.6 ml/min. Se realizó una elución en gradiente del 95 % (Agua + Ácido fórmico al 0.1 %)/5 % de Acetonitrilo al 5 % (Agua + Ácido fórmico al 0.1 %)/95 % de Acetonitrilo en 4.8 min; la composición resultante se mantuvo durante 1.0 min; del 5 % (Agua + ácido fórmico al 0.1 %)/95 % de Acetonitrilo al 95 % (Agua + ácido fórmico al 0.1 %)/5 % de Acetonitrilo en 0.2 min. El volumen de inyección fue de 2 µl. Los intervalos de obtención se ajustaron a 190-400 nm para el detector UV-PDA y 100-1400 m/z para el detector de MS.

MÉTODO ANALÍTICO 41 (M41):

Todos los análisis se realizaron usando un cuadrupolo de TOF-LC/MS Agilent G6224A acoplado a un sistema de cromatografía de líquidos (LC) Agilent serie 1290 Infinity que consiste en una bomba binaria con desgasificador, muestreador automático, compartimento de columna termostatizado y detector de matriz de diodos. El espectrómetro de masas TOF (TOF-MS) se operó con una fuente de ionización por electronebulización dual (Dual-ESI) a presión atmosférica en modo de iones positivos. La tensión del capilar se ajustó a 3000 V, la tensión del fragmentador a 70 V y la temperatura del cuadrupolo se mantuvo a 100 °C. Los valores de flujo de gas de secado y temperatura fueron 12.0 l/min y 350 °C, respectivamente. Se usó nitrógeno como gas nebulizador, a una presión de 35 psig. La obtención de datos se realizó con el software MassHunter.

Los análisis se realizaron en una columna YMC pack ODS-AQ C18 (50 mm de largo x 4.6 mm de D.I.; tamaño de partícula de 3 µm) a 35 °C, con un caudal de 2.6 ml/min. Se realizó una elución en gradiente usando la bomba Agilent ISET 2V1.0 emulada G1312A V1.0 del 94.51 % (Agua + Ácido fórmico al 0.1 %)/5.49 % de Acetonitrilo al 5 % (Agua + Ácido fórmico al 0.1 %)/95 % de Acetonitrilo en 4.8 min; la composición resultante se mantuvo durante 1.0 min; del 5 % (Agua + ácido fórmico al 0.1 %)/95 % de Acetonitrilo al 95 % (Agua + ácido fórmico al 0.1 %)/5 % de Acetonitrilo en 0.2 min. El volumen de inyección fue de 4 µl. Los intervalos de obtención se ajustaron a 190-400 nm para el detector UV-PDA y 100-1000 m/z para el detector de TOF-MS.

MÉTODO ANALÍTICO 42 (M42):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en un sistema DAD LC/MS G6120B Agilent 1260 Infinity (Bomba cuat.) usando un Thermo Scientific Accucore C18 (50 x 4.6 mm, 2.6 µm; temperatura: 35 °C) y un gradiente del 90 % de A al 10 % de A en 1.5 min, mantenido durante 0.9 min, al 95 % de A en 0.1 min (A: HCOOH al 0.1 % en H_2O; B: CH_3CN) con un volumen de

inyección de 3 µl a un caudal de 3 ml/min. Los espectros UV se registraron a 254 nm usando un intervalo de espectro HS del detector de matriz de diodos 1260 Infinity II: 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un sistema de LC/MS G6120B. Los datos se integraron y notificaron usando el software ACD Labs.

MÉTODO ANALÍTICO 43 (M43):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en Agilent 1290 Infinity II HPLC DAD LC/MSD G6125C ISET emulando el sistema Agilent G4220A usando una Phenomenex Kinetex C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm; temperatura: 60 °C) y un gradiente del 90 % de A al 10 % de A en 2.4 min, mantenido durante 0.4 min, al 90 % de A en 0.2 min (A: HCOOH al 0.1 % en H_2O; B: CH_3CN) con un volumen de inyección de 3 µl a un caudal de 0.9 ml/min. A 254 nm usando un intervalo de espectro del detector de matriz de diodos 1290 Infinity II: 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un detector LC/MSD G6125C. Los datos se integraron y notificaron usando el software ACD Labs.

MÉTODO ANALÍTICO 44 (M44):

Las HPLC-MS analíticas se realizaron en Agilent 1290 Infinity II HPLC DAD LC/MSD iQ G6160A usando un Phenomenex Kinetex C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm; Temperatura: 60 °C) y un gradiente del 90 % de A al 10 % de A en 1.6 min, mantenido durante 0.4 min, al 90 % de A en 0.2 min. (A: HCOOH al 0.1 % en H_2O; B: CH_3CN) durante 2.2 min con un volumen de inyección de 3 µl a un caudal de 1.2 ml/min. Los espectros UV se registraron 254 nm usando un intervalo de espectro del detector de matriz de diodos 1290 Infinity II: 200-400 nm. Los espectros de masas se obtuvieron usando un detector LC/MSD iQ G6160A. Los datos se integraron y notificaron usando el software ACD Labs.

MÉTODO ANALÍTICO A:

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD y MS 2020					
Columna:	HALO C18 5.0 µm, 3.0*30 mm					
Temperatura de la columna:	40 ℃					
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)					
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)					
Caudal:	1.0 ml/min (0.01-3.0 min) 1.2 ml/min (3.01-3.5 min)					
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	2.5	3.0	3.01	3.5
	FMA (%)	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	95	95	5	5
Detección:	220 nm 254 nm					

Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	50-2000						

MÉTODO ANALÍTICO B.

Instrumento:	Agilent 1260 y 6125B						
Columna:	Luna-C18(2) 2.0*50 mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	1.0 ml/min						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
	FMA (%)	95	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	5	95	95	5	5
Detección:	220 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	100-1000						

MÉTODO ANALÍTICO C.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020			
Columna:	Halo C18 3.0*30 mm, 5 µm			
Temperatura de la columna:	40 ℃			
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)			
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)			
Caudal:	1.5 ml/min (0.00-1.30 min)			
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	0.8	1.30
	FMA (%)	90	0	0
	FMB (%)	10	100	100
Detección:	220 nm 254 nm			
Modo de MS:	Positivo			
Intervalo de MS:	50-2000			

MÉTODO ANALÍTICO D.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020
Columna:	Halo C18 3.0*30 mm, 5 µm

Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	1.5 ml/min (0.00-1.30 min)						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	0.8	1.30			
	FMA (%)	90	0	0			
	FMB (%)	10	100	100			
Detección:	220 nm 254 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	50-2000						

MÉTODO ANALÍTICO E.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020						
Columna:	HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	2.0 ml/min (0.00-0.9 min)						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0	0.5	0.90			
	FMA (%)	90	0	0			
	FMB (%)	10	100	100			
Detección:	220 nm 254 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	50-2000						

MÉTODO ANALÍTICO F.

Instrumento:	Agilent 1260 y 6125B						
Columna:	Xbridge C18 2.1*50 mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + NH_4HCO_3 10 mM						
Fase móvil B (FMB)	Acetonitrilo						
Caudal:	0.8 ml/min						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.00	0.40	3.40	3.85	3.86	4.50

	FMA (%)	95	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm

Modo de MS: Positivo

Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO G.

Instrumento: Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020

Columna: HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm

Temperatura de la columna: 40 ℃

Fase móvil A (FMA): H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)

Fase móvil B (FMB): ACN + TFA al 0.02 % (v/v)

Caudal: 2.0 ml/min (0.00-0.9 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0	0.5	0.90
FMA (%)	90	0	0
FMB (%)	10	100	100

Detección: 220 nm 254 nm

Modo de MS: Positivo

Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO H.

Instrumento: Shimadzu LC-20AB y MS 2020

Columna: Xtimate C18 2.1*50 mm 5 µm

Temperatura de la columna: 40 ℃

Fase móvil A (FMA): H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB): Acetonitrilo

Caudal: 1.0 ml/min (0.01-3.01 min, 1.2 ml/min (3.02-3.50 min)

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00	3.01	3.5
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: 220 254 nm

Modo de MS: Positivo

Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO I.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020						
Columna:	Halo C18 3.0*30 mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	1.5 ml/min (0.00-1.30 min)						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	0.8	1.30			
	FMA (%)	90	0	0			
	FMB (%)	10	100	100			
Detección:	220 nm 254 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	50-2000						

MÉTODO ANALÍTICO J.

Instrumento:	Agilent 1260 y 6125B						
Columna:	Luna-C18(2) 2.0*50 mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	1.0 ml/min						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
	FMA (%)	95	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	5	95	95	5	5
Detección:	220 nm y 254 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	100-1000						

MÉTODO ANALÍTICO K.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020
Columna:	Tiank C18 50*2.1 mm, 5 µm
Temperatura de la columna:	40 ℃
Fase móvil A (FMA)	H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB)	Acetonitrilo			
Caudal:	1 ml/min (0.00-4.5 min)			
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	3.5	4.5
	FMA (%)	95	5	5
	FMB (%)	5	95	95
Detección:	220 nm 254 nm			
Modo de MS:	Positivo			
Intervalo de MS:	50-2000			

MÉTODO ANALÍTICO L.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020			
Columna:	HALO C18 5 µm, 3.0*30 mm			
Temperatura de la columna:	40 ℃			
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)			
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)			
Caudal:	2.0 ml/min (0.00-0.9 min)			
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0	0.5	0.90
	FMA (%)	90	0	0
	FMB (%)	10	100	100
Detección:	220 nm 254 nm			
Modo de MS:	Positivo			
Intervalo de MS:	50-2000			

MÉTODO ANALÍTICO M.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020			
Columna:	Halo C18 3.0*30 mm, 5 µm			
Temperatura de la columna:	40 ℃			
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)			
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)			
Caudal:	2.0 ml/min (0.00-0.90 min)			
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	0.5	0.9
	FMA (%)	90	0	0
	FMB (%)	10	100	100
Detección:	220 nm 254 nm			

Modo de MS:	Positivo			
Intervalo de MS:	50-2000			

MÉTODO ANALÍTICO N.

Instrumento:	Shimadzu LC-20AD XR y MS 2020			
Columna:	Titank C18, 3.0*30 mm 5 µm			
Temperatura de la columna:	40 ℃			
Fase móvil A (FMA)	H_2O + NH_4HCO_3 10 mM			
Fase móvil B (FMB)	Acetonitrilo			
Caudal:	1.5 ml/min (0.00-0.90 min)			
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	0.5	0.9
	FMA (%)	90	0	0
	FMB (%)	10	100	100
Detección:	220 nm 254 nm			
Modo de MS:	Positivo y Negativo			
Intervalo de MS:	50-2000			

MÉTODO ANALÍTICO O.

Instrumento:	Shimadzu LC-20ADXR y MS 2020			
Columna:	Xtimate C18 2.1*50 mm, 5 µm			
Temperatura de la columna:	40 ℃			
Fase móvil A (FMA)	H_2O + NH_4HCO_3 10 mM			
Fase móvil B (FMB)	Acetonitrilo			
Caudal:	1.0 ml/min			
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00
	FMA (%)	95	5	5
	FMB (%)	5	95	95
Detección:	220 nm 254 nm			
Modo de MS:	Positivo			
Intervalo de MS:	50-2000			

MÉTODO ANALÍTICO P.

Instrumento:	Agilent 1260 y 6125B
Columna:	Luna-C18(2) 2.0*50 mm, 5 µm

Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	1.0 ml/min						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
	FMA (%)	95	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	5	95	95	5	5
Detección:	220 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	100-1000						

MÉTODO ANALÍTICO Q.

Instrumento:	Agilent 1260 y 6125B						
Columna:	Luna-C18(2) 2.0*50 mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)						
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)						
Caudal:	1.0 ml/min						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.00	0.40	3.00	4.00	4.01	4.50
	FMA (%)	95	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	5	95	95	5	5
Detección:	220 nm y 254 nm						
Modo de MS:	Positivo						
Intervalo de MS:	100-1000						

MÉTODO ANALÍTICO R.

Instrumento:	Agilent 1200 y 6120B						
Columna:	Xbridge C18 2.1*50 mm, 5 µm						
Temperatura de la columna:	40 ℃						
Fase móvil A (FMA)	H_2O + NH_4HCO_3 10 mM						
Fase móvil B (FMB)	Acetonitrilo						
Caudal:	0.8 ml/min						
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.00	0.40	3.40	3.85	3.86	4.50

	FMA (%)	95	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm y 254 nm

Modo de MS: Positivo

Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO S.

Instrumento: Agilent 1200 y 6130

Columna: Xbridge-C18 2.1*50 mm 5 µm

Temperatura de la columna: 40 ℃

Fase móvil A (FMA): H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB): Acetonitrilo

Caudal: 0.8 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.00	0.40	3.40	3.85	3.86	4.50
FMA (%)	95	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	5	95	95	5	5

Detección: 220 nm 254 nm

Modo de MS: Positivo

Intervalo de MS: 100-1000

MÉTODO ANALÍTICO T.

Instrumento: Shimadzu LC-20AD y MS 2020

Columna: Xtimate C18 2.1*50 mm 5 µm

Temperatura de la columna: 40 ℃

Fase móvil A (FMA): H_2O + NH_4HCO_3 10 mM

Fase móvil B (FMB): Acetonitrilo

Caudal: 1.0 ml/min

Relación de gradiente:

Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00	3.01	3.5
FMA (%)	95	5	5	95	95
FMB (%)	5	95	95	5	5

Detección: ELSD 220 nm 254 nm

Modo de MS: Positivo

Intervalo de MS: 50-2000

MÉTODO ANALÍTICO U.

Instrumento:	Shimadzu LC-30AD y MS 2020					
Columna:	Halo C18 3.0*30 mm, 5 µm					
Temperatura de la columna:	40 ℃					
Fase móvil A (FMA)	H_2O + TFA al 0.04 % (v/v)					
Fase móvil B (FMB)	ACN + TFA al 0.02 % (v/v)					
Caudal:	1 ml/min (0.01-3.00 min), 1.2 ml/min (3.01-3.50 min)					
Relación de gradiente:	Tiempo (min)	0.01	2.50	3.00	3.01	3.5
	FMA (%)	95	5	5	95	95
	FMB (%)	5	95	95	5	5
Detección:	ELSD 220 nm 254 nm					
Modo de MS:	Positivo					
Intervalo de MS:	50-2000					

LOS MÉTODOS DE PURIFICACIÓN FUERON LOS SIGUIENTES:

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 1 (P1):

Las purificaciones por LC se realizaron en un sistema de LC Gilson usando una columna Waters Sunfire C18 (30 mm x 100 mm, 10 µM; temperatura: ta) y un gradiente del 10-95 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 14.44 min y después del 95 % de B durante 2.11 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 95-10 % de B durante 0.2 min con un volumen de inyección de 1500 µl a un caudal de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 2 (P2):

Las purificaciones por LC se realizaron en un sistema de LC Gilson usando una columna Waters Sunfire C18 (30 mm x 10 mm, 10 µM; temperatura: ta) y un gradiente del 30-95 % de B (A = ácido fórmico al 0.1 % en agua; B = ácido fórmico al 0.1 % en acetonitrilo) durante 11.00 min y después del 95 % de B durante 2.10 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 95-30 % de B durante 0.2 min con un volumen de inyección de 1500 µl a un caudal de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 3 (P3):

Las purificaciones por LC se realizaron en un sistema de LC Gilson usando una columna Waters X-Bridge C18 (30 mm x 100 mm, 10 µM; temperatura: ta) y un gradiente del 10-95 % de B (A = hidróxido de aluminio al 0.2 % en agua; B = hidróxido de aluminio al 0.2 % en acetonitrilo) durante 14.44 min y después del 95 % de B durante 2.11 min. Después, se aplicó un segundo

gradiente del 95-10 % de B durante 0.2 min con un volumen de inyección de 1500 µl a un caudal de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 4 (P4):

Las purificaciones por LC se realizaron en un sistema de LC Gilson usando una columna Waters X-Bridge C18 (30 mm x 10 mm, 10 µM; temperatura: ta) y un gradiente del 30-95 % de B (A = hidróxido de aluminio al 0.2 % en agua; B = hidróxido de aluminio al 0.2 % en acetonitrilo) durante 11.00 min y después del 95 % de B durante 2.10 min. Después, se aplicó un segundo gradiente del 95-30 % de B durante 0.21 min con un volumen de inyección de 1500 µl a un caudal de 40 ml/min. Los espectros UV se registraron a 215 nm usando un detector Gilson.

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 5 (P5):

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;
Fase móvil: A: H_2O (HCl al 0.04 %); B: ACN;
Columna: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 µm;
Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;
Caudal: 25 ml/min;
Longitud de onda del monitor: 220 nm y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 6 (P6):

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;
Fase móvil: A: agua (NH_4HCO_3); B: ACN;
Columna: Phenomenex C18 80*40 mm*3 µm;
Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;
Caudal: 25 ml/min;
Longitud de onda del monitor: 220 nm y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 7 (P7):

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;
Fase móvil: A: agua (NH_4HCO_3); B: ACN;
Columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 µm;
Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;
Caudal: 25 ml/min;
Longitud de onda del monitor: 220 nm y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 8 (P8):

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;
Fase móvil: A: agua (NH_4HCO_3); B: ACN;
Columna: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 µm;
Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;

Caudal: 25 ml/min;

Longitud de onda del monitor: 220 nm y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 9 (P9):

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;

Fase móvil: A: agua (NH_4HCO_3); B: ACN;

Columna: Waters Xbridge BEH C18 250*70 mm*10 µm;

Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;

Caudal: 25 ml/min;

Longitud de onda del monitor: 220 nm y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 10 (P10):

Instrumento: Orienda;

Fase móvil: A: agua + HCl; B: ACN

Columna: Columna Agela C18 de 4 kg;

Caudal: 500 ml/min;

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 11 (P11):

Instrumento: SFC preparativa Waters SFC350;

Fase móvil: A para CO_2 y B para EtOH (NH_3H_2O al 0.1 %); B % = modo de elución isocrática del 55 %

Columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*50 mm, 10 µm);

Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;

Caudal: 200 g/min;

Longitud de onda del monitor: 220 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 12 (P12):

Instrumento: SFC preparativa Waters SFC350;

Fase móvil: A para CO_2 y B para EtOH; B % = modo de elución isocrática del 20 %

Columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm*50 mm, 10 µm);

Temperatura de la columna: ambiente, gradiente variable;

Caudal: 200 g/min;

Longitud de onda del monitor: 220 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 13 (P13):

El material en bruto se purificó mediante el uso de un sistema Jasco que consiste en una Bomba Preparativa de CO_2 (PU-4387), una Bomba Preparativa para disolvente orgánico (PU-4087 con selector de seis canales), Automuestreador de SFC Preparativa (AS-4358), horno de columna con selector de cuatro válvulas (CO-4065), detector PDA (MD-4015), un Regulador de Contrapresión (BP-4340), dos colectores de lecho abierto (Gilson-223) y un enfriador de

recirculación Julabo (FL 1201). La obtención de datos se realizó con el software ChromNAV 2.04.00, equipado con una columna Phenomenex Lux Amylose-1 (250x30 mm 5 µm, 5 µM; temperatura: 35 °C), con un caudal de 30 ml/min y BPR ajustado a 120 bar. Se realizó una elución en modo isocrático del B de 60 % (A= CO_2; B = dietilamina al 0.1 % en 2-propanol) en 20 min en modo de inyección apilada. La frecuencia de obtención se ajustó a 220 nm para el detector PDA.

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 14 (P14):

El material en bruto se purificó mediante el uso de un sistema Jasco que consiste en una Bomba Preparativa de CO_2 (PU-4387), una Bomba Preparativa para disolvente orgánico (PU-4087 con selector de seis canales), Automuestreador de SFC Preparativa (AS-4358), horno de columna con selector de cuatro válvulas (CO-4065), detector PDA (MD-4015), un Regulador de Contrapresión (BP-4340), dos colectores de lecho abierto (Gilson-223) y un enfriador de recirculación Julabo (FL 1201). La obtención de datos se realizó con el software ChromNAV 2.03.05, equipado con una columna Phenomenex Lux Amylose-1 (250x30 mm 5 µm, 5 µM; temperatura: 35 °C), con un caudal de 30 ml/min y BPR ajustado a 120 bar. Se realizó una elución en modo isocrático del B de 55 % (A= CO_2; B = dietilamina al 0.1 % en 2-propanol) en 20 min en modo de inyección apilada. La frecuencia de obtención se ajustó a 220 nm para el detector PDA.

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 15:

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;
Fase móvil: A: H_2O (NH_4HCO_3 10 mM); B: ACN;
Columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 µm;
Temperatura de la columna: ambiente;
Gradiente: 30 %-60 % de B durante 8.0 min;
Caudal: 25 ml/min;
Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 16:

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;
Fase móvil: A: H_2O (NH_4HCO_3 10 mM); B: ACN;
Columna: Phenomenex Gemini-NX 150*30 mm*5 µm;
Temperatura de la columna: ambiente;
Gradiente: 30 %-70 % de B durante 20.0 min;
Caudal: 25 ml/min;
Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 17:

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;

Fase móvil: A: H_2O (FA al 0.2 %)-ACN; B: ACN;

Columna: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*3 µm; fase móvil;

Temperatura de la columna: ambiente;

Gradiente: 25 %-55 % de B durante 8.0 min;

Caudal: 25 ml/min;

Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 18:

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;

Fase móvil: A: H_2O (NH_4HCO_3 10 mM); B: ACN;

Columna: Agela DuraShell C18 250*70 mm*10 µm;

Temperatura de la columna: ambiente;

Gradiente: 80 %-95 % de B durante 20.0 min;

Caudal: 25 ml/min;

Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm

MÉTODO DE PURIFICACIÓN 19:

Instrumento: Sistema de HPLC semipreparativa Gilson 281;

Fase móvil: A: H_2O (NH_3H_2O al 0.05 % + NH_4HCO_3 10 mM); B: ACN;

Columna: Welch Xtimate C18 250*100 mm*10 µm;

Temperatura de la columna: ambiente;

Gradiente: 40 %-70 % de B durante 24.0 min;

Caudal: 25 ml/min;

Longitud de onda del monitor: 220 y 254 nm

MÉTODO A DE PURIFICACIÓN POR SFC:

Instrumento: Auno-600;

Fase móvil: A para Heptano y B para EtOH (NH_3H_2O al 0.1 %); B % = modo de elución isocrática del 20 %;

Columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*50 mm, 10 µm);

Temperatura de la columna: 25 °C

Caudal: 130 ml/min

Longitud de onda del monitor: 200 nm

CONDICIONES DE RMN

A menos que se indique otra cosa, los espectros de ^1H RMN se registraron a 500 MHz o 400 MHz en un espectrómetro Bruker Avance III HD 500 MHz o Bruker Avance III HD

400 MHz, respectivamente. Los cambios químicos, δ, se expresan en partes por millón (ppm) y se refieren al pico de disolvente residual. Las siguientes abreviaturas se usan para indicar las multiplicidades y asignaciones generales: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuarteto), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), dc (doblete de cuartetos), hep (hepteto), m (multiplete), pent (penteto), td (triplete de dobletes), cd (cuarteto de dobletes), ap. (aparente) y a. (ancho). Las constantes de acoplamiento, *J*, se indican con una precisión de 0.1 Hz.

Lista de abreviaturas

AIBN	α,α'-azoisobutironitrilo
Ac	acilo
AcN	acetonitrilo
Ac_2O	anhídrido acético
Ar	aromático
ac	acuoso
Bn	bencilo
BOC	tercbutoxicarbonilo
Cbz	grupo carboxibencilo
CDI	carbonildiimidazol
CuI	yoduro de cobre
VC	volúmenes de columna
d	doblete
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DBA	dibencilidenacetona
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	*N*-*N*-dimetilacetamida
DME	dimetoxietano
DMF	*N*-*N*-dimetilformamida

DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	azida de difenilfosforilo
DPPE	etilenbis(difenilfosfina)
dppb	1,3-bis(difenilfosfino)propano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dtbpf	1,1-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
ESI+	Ionización por electronebulización en modo de iones positivos
Et_2O	dietil éter
EtOAc o EA	acetato de etilo
EtOH	alcohol etílico
EtONa	etóxido de sodio
FCC	cromatografía en columna ultrarrápida
h	hora u horas
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de (1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
HFIP	hexafluoroisopropanol
HOAc	ácido acético
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
i-PrOH	alcohol isopropílico
KOAc	acetato de potasio
KOH	hidróxido de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía de líquidos y espectrometría de masas
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
M+H	ion observado por espectrometría de masas creado por la adición de un catión de hidrógeno
mCPBA	ácido 3-cloroperbenzoico

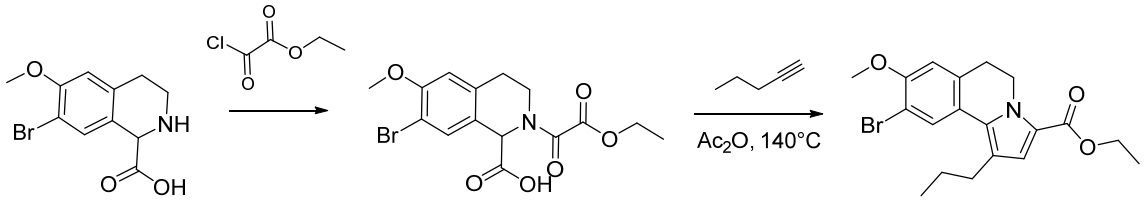
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
Me4tBuXphos	2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
MTBE	metil terc-butil éter
m	multiplete
min	minuto o minutos
ml	mililitros
mol/M	mol/molar
mmol	milimoles
N_2	nitrógeno
NBS	*N*-bromosuccinimida
NH_4OAc	acetato de amonio
NMO	*N*-óxido de 4-metilmorfolina
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
OTf	trifluorometanosulfonato
PE	éter de petróleo
PPA	ácido polifosfórico
c	cuarteto
ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención
s	singulete
Sat.	saturado
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutil amonio
TBAT	difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio
TBDPS	tercbutildifenilsililo

TBSCl	terc-butilclorodimetilsilano
t-BuOH	terc-butanol
t-BuOK	terc-butóxido de potasio
t-BuOLi	terc-butóxido de litio
TCFH	hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio
TEA	trietilamina
TFA	ácido 2,2,2-trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo
$TMSN_3$	azidotrimetilsilano
TMSOK	trimetilsilanolato de potasio
µl	microlitro
XPhos Pd G2	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)
XPhos Pd G3	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

Los compuestos se denominaron con la ayuda del software OpenEye Scientific (Lexichem TK).

MÉTODO DE SÍNTESIS 1

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 1



ETAPA 1, MÉTODO 1

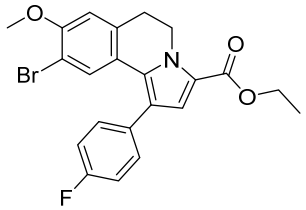
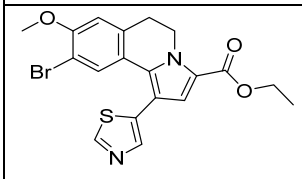
Se añadió 2-cloro-2-oxo-acetato de etilo (12.0 ml, 105.0 mmol, CAS 4755-77-5) a una solución de ácido 7-bromo-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (20.00 g, 69.9 mmol) en THF anhidro (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar ácido 7-bromo-2-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-1-carboxílico en forma de un sólido de

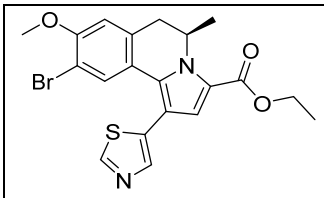
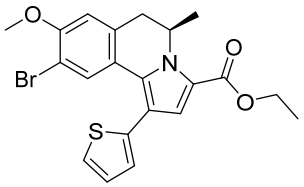
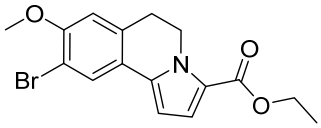
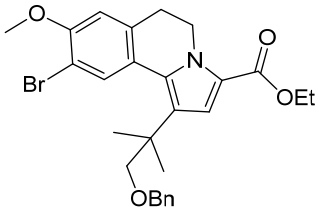
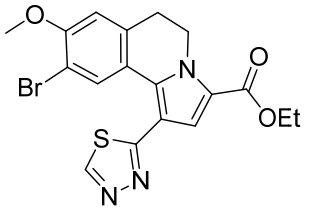
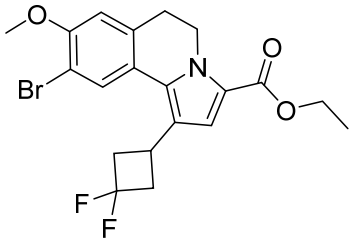
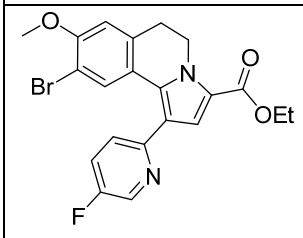
color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo un rendimiento cuantitativo. TR (M2) = 0.75 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 386.1 / 388.1.

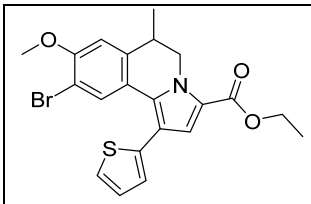
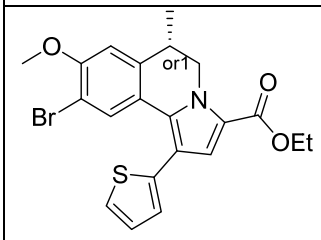
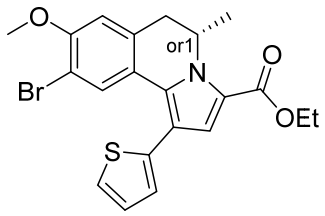
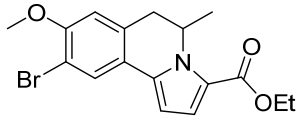
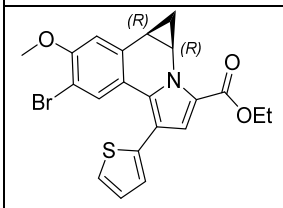
ETAPA 2, MÉTODO 1

Se añadió pent-1-ino (8.6 ml, 87.4 mmol, CAS 627-19-0) a una solución agitada de ácido 7-bromo-2-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-6-metoxi-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-1-carboxílico (26.99 g, 69.9 mmol) en anhídrido acético (207 ml). La mezcla de reacción se colocó en un bloque calentador precalentado a 140 °C y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró *al vacío.* El residuo resultante se recogió en DCM (200 ml) y se agitó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró *al vacío.* Se añadieron heptano (200 ml) y dietil éter (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 30 min. Se realizó una filtración en caliente para proporcionar un sólido. Este sólido se secó y se molió con un mortero para proporcionar 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (13.90 g, rendimiento del 48 %) en forma de un sólido de color pardo. El filtrado se dejó durante la noche a temperatura ambiente y se formaron cristales de color naranja que se aislaron mediante filtración para proporcionar más producto deseado (3.13 g, rendimiento del 11 %) en forma de un sólido de color naranja. TR (M2) = 1.31 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 392.3/394.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.68 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M8) = 1.10 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 444.1/446.1
	9-bromo-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M3) = 1.10 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 433.1/435.1

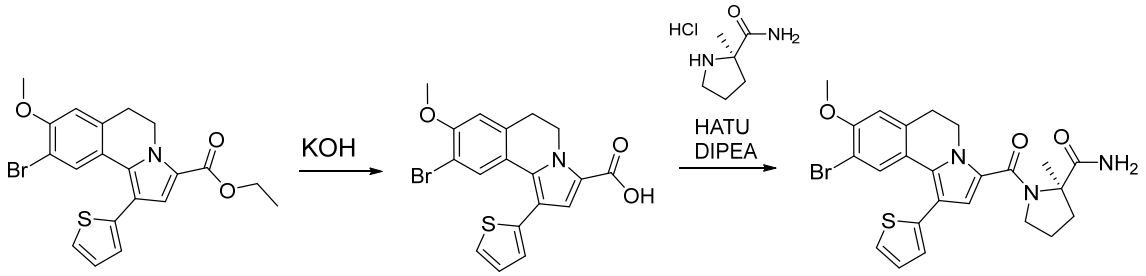
	(5*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M2) = 1.09 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 447.1/449.0
	(5*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M2) = 1.32 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 446.1/448.1
	9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M11) = 2.04 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 350.1/352.1
	1-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M13) = 2.67 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 512.3/514.1
	9-bromo-8-metoxi-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M14) = 1.13 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 434.1/436.0
	9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M22) = 0.97 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 440.1/442.1
	9-bromo-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M19) = 0.89 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 445.2/447.1

	(R*)-9-bromo-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M25) = 3.13 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) TR = 0.89 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 445.2/447.1
	(R*)-9-bromo-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	Método de SFC (11) Primer enantiómero TR (M25) = 0.89 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 446.0/447.9 Segundo enantiómero TR (M25) = 1.80 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 417.9/419.9
	(R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	Método de SFC (11) Segundo enantiómero TR (M15) = 1.08 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 444.8/446.1
	9-bromo-8-metoxi-5-metil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M1) = 2.07 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 364.1/366.1
	(1aR,9bR)-7-bromo-8-metoxi-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa [c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M22) = 1.02 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 444.1/446.1

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 2

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 2



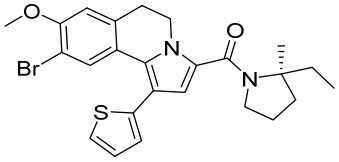
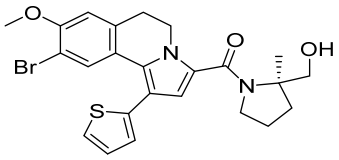
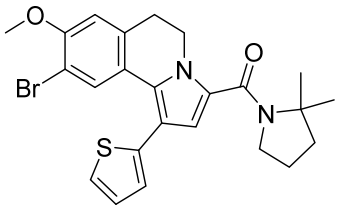
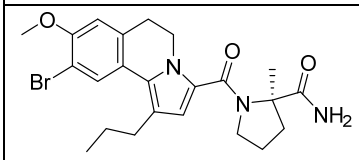
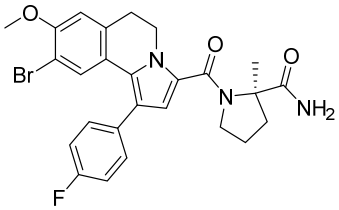
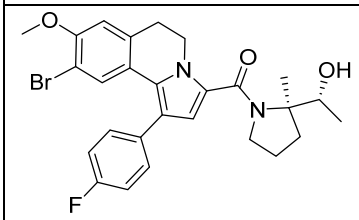
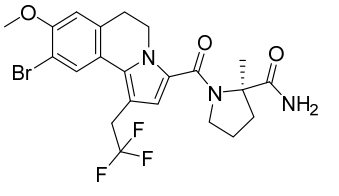
ETAPA 1, MÉTODO 2

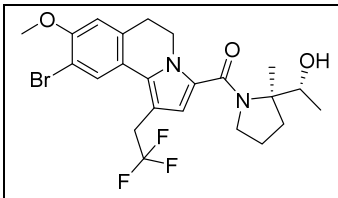
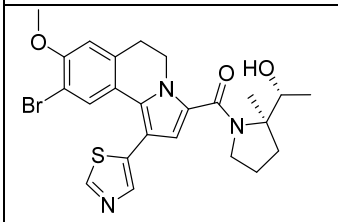
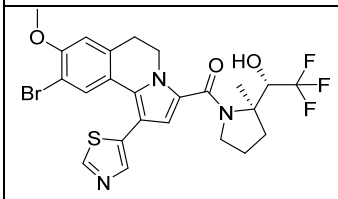
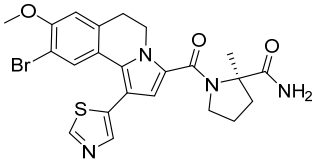
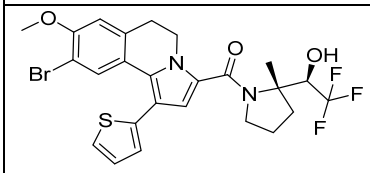
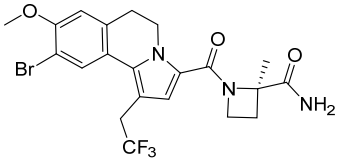
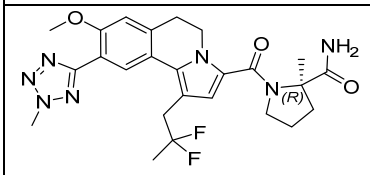
Se añadió hidróxido de potasio (7.93 g, 139.0 mmol) a una solución agitada de 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con un método análogo al método 1 (etapas 1 y 2) usando 2-etinil-tiofeno) (15.00 g, 34.7 mmol) en etanol (300 ml) y agua (100 ml) a 80 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo acuoso se acidificó a pH 1 usando HCl ac 1 M y el sólido suspendido en la capa acuosa se recogió mediante filtración para proporcionar ácido 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (pureza del 83 %, 14.70 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. TR (M2) = 1.03 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 402.9/404.9.

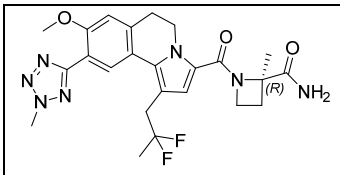
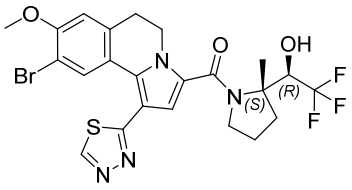
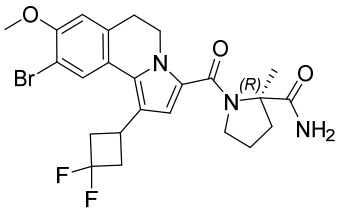
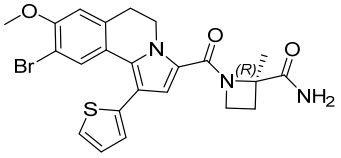
ETAPA 2, MÉTODO 2

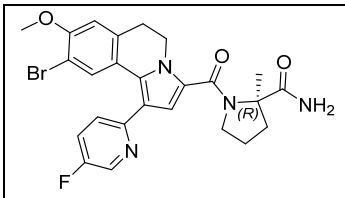
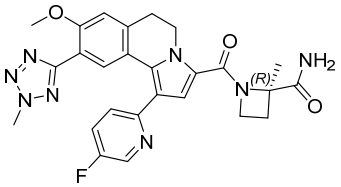
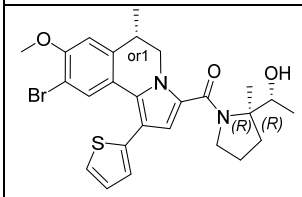
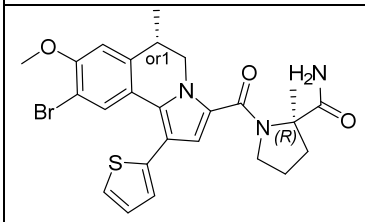
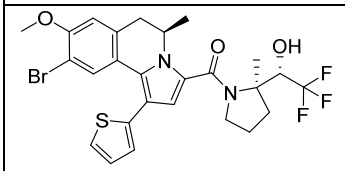
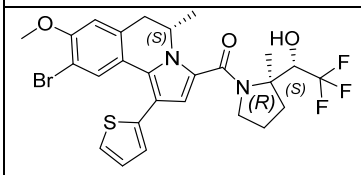
Se añadieron DIPEA (30 ml, 173.0 mmol, CAS 7087-68-5), HATU (14.11 g, 37.1 mmol, CAS 148893-10-1) y clorhidrato de (2*R*)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (4.89 g, 29.7 mmol, CAS 1262381-66-7) a una solución agitada de ácido 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (10.00 g, 24.7 mmol) en DCM (400 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y después se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron, la materia orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y después se concentró al vacío para producir el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano, después MeOH al 0-20 % en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para proporcionar (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (10.27 g, rendimiento del 77 %) en forma de una espuma de color pardo pálido. TR (M2) = 1.00 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 514.2/516.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 7.07 (dd, *J* = 3.4, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.24 – 4.20 (m, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 3H), 1.53 (s, 3H).

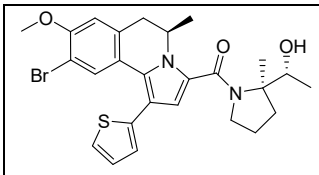
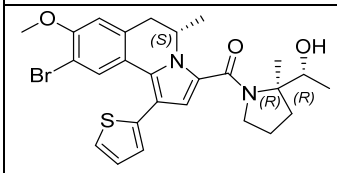
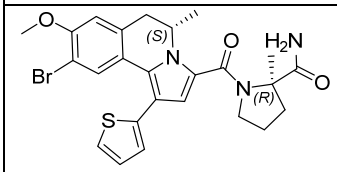
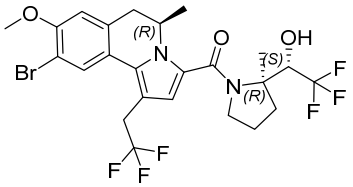
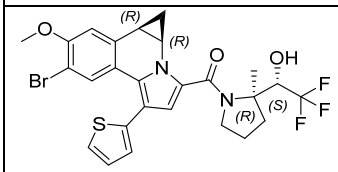
Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-etil-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M2) = 1.23 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 499.1/501.1
	[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M2) = 0.95 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 501.2 / 503.2
	[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metanona	TR (M2) = 1.18 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 485.1 / 487.1
	(2*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida	TR (M2) = 0.96 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 474.2 / 476.2
	(2*R*)-1-[9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida	TR (M2) = 0.98 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 526.0/528.0
	[9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1R)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M3) = 0.99 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 527.3/529.3
	(2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida	TR (M3) = 0.90 min, [M+H]+ (ESI+) 514.1/516.1

	[9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M3) = 1.09 min, [M+H]+ (ESI+) 515.3/517.3
	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M2) = 0.91 min, [M+H]+ (ESI+) 516.1/518.1
	(9-bromo-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M2) = 0.99 min, [M+H]+ (ESI+) 570.0/572.0
	(2*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil)-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida	TR (M2) = 0.97 min, [M+H]+ (ESI+) 515.1/517.1
	[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M2) = 1.14 min, [M+H]+ (ESI+) 569.1/571.1
	(*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida	TR (M13) = 1.74 min [M+H]+ (ESI+) 500.3/502.0
	(*R*)-1-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida	TR (M29) = 0.62 min [M+H]+ (ESI+) 514.1

	(*R*)-1-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida	TR (M13) = 1.38 min [M+H]+ (ESI+) 500.3
	(9-bromo-8-metoxi-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 1.13 min [M+H]+ (ESI+) 571.2/573.2
	(*R*)-1-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida	TR (M13) = 1.86 min [M-128.1]+ (ESI+) 394.2/396.2
	(*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (br, d, *J* = 5.13 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.21 (br s, 1 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 7.06 (br d, *J* = 2.75 Hz, 1 H), 6.69 (br s, 1 H), 4.46 - 4.57 (m, 1 H), 4.28 - 4.45 (m, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.01 (br t, *J* = 6.38 Hz, 2 H), 2.36 - 2.46 (m, 1 H), 1.97 - 2.09 (m, 1 H), 1.68 (br s, 3 H)

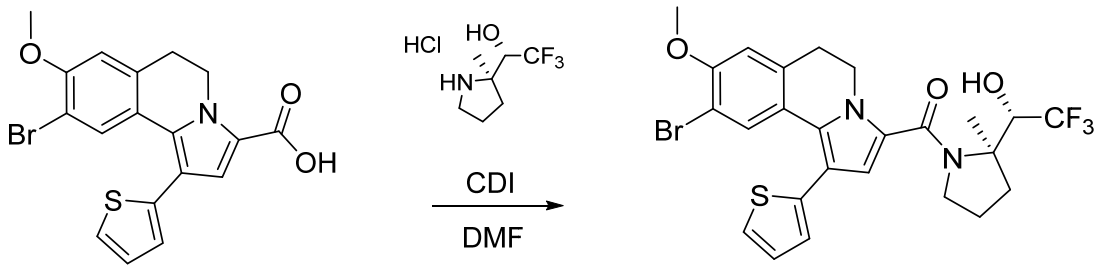
	(*R*)-1-(9-bromo-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida	TR (M13) = 1.48 min [M+H]+ (ESI+) 528.2/530.2
	(*R*)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida	TR (M20) = 1.34 min [M+H]+ (ESI+) 517.2
	((*S**)-9-bromo-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-((R)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 2.11 min [M+H]+ (ESI+) 529.2/531.2
	(*R*)-1-((*S**)-9-bromo-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida	TR (M11) = 3.21 min [M+H]+ (ESI+) 528.2/530.2
	((*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 2.12 min [M+H]+ (ESI+) 583.3/585.3
	((*S*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 2.28 min [M+H]+ (ESI+) 583.2/585.3

	((*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-((R)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 2.12 min [M+H]+ (ESI+) 529.1/531.1
	((*S*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-((R)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 2.12 min [M+H]+ (ESI+) 529.1/531.2
	(*R*)-1-((S)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida	TR (M27) = 2.47 min [M+H]+ (ESI+) 528.4/530.0
	((*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M30) = 0.62 min [M+H]+ (ESI+) 583.2/585.1
	((1aR,9bR)-7-bromo-8-metoxi-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M11) = 0.72 min [M+H]+ (ESI+) 581.2/583.2

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 3

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 3

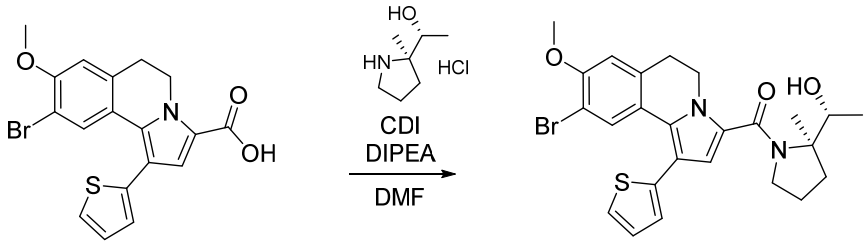


ETAPA 1, MÉTODO 3

Se añadió clorhidrato de (1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (447 mg, 2.0 mmol, sintetizado mediante el método 16) a una solución agitada de di(imidazol-1-il)metanona (412 mg, 2.5 mmol, CAS 530-62-1) y ácido 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (690 mg, 1.7 mmol) en DMF anhidra (10 ml) y se dejó a ta durante la noche. Después, la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 8 h antes de volver a tratarla con clorhidrato de (1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (447 mg, 2.0 mmol) y se agitó a ta durante 72 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió entre DCM y agua. Las capas se separaron, la materia orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo EtOAc al 0-100 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar [9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona (pureza del 80 %, 1.05 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color beige. TR (M2) = 1.15 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 569.1/571.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.99 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 4

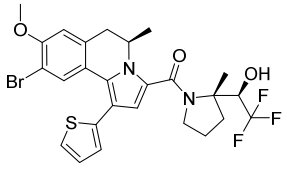
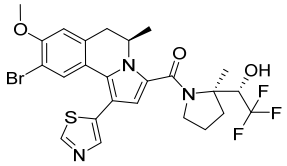
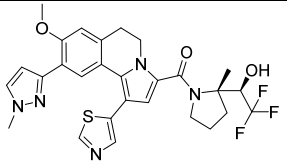
ESQUEMA PARA EL MÉTODO 4

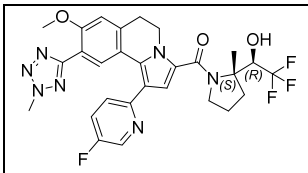
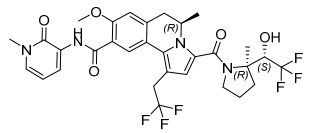


ETAPA 1, MÉTODO 4

Se añadió clorhidrato de (1*R*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (492 mg, 3.0 mmol, sintetizado mediante el método 15) a una solución agitada de di(imidazol-1-il)metanona (602 mg, 3.7 mmol, CAS 530-62-1) y ácido 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (1.00 g, 2.5 mmol) en DMF anhidra (14 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2.5 h. Se añadió DIPEA (1.1 ml, 6.2 mmol, CAS 7087-68-5) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se disolvió en DCM y agua. Las capas se separaron, la materia orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar un aceite que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo EtOAc al 0-100 % en heptano). Las fracciones se concentraron al vacío para proporcionar [9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona (pureza del 72.0 %) (594 mg, 0.8 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. TR (M3) = 0.99 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 515.3 / 517.3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.55 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.44 (p*, J* = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (ddd, *J* = 10.0, 6.6, 3.5 Hz, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 1H), 3.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (ddd, *J* = 12.6, 10.2, 7.7 Hz, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

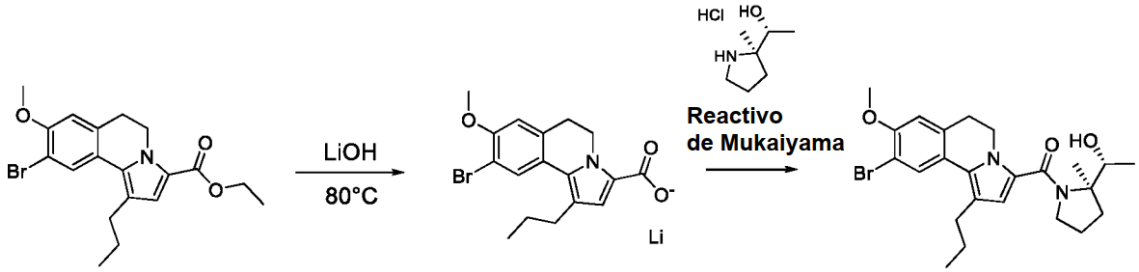
Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	[(5*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M2) = 1.25 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 583.0/585.0
	[(5*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M2) = 1.25 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 583.0/585.0
 **Compuesto 4-1**	[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.46 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 572.2

 **Compuesto 4-2**	(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M36) = 3.99 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 586.3
 **Compuesto 4-3**	(*R*)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M34) = 2.77 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 655.3

MÉTODO DE SÍNTESIS 5

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 5



ETAPA 1, MÉTODO 5

Se añadió hidróxido de litio acuoso 1 M (1.1 ml, 1.1 mmol) a una suspensión agitada de 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0.5 mmol, sintetizado mediante el método 1) en etanol (4.7 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h, formando una solución. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar el producto hidróxido de 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de litio (226 mg, cuantitativo) en forma de un polvo de color blanquecino. TR (M2) = 1.03 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 364.1/366.1; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 2H), 1.59 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

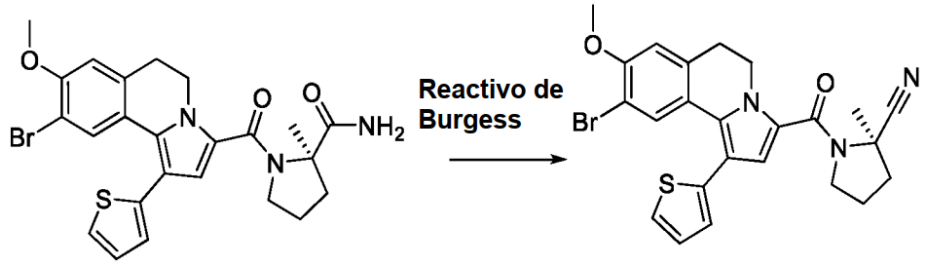
ETAPA 2, MÉTODO 5

Se añadió DIPEA (1.4 ml, 8.0 mmol, CAS 7087-68-5) a una suspensión agitada de hidróxido de 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de litio (1.04 g, 2.6 mmol) y (1*R*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (580 mg, 1.3 mmol, sintetizado mediante el método 15) en DMA (25 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min, formando una solución turbia. Se añadió yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (1.50 g, 5.9 mmol, CAS 14338-32-0) y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó

con agua (150 ml), se sometió a ultrasonidos y se dejó reposar durante 10 min. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua (3 x 30 ml). Después, los sólidos se disolvieron en EtOAc (200 ml) y la mezcla orgánica se filtró a través de una función de filtro hidrófobo. El filtrado orgánico se concentró *al vacío* para proporcionar el producto en bruto (913 mg) en forma de un polvo de color castaño. El producto en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 10-100 % en heptano) para proporcionar (9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona (507 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un polvo de color castaño pálido. TR (M2) = 1.02 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 475.2/477.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 1H), 4.25 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (dt, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.05 (dt, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.02 – 0.92 (m, 6H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 6

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 6

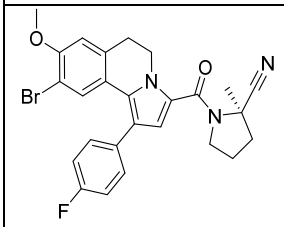
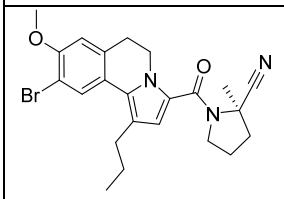
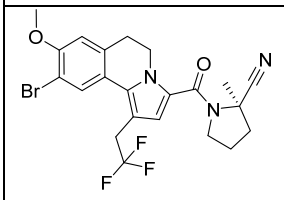
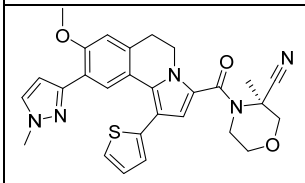
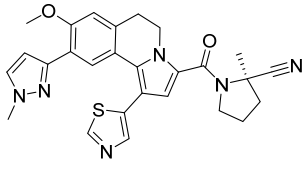
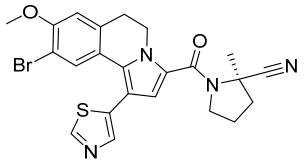


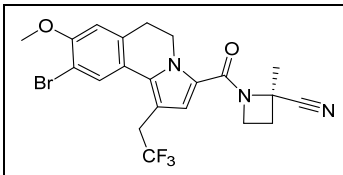
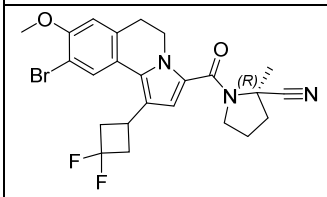
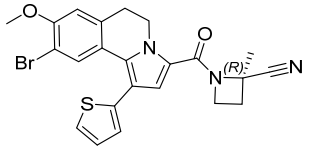
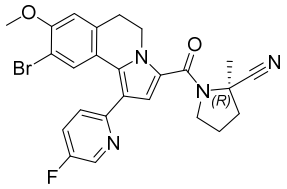
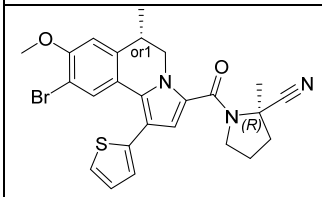
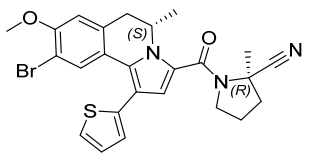
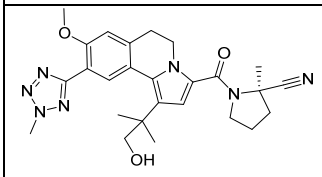
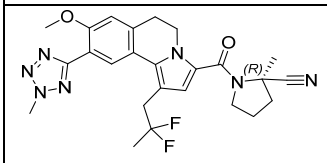
ETAPA 1, MÉTODO 6

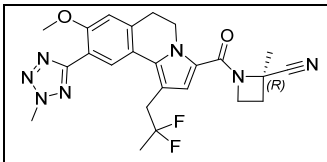
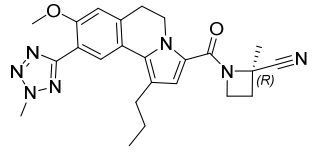
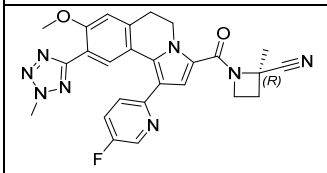
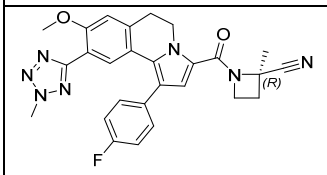
Se añadió (*N*-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo) (2.35 g, 9.9 mmol, CAS 29684-56-8) (reactivo de Burgess) a una mezcla de (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (2.54 g, 4.9 mmol, sintetizada mediante el método 2) en THF (20 ml) y DCM (20 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (solución saturada de NaCl en agua desionizada) (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo EtOAc al 0-100 % en heptano) y el producto que contenía las fracciones se concentró al vacío para proporcionar (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (92 %) (2.10 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. TR (M2) = 1.09 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 496.0/497.9; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.58 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H),

7.16 – 7.11 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.46 – 4.37 (m, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 4H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = 9.0, 3.7 Hz, 1H), 2.12 (ddd, *J* = 12.8, 10.1, 6.0 Hz, 1H), 2.02 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.74 (s, 3H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	(2*R*)-1-[9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M2) = 1.11 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 508.0 / 510.0
	(2*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil)-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M2) = 1.13 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 456.2 / 458.2
	(2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M3) = 1.06 min, (ESI+) (M+H)+ 496.2/498.2
 **Compuesto 6-1**	(3*S*)-4-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-metil-morfolin-3-carbonitrilo	TR (M5) = 3.78 min, (ESI+) (M+H)+ 514.3
 **Compuesto 6-2**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.17 min, (ESI+) (M+H)+ 499.3
	(2*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil)-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M2) = 0.93 min, (ESI+) (M+H)+ 497.1/499.1

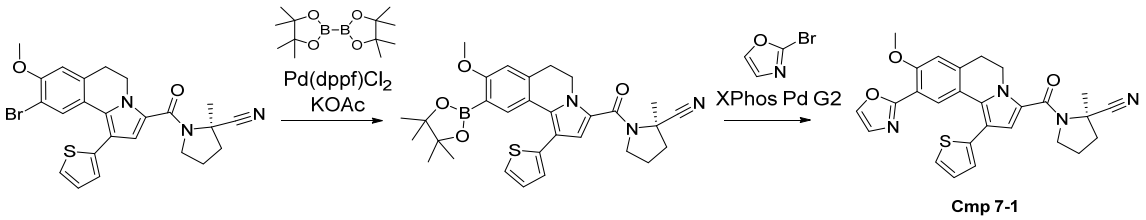
	(*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M11) = 1.99 min, (ESI+) (M+H)+ 482.2/484.1
	(*R*)-1-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M27) = 2.61 min, (ESI+) (M+H)+ 504.0/506.0
	(*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M25) = 2.66 min, (ESI+) (M+H)+ 482.0/484.0
	(*R*)-1-(9-bromo-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M13) = 1.88 min, (ESI+) (M+H)+ 509.2/511.1
	(*R**)-1-((S)-9-bromo-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M11) = 2.14 min, (ESI+) (M+H)+ 510.2/512.2
	(*R*)-1-((S)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M12) = 0.733 min, (ESI+) (M+H)+ 510.2/512.2
 **Compuesto 6-3**	(*R*)-1-(1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M36) = 3.08 min, (ESI+) (M-OH)+ 472.1
 **Compuesto 6-4**	(*R*)-1-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M36) = 2.92 min, (ESI+) (M+H)+ 496.3

 **Compuesto 6-5**	(*R*)-1-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M24) = 2.84 min, (ESI+) (M+H)+ 482.2
 **Compuesto 6-6**	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M37) = 2.67 min, (ESI+) (M+H)+ 446.2
 **Compuesto 6-7**	(*R*)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M24) = 2.76 min, (ESI+) (M+H)+ 499.1
 **Compuesto 6-8**	(*R*)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M24) = 3.02 min, (ESI+) (M+H)+ 498.2

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 7

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 7



ETAPA 1, MÉTODO 7

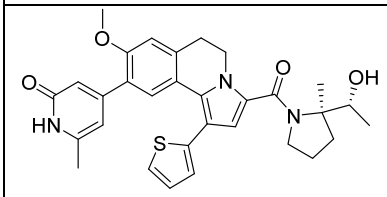
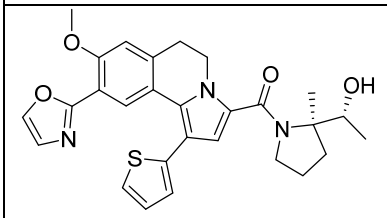
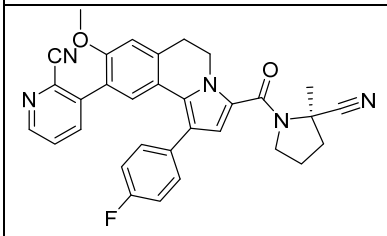
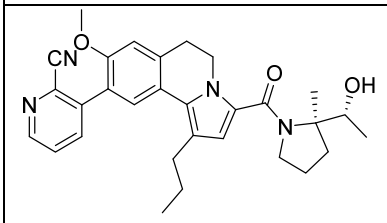
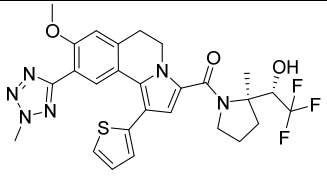
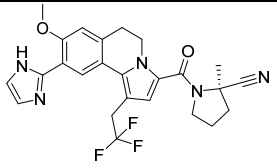
En un vial de alivio de presión, se disolvieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (338 mg, 1.3 mmol, CAS 73183-34-3), (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (600 mg, 1.2 mmol, sintetizado mediante el método 6) y acetato de potasio (300 mg, 3.0 mmol, CAS 127-08-2) en 1,4-dioxano anhidro (13 ml) y se desgasificaron con nitrógeno. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (99 mg, 121 µmol, CAS 95464-05-4) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La

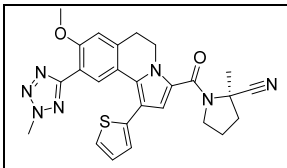
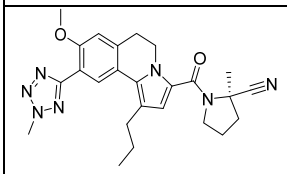
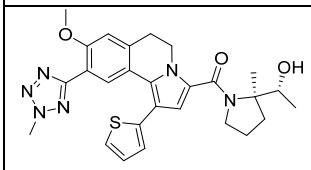
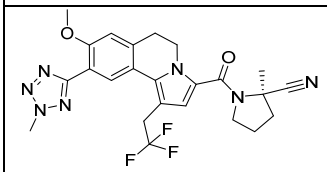
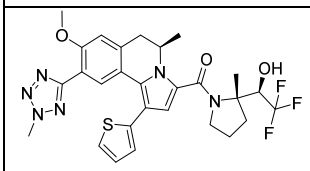
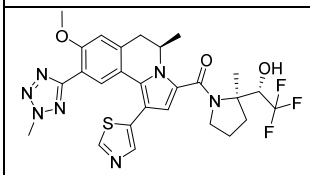
mezcla de reacción se concentró y se dividió entre DCM y agua. Las capas se separaron, los compuestos orgánicos se hicieron pasar a través de un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío. Después, el material en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar (2*R*)-1-[8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (425 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color pardo pálido. TR (M2) = 1.1 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 544.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.40 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 4.26 (dt, *J* = 13.1, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 8.8, 7.3, 3.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.93 (dd, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.17 (s, 12H)

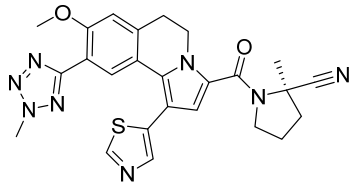
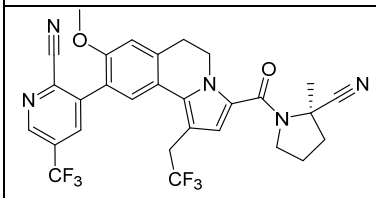
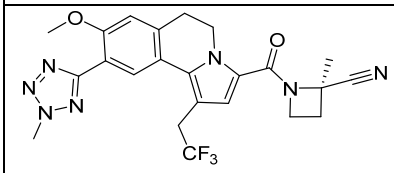
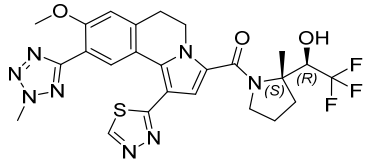
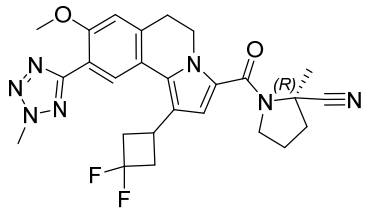
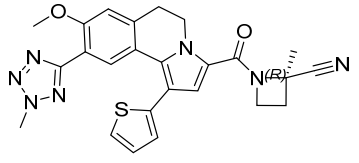
ETAPA 2, MÉTODO 7

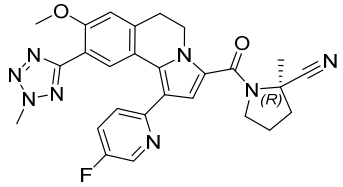
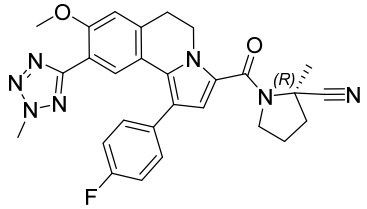
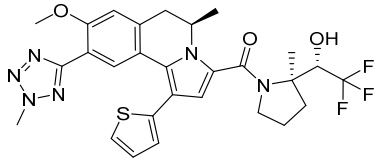
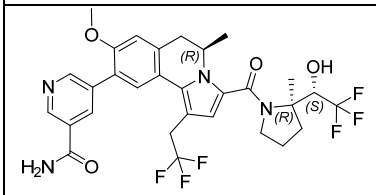
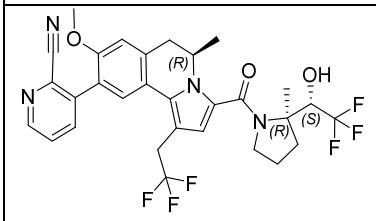
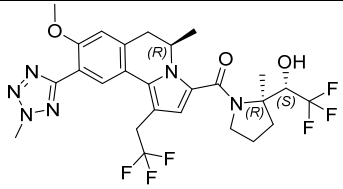
Una solución de (2*R*)-1-[8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (100 mg, 184 µmol), 2-bromo-1,3-oxazol (34 mg, 221 µmol, CAS 125533-82-6) y carbonato de cesio (240 mg, 736 µmol, CAS 534-17-8) en 1,4-dioxano (2.4 ml) y agua (0.6 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadió XPhos Pd G2 (29 mg, 18 µmol, CAS 1310584-14-5) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se dejó enfriar a ta, se trató con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P2) y después HPLC prep. básica (Método P4) para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se purificó adicionalmente mediante preparación quiral (Chiralpak AD-H, fase móvil con etanol a 9 ml/min) y se liofilizó para proporcionar (2*R*)-1-[8-metoxi-9-oxazol-2-il-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (Compuesto 7-1) (24 mg, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M4) = 3.62 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 485.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 3.9, 2.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 1H), 4.35 – 4.23 (m, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 4H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.13 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.19 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.85 (m, 2H), 1.74 (s, 3H).

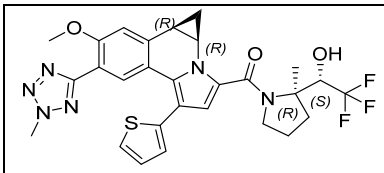
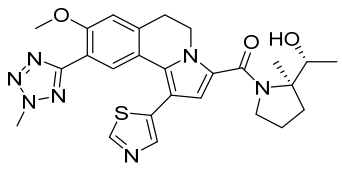
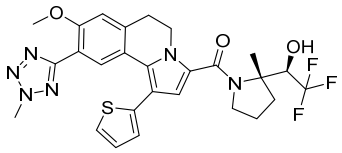
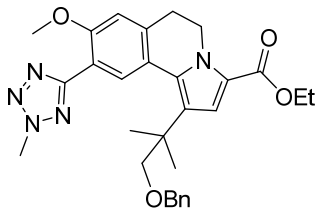
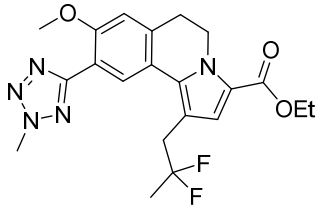
Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 7-2**	4-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-6-metil-1*H*-piridin-2-ona	TR (M4) = 3.17 min [M+H]+ (ESI+) 544.3
 **Compuesto 7-3**	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-oxazol-2-il-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M4) = 3.54 min [M+H]+ (ESI+) 504.3
 **Compuesto 7-4**	3-[3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]piridin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 4.02 min [M+H]+ (ESI+) 532.3
 **Compuesto 7-5**	3-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]piridin-2-carbonitrilo	TR (M2) = 0.99 min [M+H]+ (ESI+) 499.7
 **Compuesto 7-6**	[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.80 min [M+H]+ (ESI+) 573.2
 **Compuesto 7-7**	(2*R*)-1-[9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 2.05 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 484.3

 **Compuesto 7-8**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.53 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 500.2
 **Compuesto 7-9**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.61 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 460.1
 **Compuesto 7-10**	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M4) = 3.57 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 519.1
 **Compuesto 7-11**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.52 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 500.1
 **Compuesto 7-12**	[(5*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 4.04 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 587.4
 **Compuesto 7-13**	[(5*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M5) = 3.49 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 588.3

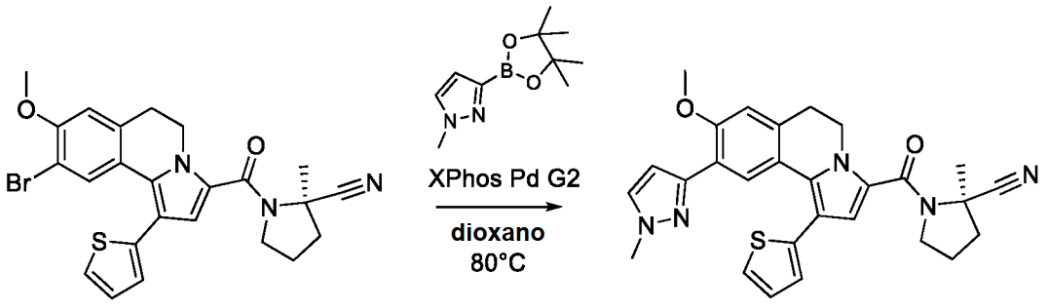
 **Compuesto 7-14**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 2.93 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 501.2
 **Compuesto 7-15**	(*R*)-3-(3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)-5-(trifluorometil)picolinonitrilo	TR (M36) = 3.45 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 588.3
 **Compuesto 7-16**	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M24) = 2.89 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 489.1
 **Compuesto 7-17**	(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*S*)-2-metil-2-((*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M36) = 2.71 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 575.3
 **Compuesto 7-18**	(*R*)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M36) = 3.04 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 508.3
 **Compuesto 7-19**	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M24) = 2.96 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 486.1

 **Compuesto 7-20**	(*R*)-1-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M36) = 2.82 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 513.2
 **Compuesto 7-21**	(*R*)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M24) = 3.10 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 512.1
 **Compuesto 7-22**	((*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M35) = 3.07 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 587.2
 **Compuesto 7-23**	5-((*R*)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)nicotinamida	TR (M35) = 2.91 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 625.0
 **Compuesto 7-24**	3-((*R*)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo	TR (M35) = 3.14 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 607.3
 **Compuesto 7-25**	((*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M25) = 2.42 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 587.2

 **Compuesto 7-26**	((1a*R*,9b*R*)-8-metoxi-7-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M13) = 3.20 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 585.2
 **Compuesto 7-27**	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M4) = 2.82 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 520.2
 **Compuesto 7-28**	[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.80 min [M+H]+ (ESI+) 573.2
	1-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M34) = 0.65 min [M+H]+ (ESI+) 516.4
	1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M29) = 1.32 min [M-Et]+ (ESI+) 404.2

MÉTODO DE SÍNTESIS 8

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 8

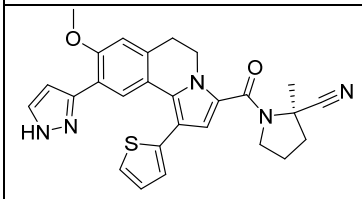
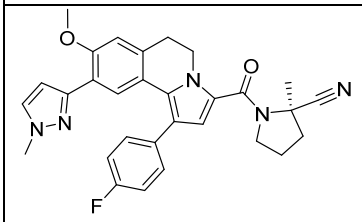
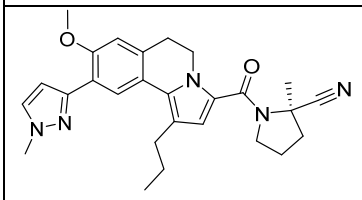
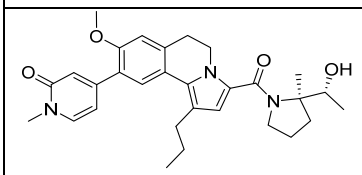
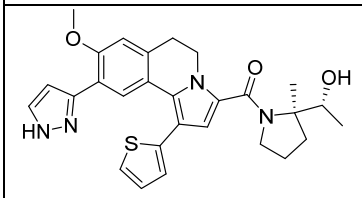
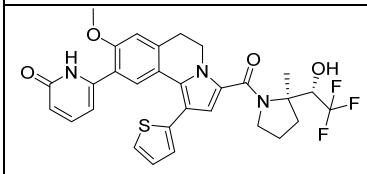


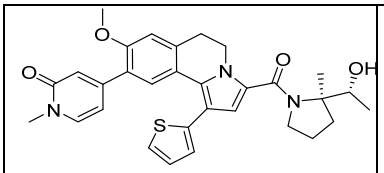
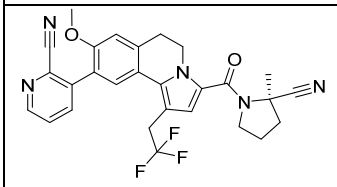
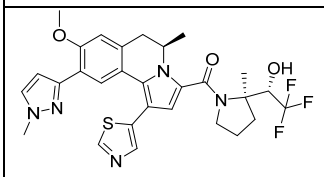
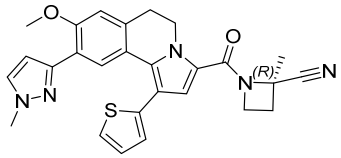
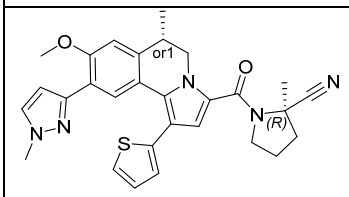
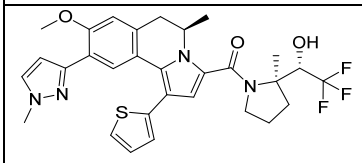
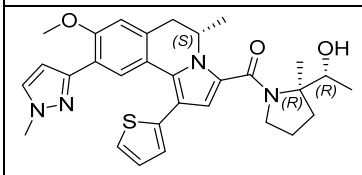
Cmp 8-1

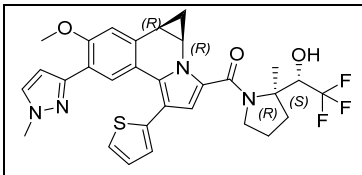
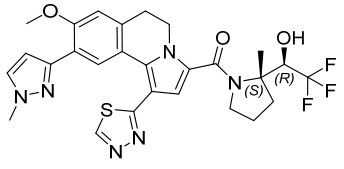
ETAPA 1, MÉTODO 8

Una solución de (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (600 mg, 1.2 mmol, sintetizado mediante el método 6), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (334 mg, 1.6 mmol, CAS 1020174-04-2), carbonato de cesio (1.58 g, 4.8 mmol, CAS 534-17-8) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (6 ml) se desgasificó con nitrógeno. Se añadió XPhos Pd G2 (190 mg, 121 µmol, CAS 1310584-14-5) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a ta, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El compuesto se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó adicionalmente mediante FCC de fase inversa (MeCN al 10-100 % en agua). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío, se liofilizaron y se secaron en horno de vacío durante el fin de semana para proporcionar (2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (Compuesto 8-1) (349 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M4) = 3.82 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 498.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.20 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.74 (s, 3H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 8-2**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1*H*-pirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.57 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 484.2
 **Compuesto 8-3**	(2*R*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.94 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 510.3
 **Compuesto 8-4**	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.95 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 458.3
 **Compuesto 8-5**	4-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-1-metil-piridin-2-ona	TR (M4) = 3.36 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 504.4
 **Compuesto 8-6**	[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1*H*-pirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M4) = 3.5 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 503.3
 **Compuesto 8-7**	6-[8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-1*H*-piridin-2-ona	TR (M4) = 3.66 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 584.2

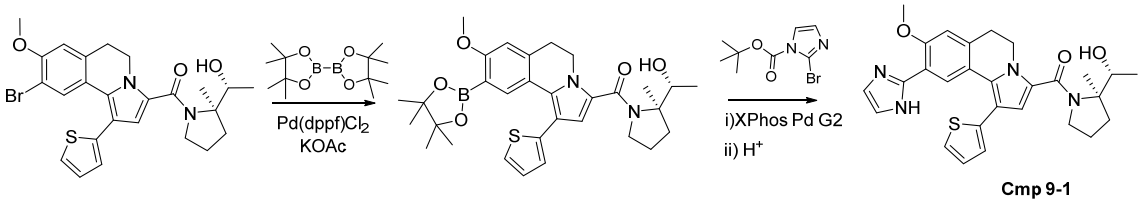
 **Compuesto 8-8**	4-[3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]-1-metil-piridin-2-ona	TR (M4) = 3.28 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 544.3
 **Compuesto 8-9**	3-[3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-il]piridin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.71 min $[M+Na]^+$ (ESI^+) 542.2
 **Compuesto 8-10**	[(5*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.62 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 586.2
 **Compuesto 8-11**	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	TR (M36) = 3.10 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 484.2
 **Compuesto 8-12**	(*R*)-1-((S*)-8-metoxi-6-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M36) = 3.24 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 512.3
 **Compuesto 8-13**	((*R*)-8-metoxi-5-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M35) = 3.19 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 585.2
 **Compuesto 8-14**	((*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-il)((*S*)-8-metoxi-5-metil-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)metanona	TR (M35) = 2.99 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 531.2

 **Compuesto 8-15**	((1a*R*,9b*R*)-8-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M25) = 2.54 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 583.2
 **Compuesto 8-16**	(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	TR (M36) = 2.84 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 573.3/574.3

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 9

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 9



Cmp 9-1

ETAPA 1, MÉTODO 9

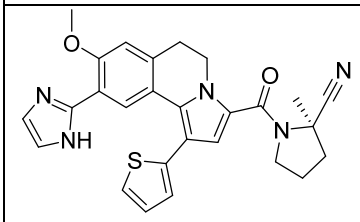
Se disolvieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (234 mg, 922 µmol, CAS 73183-34-3), [9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona (540 mg, 838 µmol, sintetizada mediante el método 4) y acetato de potasio (208 mg, 2.1 mmol, CAS 127-08-2) en 1,4-dioxano anhidro (8 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (68 mg, 84 µmol, CAS 95464-05-4) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se dividió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó a través de un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar [(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona (230 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M5) = 1.02 min $[M+H]^+$ (ESI^+ 563.5; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ

7.67 (s, 1H), 7.49 – 7.46 (m, 1H), 7.07 – 7.01 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.40 (m, 1H), 4.34 – 4.27 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.85 – 3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.56 – 1.51 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.17 (s, 12H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 9

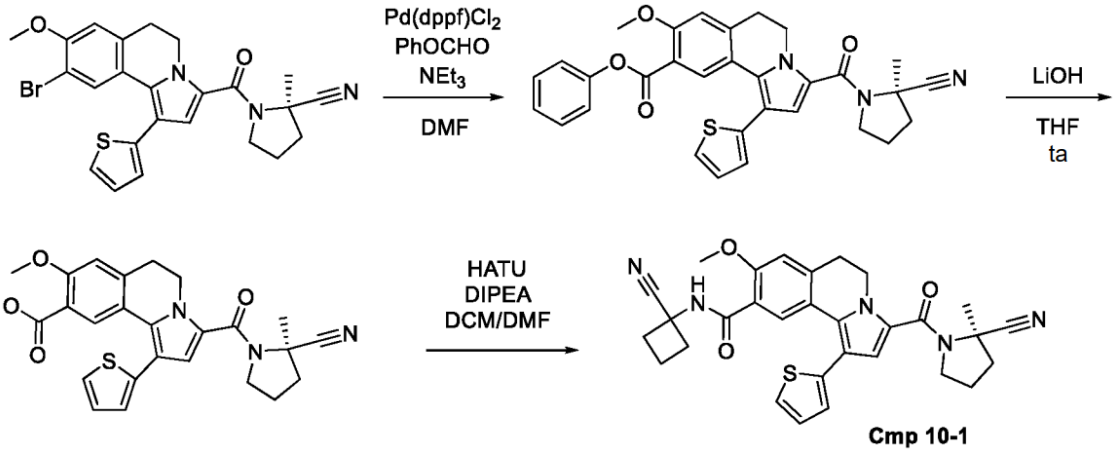
Una solución de [(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona (110 mg, 176 µmol), *terc*-2-bromoimidazol-1-carboxilato de butilo (52 mg, 211 µmol, CAS 1207457-15-5), carbonato de cesio (229 mg, 704 µmol, CAS 534-17-8) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (680 µl) se desgasificó con N_2. Se añadió XPhos Pd G2 (28 mg, 18 µmol, CAS 1310584-14-5), la reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante HPLC prep. ácida (P3). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para proporcionar [(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona (Compuesto 9-1) (13 mg, rendimiento del 14 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M4) = 2.1 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 503.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.49 – 4.41 (m, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.58 – 1.53 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

El siguiente análogo se preparó mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 9-2**	(2*R*)-1-[9-(1*H*-imidazol-2-il)-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 2.15 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 484.3

MÉTODO DE SÍNTESIS 10

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 10



ETAPA 1, MÉTODO 10

En un tubo de presión de 20 ml, una solución agitada de (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (300 mg, 604 µmol, sintetizado mediante el método 6), formiato de fenilo (340 µl, 3.0 mmol, CAS 1864-94-4) y trietilamina (420 µl, 3.0 mmol, CAS 121-44-8) en DMF anhidra (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (44 mg, 60 µmol, CAS 72287-26-4), la solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, el CO se liberó lentamente y después se purgó con nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *al vacío* para producir un residuo que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (280 mg, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M2) = 1.05 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 538.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.13 – 7.03 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 4.35 – 4.28 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 4H), 3.86 – 3.77 (m, 1H), 3.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.67 – 1.53 (m, 1H).

ETAPA 2, MÉTODO 10

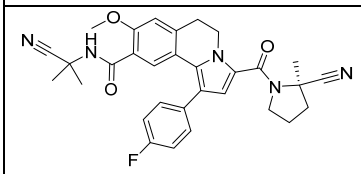
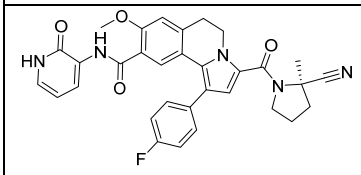
Se añadió hidrato de hidróxido de litio 2 M ac. (1.4 ml, 2.8 mmol) a una solución agitada de 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (pureza del 90 %, 280 mg, 469 µmol) en THF (3 ml) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío,

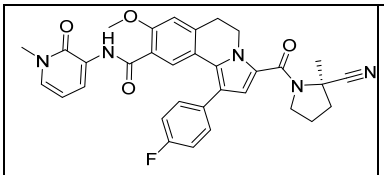
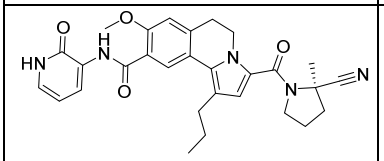
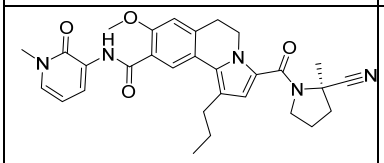
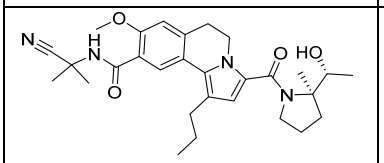
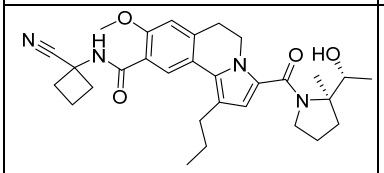
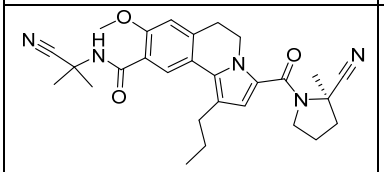
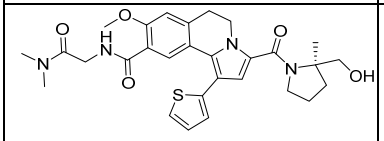
se acidificó a pH 1 con HCl ac 1 M y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se hicieron pasar a través de un cartucho separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxílico (pureza del 80 %, 270 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M2) = 0.83 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 462.2.

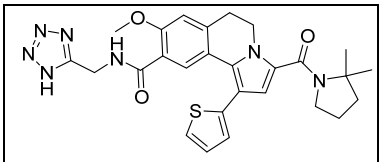
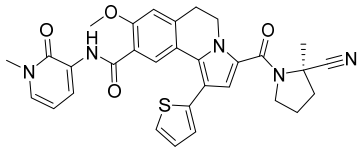
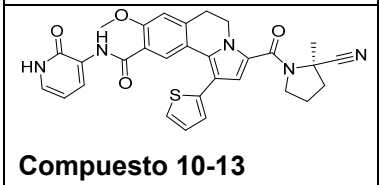
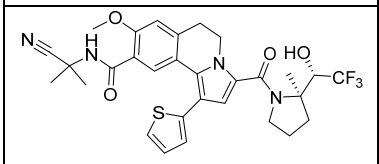
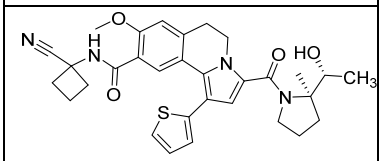
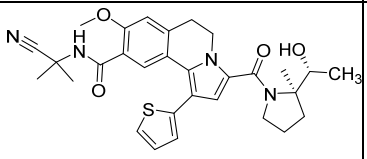
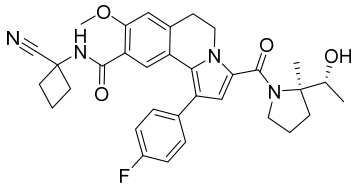
ETAPA 3, MÉTODO 10

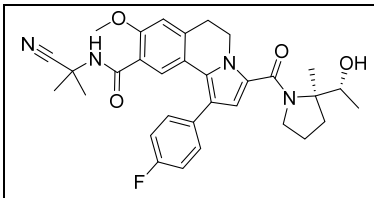
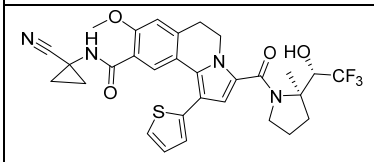
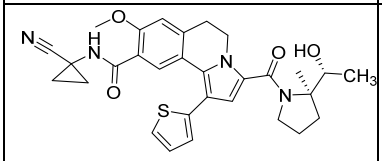
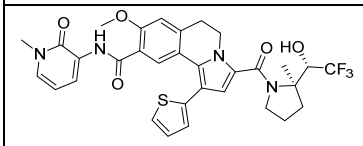
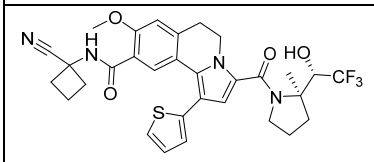
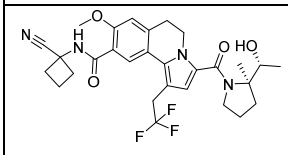
Se añadieron HATU (111 mg, 293 µmol, CAS 148893-10-1) y clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo (1:1) (31 mg, 234 µmol, CAS 845821-84-3) a una solución agitada de ácido 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxílico (90 mg, 195 µmol) y DIPEA (140 µl, 780 µmol, CAS 7087-68-5) en DCM (4 ml) y DMF anhidro (400 µl) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P2) y las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para proporcionar *N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida (Compuesto 10-1) (36 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M4) = 3.76 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 540.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.43 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.28 (dt, *J* = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 – 3.76 (m, 2H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 12.9, 9.4, 7.7 Hz, 2H), 2.14 (ddd, *J* = 12.7, 10.1, 5.9 Hz, 1H), 2.08 – 1.86 (m, 4H), 1.75 (s, 3H).

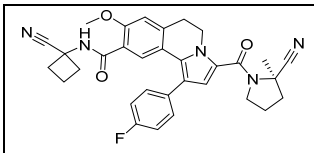
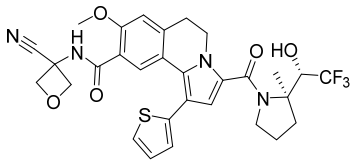
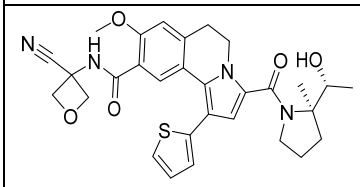
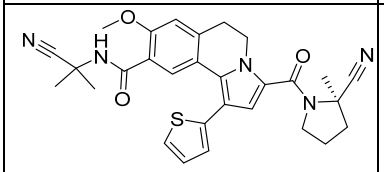
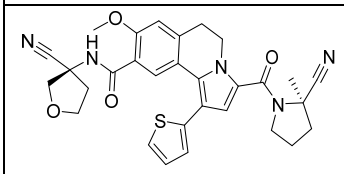
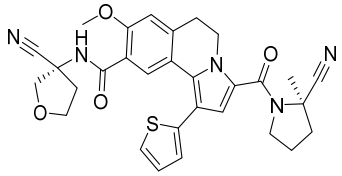
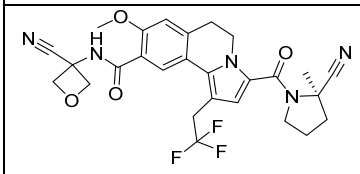
Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

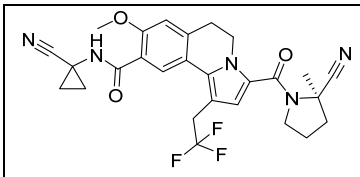
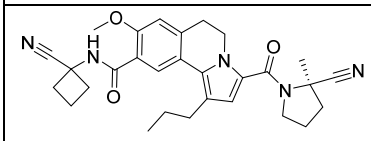
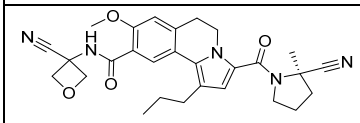
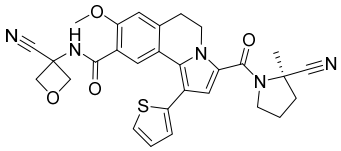
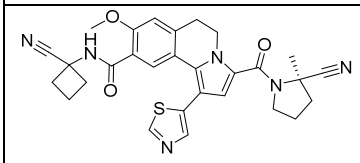
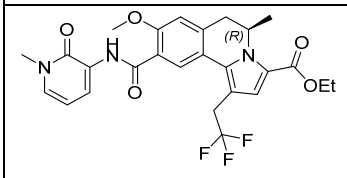
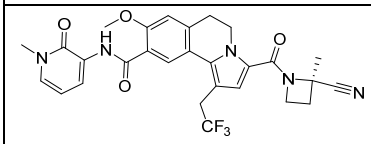
Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 10-2**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.81 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 540.2
 **Compuesto 10-3**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.53 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 566.2

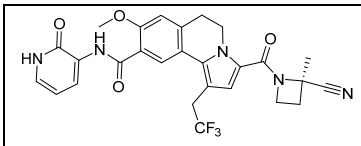
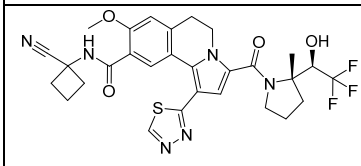
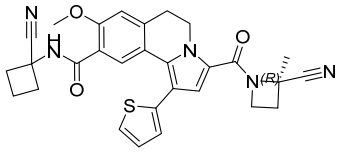
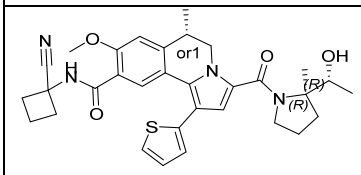
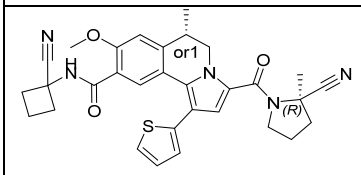
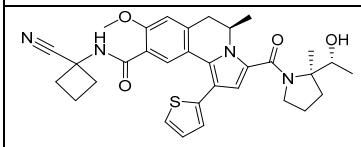
 **Compuesto 10-4**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.79 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 580.2
 **Compuesto 10-5**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.48 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 514.3
 **Compuesto 10-6**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.79 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 528.3
 **Compuesto 10-7**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.89 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 507.7
 **Compuesto 10-8**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.97 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 519.3
 **Compuesto 10-9**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.80 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 488.3
 **Compuesto 10-10**	*N*-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 2.97 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 551.3

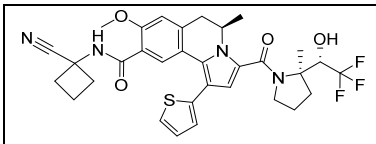
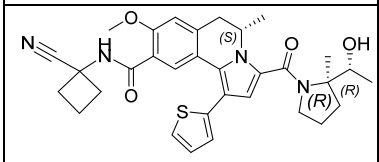
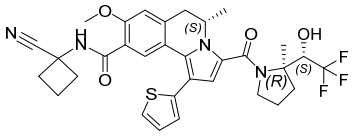
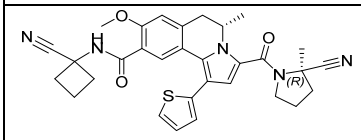
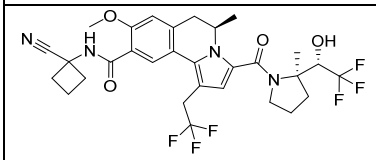
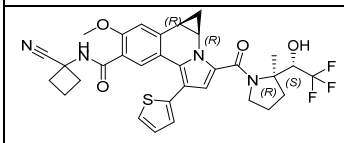
 **Compuesto 10-11**	3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.46 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 532.3
 **Compuesto 10-12**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.64 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 568.2
 **Compuesto 10-13**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.35 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 554.2
 **Compuesto 10-14**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.91 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 601.3
 **Compuesto 10-15**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.68 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 559.3
 **Compuesto 10-16**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.61 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 547.3
 **Compuesto 10-17**	*N*-(1-cianociclobutil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.82 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 571.3

 **Compuesto 10-18**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-1-(4-fluorofenil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.74 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 559.3
 **Compuesto 10-19**	*N*-(1-cianociclopropil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.78 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 599.2
 **Compuesto 10-20**	*N*-(1-cianociclopropil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.44 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 545.4
 **Compuesto 10-21**	8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.91 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 641.3
 **Compuesto 10-22**	*N*-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 4.02 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 613.3
 **Compuesto 10-23**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M5) = 3.61 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 559.4

 **Compuesto 10-24**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.88 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 552.3
 **Compuesto 10-25**	*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.87 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 615.1
 **Compuesto 10-26**	*N*-(3-cianooxetan-3-il)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M5) = 3.45 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 561.4
 **Compuesto 10-27**	*N*-(1-ciano-1-metil-etil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M5) = 3.66 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 528.4
 **Compuesto 10-28**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*R**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.65 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 556.1
 **Compuesto 10-29**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*S**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.64 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 556.1
 **Compuesto 10-30**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.39 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 542.2

 **Compuesto 10-31**	*N*-(1-cianociclopropil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M5) = 3.48 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 526.4
 **Compuesto 10-32**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 4.00 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 500.1
 **Compuesto 10-33**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.71 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 502.1
 **Compuesto 10-34**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-(3-cianooxetan-3-il)-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.63 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 542.1
 **Compuesto 10-35**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.21 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 541.2
	(*R*)-8-metoxi-5-metil-9-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3il)carbamoil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M30) = 0.57 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 518.3
 **Compuesto 10-36**	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M28) = 2.60 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 554.2

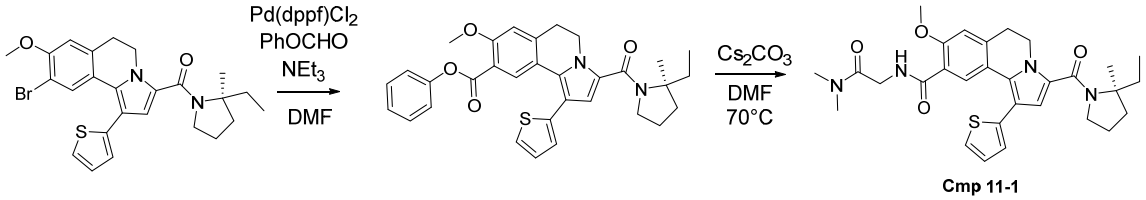
 **Compuesto 10-37**	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M24) = 2.80 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 540.1
 **Compuesto 10-38**	N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M36) = 2.85 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 615.3
 **Compuesto 10-39**	(*R*)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M24) = 3.09 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 526.0
 **Compuesto 10-40**	(*S**)-N-(1-cianociclobutil)-3-((*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M35) = 3.02 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 573.3
 **Compuesto 10-41**	(*S**)-3-((*R*)-2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-6-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M39) = 2.12 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 554.1
 **Compuesto 10-42**	(*R*)-N-(1-cianociclobutil)-3-((R)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M35) = 3.99 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 573.3

 **Compuesto 10-43**	(*R*)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M36) = 3.35 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 627.3
 **Compuesto 10-44**	(*S*)-N-(1-cianociclobutil)-3-((*R*)-2-((*R*)-1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M35) = 2.98 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 573.3
 **Compuesto 10-45**	(4*S*)-N-(1-cianociclobutil)-7-metoxi-4-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(tiofen-2-il)-3a,5-dihidro-4H-ciclopenta[a]naftalen-8-carboxamida	TR (M35) = 3.16 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 627.2
 **Compuesto 10-46**	(*S*)-3-((*R*)-2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-5-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M36) = 3.25 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 554.3
 **Compuesto 10-47**	(*R*)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-5-metil-3-((*R*)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M39) = 2.93 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 627.2
 **Compuesto 10-48**	(1a*R*,9b*R*)-N-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-((*R*)-2-metil-2-((*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-5-(tiofen-2-il)-1a,9b-dihidro-1H-ciclopropa[c]pirrolo[2,1-a]isoquinolin-7-carboxamida	TR (M36) = 3.29 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 625.3

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 11

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 11



Cmp 11-1

ETAPA 1, MÉTODO 11

En un tubo de presión de 40 ml, una solución de (2*S*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5*H*,6*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-etil-2-metilpirrolidina (pureza del 94 %, 390 mg, 671 µmol, sintetizada a partir del método 2) en DMF anhidra (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadieron formiato de fenilo (340 µl, 3.1 mmol, CAS 1864-94-4), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (45 mg, 62 µmol, CAS 72287-26-4) y trietilamina (430 µl, 3.1 mmol, 121-44-8) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el CO se liberó al vacío. El tubo de presión se evacuó y se rellenó con N_2 3 veces y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre DCM (20 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo, que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar 3-[(2*S*)-2-etil-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato del fenilo (pureza del 86 %, 206 mg, rendimiento del 62 %) en forma de un aceite de color pardo. TR (M2) = 1.21 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 541.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 1H), 3.13 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 3H), 1.68 – 1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.89 – 0.73 (m, 3H).

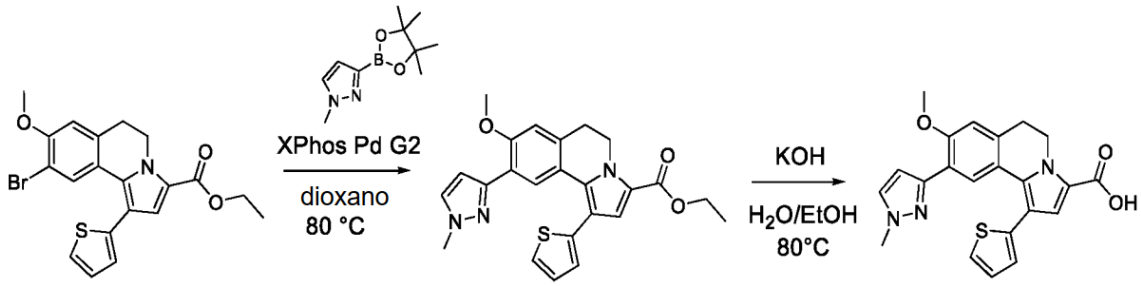
ETAPA 2, MÉTODO 11

Se añadieron *N*,*N*-dimetilglicinamida (25 mg, 246 µmol, CAS 1857-19-8) y carbonato de cesio (112 mg, 345 µmol, CAS 534-17-8) a una solución agitada de 3-[(2*S*)-2-etil-2-metil-ciclopentanocarbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (pureza del 86 %, 103 mg, 164 µmol) en DMF anhidro (2 ml) a ta. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 5 h 30 min antes de que se enfriase a ta y se dejase agitar a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó durante 51 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadieron DCM (20 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se

combinaron, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P2) y el producto que contenía las fracciones se liofilizó para proporcionar *N*-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-[(2*S*)-2-etil-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida (Compuesto 11-1) (29 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un sólido de color blanquecino. TR (M4) = 3.83 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 549.3; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 1H), 1.78 (dp, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 12

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 12



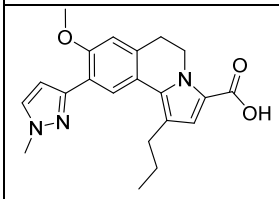
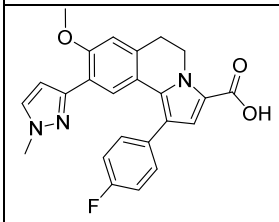
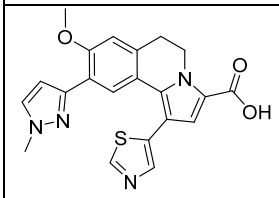
ETAPA 1, MÉTODO 12

Se añadió 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (1.59 g, 7.6 mmol, CAS 1020174-04-2), carbonato de cesio (6.63 g, 20.4 mmol, CAS 534-17-8) y XPhos Pd G2 (400 mg, 509 µmol, CAS 1310584-14-5) a una solución de 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (2.20 g, 5.1 mmol, sintetizado mediante el método 1) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para proporcionar 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (2.11 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M2) = 1.08 $[M+H]^+$ (ESI^+) 434.3

ETAPA 2, MÉTODO 12

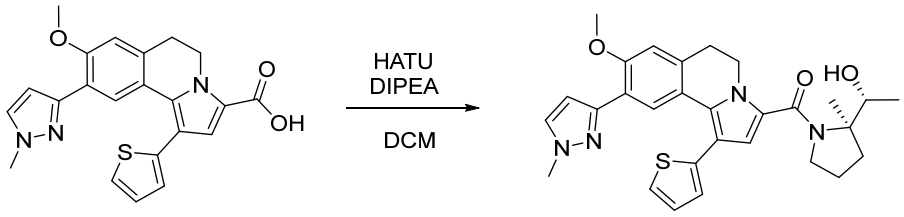
A una solución de hidróxido de potasio (1.11 g, 19.5 mmol) en agua (15 ml) se le añadió 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (2.11 g, 4.9 mmol) en etanol (45 ml). La suspensión resultante se calentó a 80 °C formando una solución y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró al vacío y se acidificó a pH 1 con HCl ac. 1 M. La solución acuosa ácida se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se hicieron pasar a través de un cartucho separador de fases. Algo de producto precipitó en el cartucho. El filtrado se recogió junto con los extractos orgánicos concentrados para proporcionar ácido 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (1.71 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M2) = 0.83 $[M+H]^+$ (ESI^+) 406.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	ácido 8-metoxi-9-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1-propil-5*H*,6*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico	TR (M2) = 0.87 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 366.2
	ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5*H*,6*H*-pirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico	TR (M2) = 0.88 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 418.3
	ácido 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico	TR (M2) = 0.71 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 407.2

MÉTODO DE SÍNTESIS 13

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 13

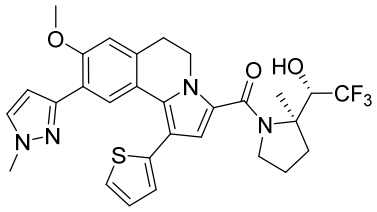
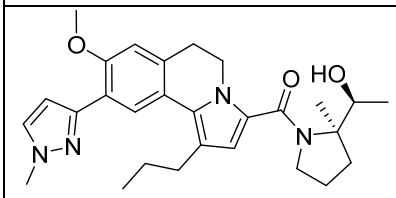
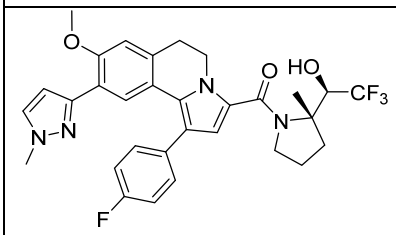
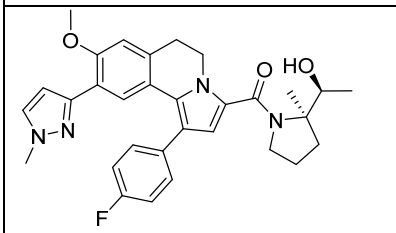


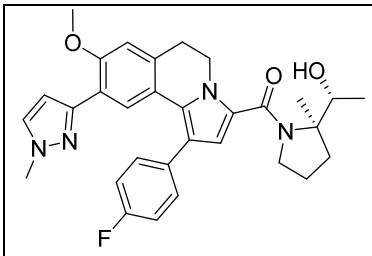
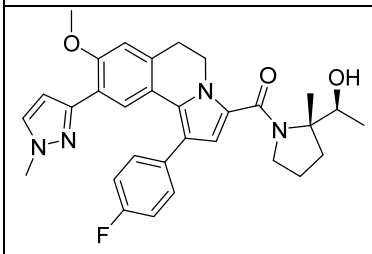
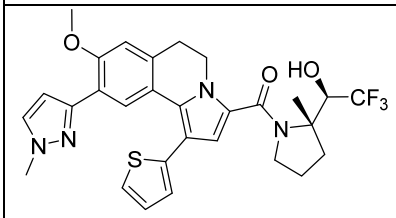
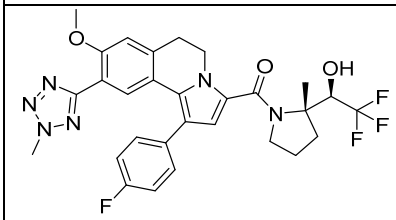
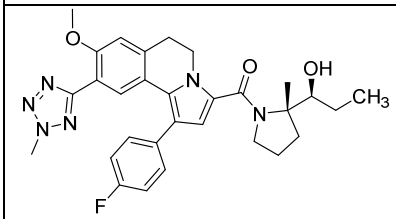
Cmp 13-1

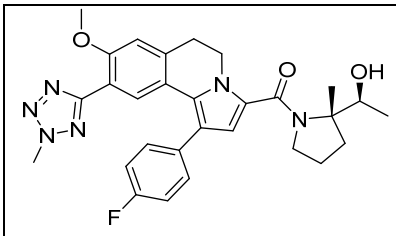
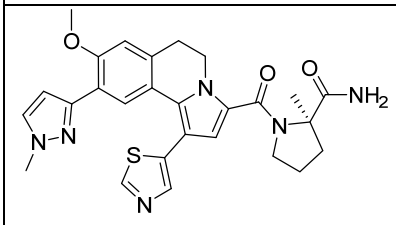
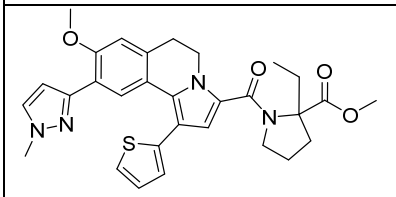
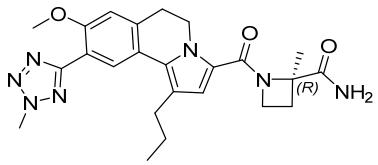
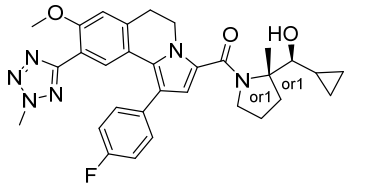
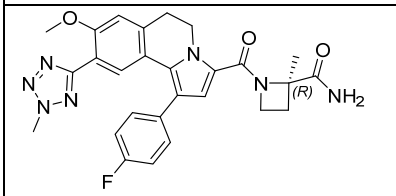
ETAPA 1, MÉTODO 13

Se añadieron DIPEA (1.3 ml, 7.3 mmol, CAS 1205744-09-7), HATU (1.03 g, 2.7 mmol, CAS 148893-10-1) y clorhidrato de (1*R*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (360 mg, 2.2 mmol, sintetizado mediante el método 15) a una solución agitada de ácido 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (735 mg, 1.8 mmol, sintetizado mediante el método 12) en DCM (20 ml) a ta. Después de 24 h, la mezcla de reacción se volvió a tratar con (1*R*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (360 mg, 2.2 mmol) y DIPEA (1.3 ml, 7.3 mmol) y se agitó durante 2 días adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml), la fase orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y después se concentró al vacío para producir el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. Después, el producto en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 30-100 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para producir un aceite de color pardo que se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. ácida (Método P2). Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se combinaron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar [(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona (Compuesto 13-1) (415 mg, rendimiento del 44 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M4) = 3.69 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 517.3; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.14 – 1.99 (m, 1H), 1.87 – 1.67 (m, 2H), 1.59 – 1.45 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

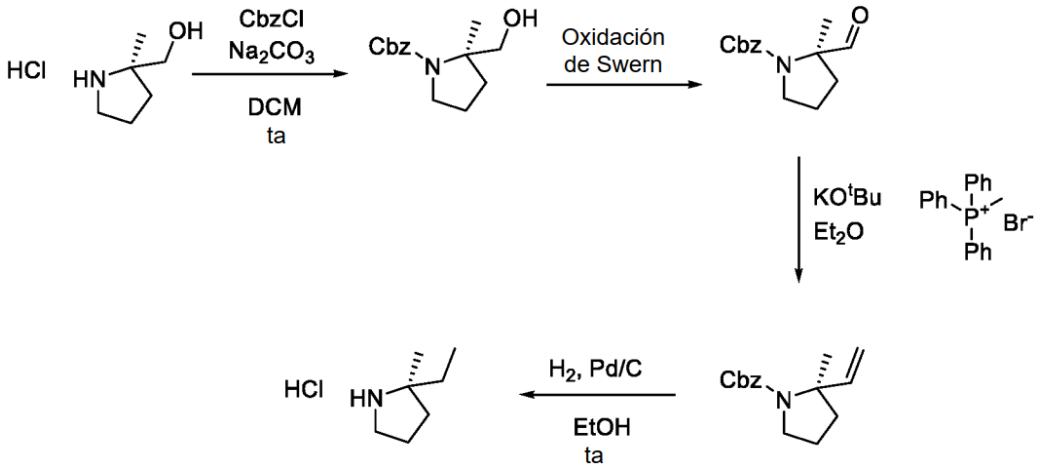
Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 13-2**	[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M5) = 3.97 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 571.4
 **Compuesto 13-3**	[(2*R*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M4) = 4.01 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 477.4
 **Compuesto 13-4**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 4.22 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 583.3
 **Compuesto 13-5**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.99 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 529.3

 **Compuesto 13-6**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.87 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 529.3
 **Compuesto 13-7**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.87 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 529.3
 **Compuesto 13-8**	[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona	TR (M4) = 3.77 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 571.1
 **Compuesto 13-9**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-metil-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.97 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 583.3
 **Compuesto 13-10**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-[(1*S**)-1-hidroxipropil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 4.04 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 545.5

 **Compuesto 13-11**	[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S*)-2-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona	TR (M4) = 3.60 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 531.3
	(2*R*)-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida	TR (M2) = 0.68 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 517.2
	2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo	TR (M2) = 1.03 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 545.2
	(*R*)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida	TR (M16) = 0.86 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 464.3
 **Compuesto 13-12**	(*R**)-2-(*R**)-ciclopropil(hidroxi)metil)-2-metilpirrolidin-1-il)(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)metanona	TR (M28) = 3.17 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 557.3
	(*R*)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida	TR (M13) = 1.53 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 516.3

MÉTODO DE SÍNTESIS 14

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 14



ETAPA 1, MÉTODO 14

Se añadió gota a gota Cbz-Cl (3.1 ml, 21.8 mmol, CAS 501-53-1) a una mezcla en agitación de clorhidrato de [(2*S*)-2-metilpirrolidin-2-il]metanol (3.00 g, 19.8 mmol, CAS 1408057-43-1), carbonato de sodio 2 M (35.0 ml, 69.2 mmol) y DCM (45 ml) a 0 °C. La reacción se agitó y se dejó calentar a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, después las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional, la fase orgánica combinada se hizo pasar a través de un separador de fases y después se concentró. El material se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar (2*S*)-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (3.82 g, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite incoloro. TR (M2) = 0.80 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 250.2

ETAPA 2, MÉTODO 14

Se disolvió cloruro de oxalilo (3.8 ml, 44.0 mmol, CAS 79-37-8) en DCM (92 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DMSO (6.3 ml, 88.5 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió (2*S*)-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (3.00 g, 12.0 mmol) (en forma de una solución en 5 ml de DCM) y se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota trietilamina (21.0 ml, 0.150 mol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml), se calentó a ta, se diluyó con DCM (20 ml) y se añadió solución saturada ac. de $NaHCO_3$ (50 ml). La fase acuosa se extrajo en DCM (3 x 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo EtOAc al 0-60 % en heptano) para proporcionar (2*S*)-2-formil-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2.13 g, rendimiento del 65 %, pureza del 91 %) en forma de un aceite incoloro. TR (M2) = 0.87 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 248.1.

ETAPA 3, MÉTODO 14

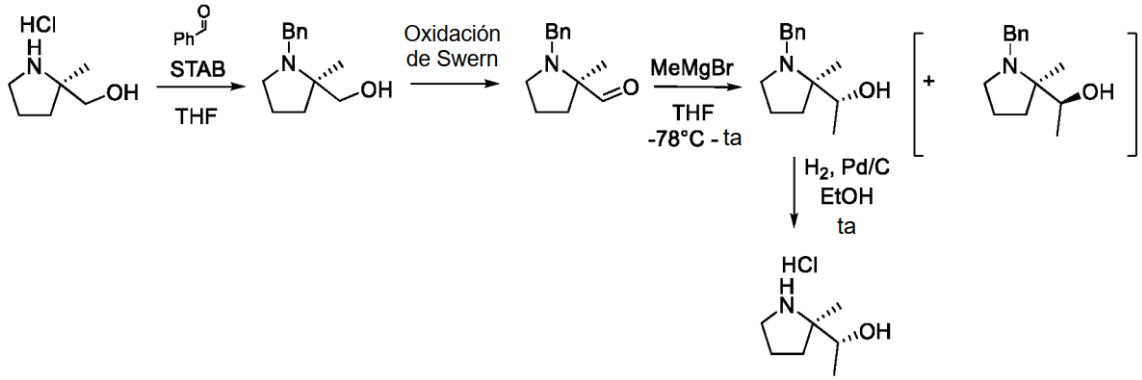
Se añadió *t*-butóxido de potasio (1.82 g, 16.2 mmol) a una suspensión de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (5.78 g, 16.2 mmol, CAS 1779-49-3) en dietil éter (130 ml) y la reacción se agitó a ta durante 2 h en atmósfera de N_2. Después se añadió gota a gota una solución de (2*S*)-2-formil-2-metil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (2.00 g, 8.1 mmol) en dietil éter (20 ml). Después, la reacción se agitó durante 2 h antes de diluirla con heptano (50 ml) y filtrarla. El filtrado se lavó con dietil éter/heptano (mezcla 1:2, 150 ml) y el filtrado combinado se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar (2*S*)-2-metil-2-vinil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1.64 g, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro. TR (M2) = 1.01 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 246.2.

ETAPA 4, MÉTODO 14

A una solución de (2*S*)-2-metil-2-vinil-pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1.64 g, 6.7 mmol) en etanol (65 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 %, 683 mg, 640 µmol) en atmósfera de $N_{2(g)}$. La mezcla se agitó en atmósfera de $H_{2(g)}$ a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. Al filtrado se le añadió HCl 4 M en dioxano (3.3 ml, 13.4 mmol), la mezcla se agitó a ta durante 10 min y después se concentró para proporcionar un semisólido de color amarillo. El residuo se disolvió en DCM y se concentró (x3) para proporcionar clorhidrato de (2*S*)-2-etil-2-metil-pirrolidina (958 mg, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.03 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.25 (br s, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 15

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 15



ETAPA 1, MÉTODO 15

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.80 g, 13.2 mmol, CAS 56553-60-7) a una solución agitada de clorhidrato de [(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]metanol (1.25 g, 8.2 mmol, CAS

1408057-43-1) y benzaldehído (1.0 ml, 9.9 mmol, CAS 100-52-7) en THF anhidro (41 ml) a ta. La solución se agitó durante 24 h. Se añadió NH_4Cl sat. ac. (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NH_4Cl sat. ac. (2 x 30 ml). Las capas acuosas se combinaron, se basificaron a pH 10 usando solución sat. ac. de Na_2CO_3 y se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar [(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]metanol (1.37 g, 6.0 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. TR (M10) = 0.77 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 206.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.31 – 7.24 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 1H), 2.43 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.69 – 1.54 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 1H), 1.00 (s, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 15

Se disolvió cloruro de oxalilo (5.0 ml, 58.3 mmol, CAS 79-37-8) en DCM (70 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota DMSO (8.5 ml, 0.120 mol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió [(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]metanol (3.38 g, 17.0 mmol) (en forma de una solución en 10 ml de DCM) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota trietilamina (27.0 ml, 0.194 mol, CAS 121-44-8) y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 min antes de calentar a ta y agitar durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml) y se calentó a ta. Se añadieron DCM (10 ml) y $NaHCO_3$ sat. ac. (20 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-20 % en heptano) para proporcionar (2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-carbaldehído (3.29 g, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite de color naranja. TR (M10) = 0.83 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 204.4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.34 (s, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 4H), 7.23 (ddt, *J* = 7.7, 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.86 (td, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.01 (ddd, *J* = 12.5, 10.1, 6.5 Hz, 1H), 1.90 – 1.70 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 1H), 1.09 (s, 3H).

ETAPA 3, MÉTODO 15

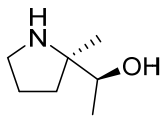
Se disolvió (2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-carbaldehído (10.0 g, 49.2 mmol) en THF anhidro (106 ml) y se enfrió a 0 °C en atmósfera de N_2. Se añadió bromo(metil)magnesio 3 M en éter (25 ml, 73.8 mmol, CAS 75-16-1) durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min antes de calentarla a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por FCC (sílice C18, eluyendo con

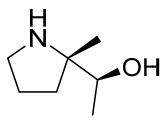
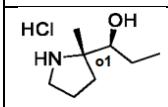
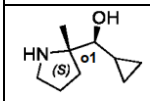
EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar (1*R*)-1-[(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]etanol (6.9 g, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.20 (h, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.63 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.70 (td, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 1.86 (ddd, *J* = 12.8, 9.9, 5.0 Hz, 1H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.57 – 1.43 (m, 1H), 1.32 (ddd, *J* = 12.8, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H). El diastereoisómero minoritario (1*S*)-1-[(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]etanol (430 mg, rendimiento del 4 %) también se aisló en forma de un aceite incoloro. TR (M2) = 0.39 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 220.2

ETAPA 4, MÉTODO 15

Una solución de (1*R*)-1-[(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]etanol (6.90 g, 31.5 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 0.70 g, 658 µmol, CAS 7440-05-3) en etanol (200 ml) se agitó en atmósfera de H_2 a ta. Después de 18 h, la reacción se detuvo, se filtró a través de un lecho de Celite, se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 2 M en éter (15 ml, 62.9 mmol, CAS 7647-01-0). La solución resultante se agitó durante 10 min a 0 °C y se dejó calentar a ta durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite residual se disolvió en etanol (200 ml), se añadió paladio sobre carbono (10 %, 0.70 g, 658 µmol, CAS 7440-05-3) y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 24 h adicionales. La mezcla se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con metanol (50 ml) y se añadió HCl 2 M en éter (15 ml, 62.9 mmol, CAS 7647-01-0). El disolvente se retiró al vacío y se añadió DCM al aceite resultante y la mezcla se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (1*R*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (3.50 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color rosa claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 3.78 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.22 – 3.08 (m, 2H), 2.05 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

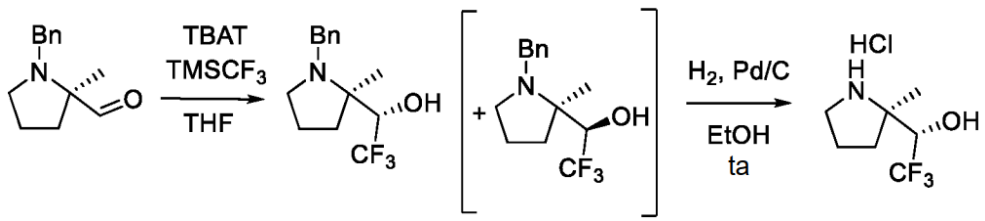
Estructura	Nombre	RMN
HCl 	clorhidrato de (1*S*)-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etano-1-ol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.08 – 1.80 (m, 3H), 1.63 – 1.53 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

	clorhidrato de (1*S*)-1-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-2-il]etano-1-ol	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.77 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 2.06 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
	clorhidrato de (1*S**)-1-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-2-il]propan-1-ol clorhidrato	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 5.16 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.22 – 3.09 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
	(*S**)-ciclopropil-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-2-il]metanol	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.90 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.08 (td, *J* = 6.7, 10.9 Hz, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 3H), 1.37 - 1.31 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 4H), 0.95 - 0.78 (m, 3H), 0.67 - 0.58 (m, 1H), 0.58 - 0.46 (m, 3H), 0.43 - 0.26 (m, 3H), 0.17 (qd, *J* = 4.8, 9.7 Hz, 1H)

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 16

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 16



ETAPA 1, MÉTODO 16

Se añadió trimetil(trifluorometil)silano (2.4 ml, 16.3 mmol, CAS 81290-20-2) en THF anhidro (50 ml) a un matraz que contenía (2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-carbaldehído (2.21 g, 10.9 mmol, sintetizado mediante el método 15, etapa 2) en atmósfera de N_2. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio (60 mg, 0.11 mmol, CAS 163931-61-1). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se dejó calentar a ta. Después

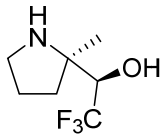
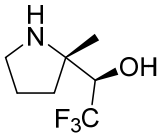
de agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en DCM (3 ml) y HCl 1 M ac. (8 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 h. Se añadió $NaHCO_3$ sat. ac. hasta que se alcanzó el pH 10, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (10 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color pardo que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano y después MeOH al 0-100 % en EtOAc). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para proporcionar (1*S*)-1-[(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanol (960 mg, rendimiento del 32 %) en forma de un aceite de color amarillo. TR (M2) = 0.44 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 274.1; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.34 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.15 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.99 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.30 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.19 – 2.07 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.53 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 1H), 1.15 (s, 3H).

Las fracciones mixtas (que contenían el diastereoisómero minoritario) se concentraron para proporcionar un aceite incoloro (625 mg), que se purificó mediante FCC (sílice, 0-100 % de DCM en heptano) para proporcionar (1*R*)-1-[(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanol (287 mg, rendimiento del 10 %) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.05 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.33 – 3.28 (m, 1H), 2.72 (td, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 2.35 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 1H), 1.12 – 1.10 (m, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 16

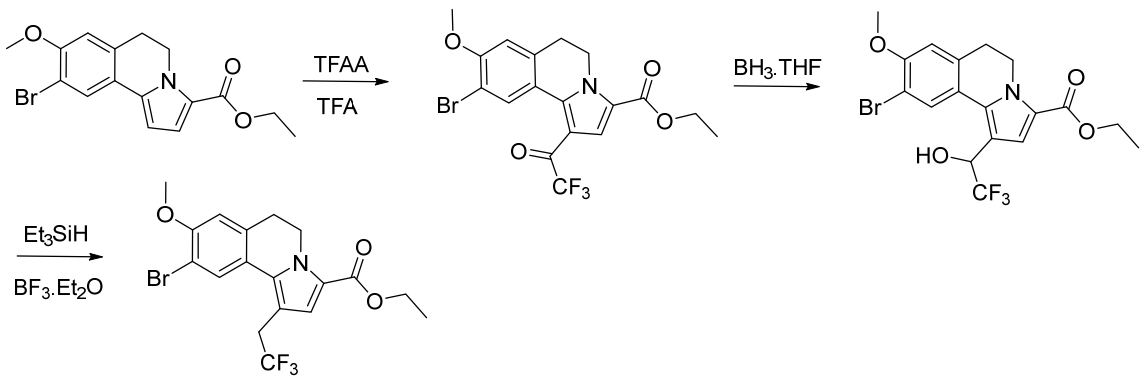
Una solución de paladio sobre carbono (10 %, 234 mg, 220 µmol, CAS 7440-05-3) y (1*S*)-1-[(2*R*)-1-bencil-2-metil-pirrolidin-2-il]-2,2,2-trifluoro-etanol (300 mg, 1.1 mmol) en etanol (7 ml) se agitó en atmósfera de H_2 a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite lavando con DCM (100 ml) y metanol (25 ml). Se añadió HCl 2 M en dietil éter (1.0 ml, 2.0 mmol, CAS 7647-01-0) al filtrado y la mezcla se dejó reposar durante 5 min antes de concentrarla al vacío para proporcionar clorhidrato de (1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (240 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color rosa. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.34 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 2H), 2.16 – 1.93 (m, 3H), 1.93 – 1.74 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	RMN
HCl 	clorhidrato de (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-[(2*R*)-2-metilpirrolidin-2-il]etano-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (s, 2H), 7.35 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.14 – 1.91 (m, 3H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.32 (s, 3H)
HCl 	clorhidrato de (1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-[(2*S*)-2-metilpirrolidin-2-il]etano-1-ol	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.57 – 4.42 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 2H), 2.17 – 1.91 (m, 3H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 17

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 17



ETAPA 1, MÉTODO 17

A una solución de 9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (118 g, 336.94 mmol) en TFA (600 ml) se le añadió TFAA (353.84 g, 1.68 mol). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se concentró, se añadió H_2O (500 ml) y Na_2CO_3 sólido para ajustar a pH = 8. La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 4). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, que se trituró con éter de petróleo (400 ml) a 20 °C durante 15 min y se filtró. El sólido se recogió y se secó al vacío para proporcionar 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (118 g, 78 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M11) = 2.20 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 446.1/448.2.

ETAPA 2, MÉTODO 17

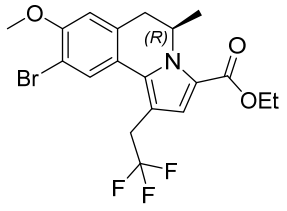
A una solución de 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (90 g, 201.70 mmol) en THF (900 ml) se le añadió BH_3.THF

(1 M, 221.87 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. Se añadieron 240 ml de $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EtOAc (150 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con éter de petróleo (100 ml) a 25 °C durante 10 min y se filtró para producir 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (80 g, 88 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M14) = 0.98 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 448.0/450.0.

ETAPA 3, MÉTODO 17

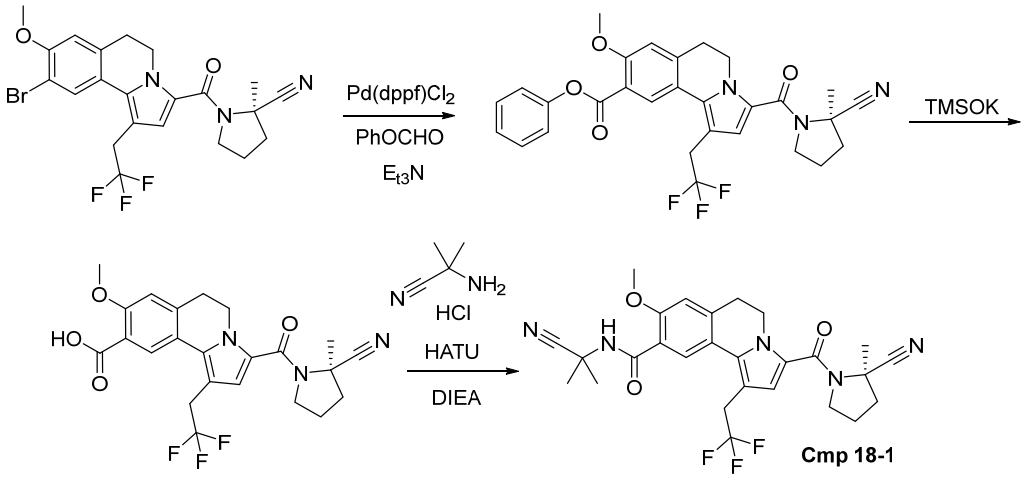
A una solución de 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (105 g, 234.25 mmol) en DCM (1200 ml) se le añadió con $BF_3.Et_2O$ (166.24 g, 1.17 mol, 144.55 ml) y Et_3SiH (136.19 g, 1.17 mol, 187.08 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. A la mezcla se le añadió H_2O (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (200 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = de 20/1 a 1/1) para producir 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (80 g, 79.01 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M25) = 2.89 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 432.0/434.1.

El siguiente análogo se preparó mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	(*R*)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo	TR (M11) = 2.18 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 446.2/448.2

MÉTODO DE SÍNTESIS 18

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 18



ETAPA 1, MÉTODO 18

En un tubo de presión de 20 ml, una solución agitada de (2*R*)-1-[9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (400 mg, 0.8 mmol, sintetizado mediante el método 6), formiato de fenilo (450 µl, 4.0 mmol, CAS 1864-94-4) y trietilamina (560 µl, 4.0 mmol, CAS 121-44-8) en DMF anhidra (5 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (59 mg, 81 µmol, CAS 72287-26-4), la solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, la presión se liberó y el recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *al vacío* para producir un residuo que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (290 mg, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. TR (M2) = 1.07 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 538.4.

ETAPA 2, MÉTODO 18

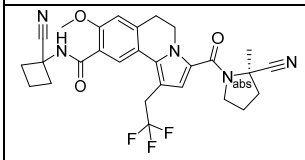
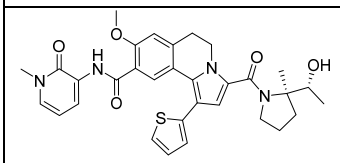
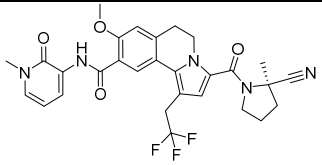
A una solución de 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (290 mg, 0.5 mmol) en THF (7 ml) se le añadió trimetilsilanolato de potasio (350 mg, 2.6 mmol, CAS 10519-96-7) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se trató con agua (10 ml). La mezcla se acidificó a pH 1 con HCl ac 1 M y se observó la formación de un precipitado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se eliminó al vacío para

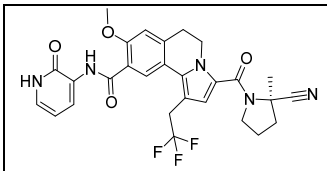
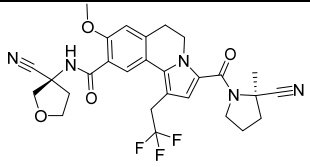
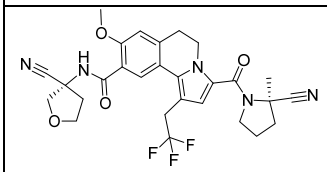
proporcionar ácido 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxílico (pureza del 86 %, 280 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR (M2) = 0.84 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 462.4.

ETAPA 3, MÉTODO 18

Se añadieron HATU (145 mg, 0.4 mmol, CAS 148893-10-1) y clorhidrato de 2-amino-2-metilpropanonitrilo (1:1) (31 mg, 0.2 mmol, CAS 50846-36-1) a una solución agitada de ácido 3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrol[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxílico (pureza del 88 %, 100 mg, 0.2 mmol) y DIPEA (130 µl, 0.8 mmol, CAS 7087-68-5) en DCM (1.5 ml) en DMF anhidra (0.5 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (3 ml) y se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P2) y el producto que contiene las fracciones se liofilizó para proporcionar (*R*)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-N-(2-cianopropan-2-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida (Compuesto 18-1) (34 mg, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color blanco; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.43 – 4.20 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 3H), 3.05 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70 (s, 6H); TR (M4) = 3.67 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 528.1.

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

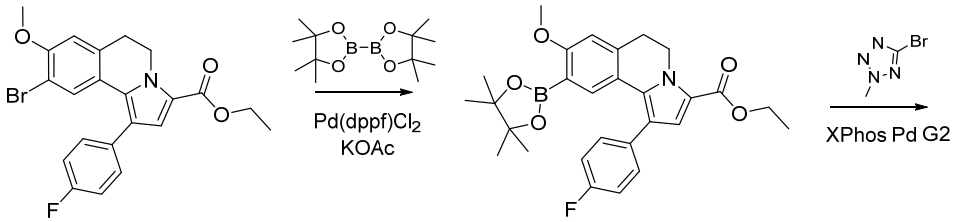
Estructura	Nombre*	LCMS
 **Compuesto 18-2**	*N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.66 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 540.3
 **Compuesto 18-3**	3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M5) = 0.83 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 587.4
 **Compuesto 18-4**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(1-metil-2-oxo-3-piridil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.64 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 568.1

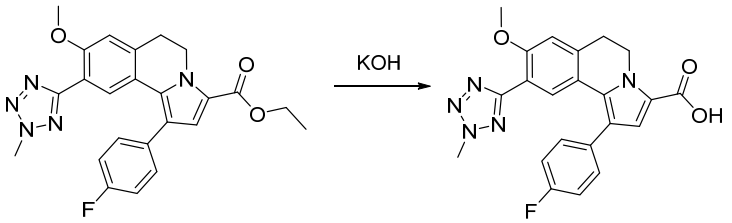
 **Compuesto 18-5**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-*N*-(2-oxo-1*H*-piridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.26 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 554.2
 **Compuesto 18-6**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*R**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.59 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 556.2
 **Compuesto 18-7**	3-[(2*R*)-2-ciano-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-*N*-[(3*S**)-3-cianotetrahidrofuran-3-il]-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.58 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 556.2

*indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SCF

MÉTODO DE SÍNTESIS 19

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 19





ETAPA 1, MÉTODO 19

Se disolvieron 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (19.0 g, 74.7 µmol, CAS 73183-34-3), 9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (30.2 g, 67.9 mmol) y acetato de potasio (20.0 g, 203.4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (530 ml). La suspensión se roció con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II),

complejo con diclorometano (2.8 g, 3.4 mmol, CAS 95464-05-4) y la suspensión se roció con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a ta y se filtró, lavando con DCM (2 x 100 ml). El filtrado se concentró y se purificó mediante trituración con DCM para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (14.8 g, 26.4 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

Un segundo lote precipitó en el filtrado y se filtró para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (7.9 g, 14.5 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 4.57 – 4.49 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 8.0 Hz, 12H); TR (M2) = 1.24 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 492.3.

ETAPA 2, MÉTODO 19

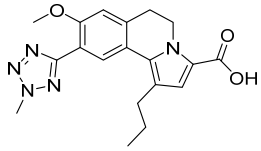
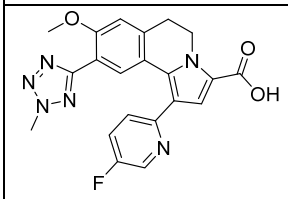
Una solución de 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (14.8 g, 30.0 mmol) en 1,4-dioxano (380 ml) y agua (150 ml), 5-bromo-2-metil-tetrazol (6.4 g, 39.1 mmol, CAS 16681-80-4), carbonato de dicesio (39.2 g, 120.2 mmol, CAS 534-17-8) se desgasificó con nitrógeno y se añadió XPhos Pd G2 (4.7 g, 3.0 mmol, CAS 1310584-14-5). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a TA y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. La capa acuosa residual se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo se trituró con DCM para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (12.8 g, 27.1 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (s, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H); TR (M2) = 1.07 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 448.2.

ETAPA 3, MÉTODO 19

A una solución de 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (12.8 g, 28.5 mmol) en etanol (177 ml) y agua (44 ml) se le añadió hidróxido de potasio (6.5 g, 114.0 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a TA, se concentró parcialmente (para eliminar el etanol) y se diluyó con agua (50 ml) y después se acidificó a pH 1 con HCl ac. 1 M. Se observó

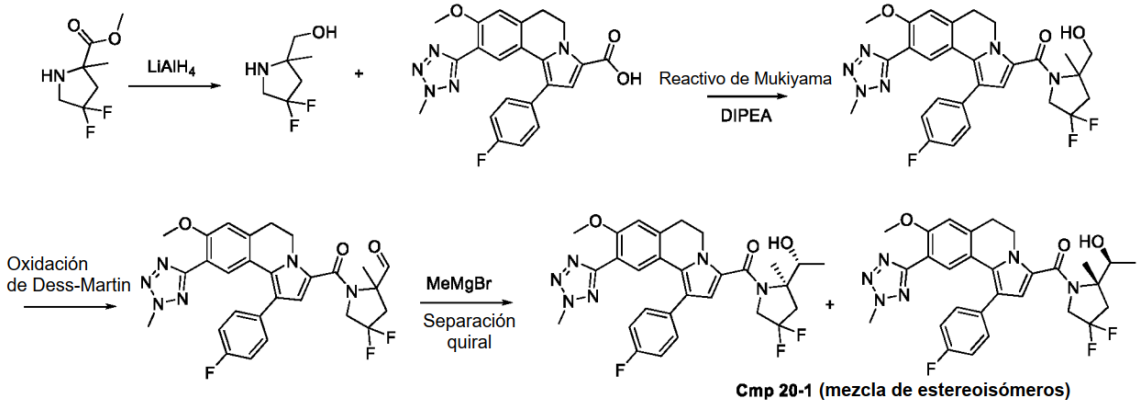
la formación de un precipitado. La mezcla se filtró y el precipitado gris se secó al vacío para proporcionar ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (10.8 g, 25.7 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.46 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.62 – 4.54 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H); TR (M2) = 0.82 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 420.2.

Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	Ácido 8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico	TR (M24) = 2.04 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 368.1
	Ácido 1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico	TR (M13) = 1.29 min, (ESI$^+$) (M+H)$^+$ 421.2

MÉTODO DE SÍNTESIS 20

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 20



ETAPA 1, MÉTODO 20

Se añadió $LiAlH_4$ 2.4 M (1.2 ml, 2.80 mmol) a una solución agitada de clorhidrato de 4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-2-carboxilato de metilo (301 mg, 1.4 mmol, CAS 16853-85-3) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) a los extractos orgánicos combinados y se secaron y se concentraron para proporcionar clorhidrato de (4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-2-il)metanol (260 mg, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.84 (s, 2H), 5.79 (s,

1H), 3.98 – 3.62 (m, 3H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 1H), 2.47 – 2.28 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 20

Se añadió yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (1.6 g, 6.2 mmol) a una suspensión agitada de ácido 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (1.0 g, 2.5 mmol, sintetizado mediante el método 19), DIPEA (1.3 ml, 7.4 mmol, CAS 7087-68-5) y clorhidrato de (4,4-difluoro-2-metil-pirrolidin-2-il)metanol (694 mg, 3.7 mmol) en DMF (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y DCM y el precipitado resultante se aisló mediante filtración. El filtrado se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para proporcionar [4,4-difluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-il]-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona (426 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M2) = 1.01 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 553.3.

ETAPA 3, MÉTODO 20

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (491 mg, 1.2 mmol) a una solución agitada de [4,4-difluoro-2-(hidroximetil)-2-metil-pirrolidin-1-il]-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]metanona (426 mg, 0.8 mmol) en DCM (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El precipitado se filtró y los extractos orgánicos se separaron, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar 4,4-difluoro-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbaldehído (321 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M2) = 0.98 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 551.0.

ETAPA 4, MÉTODO 20

Se disolvió 4,4-difluoro-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbaldehído (321 mg, 0.6 mmol) en THF anhidro (5 ml) y se enfrió a 0 °C en nitrógeno. Se añadió bromo(metil)magnesio 3 M (290 µl, 0.9 mmol) durante 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El compuesto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P2) para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco.

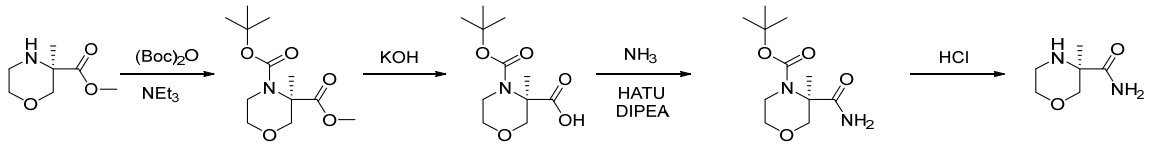
El método se repitió a mayor escala y ambos lotes se combinaron para la separación quiral. Rendimientos basados en el rendimiento teórico combinado.

Separación quiral en SFC Waters Thar [Columna: Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C; Eluyente isocrático: 8 70:30 Heptano: Etanol; Caudal: 18 ml/min; Disolvente de dilución: MeOH, i-PrOH, acetonitrilo; volumen de inyección: 250 µl] para proporcionar [1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*R o S*)-4,4-difluoro-2-metil-2-[(1*R o S*)-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona (Compuesto 20-1) (26 mg, rendimiento del 7 %), en forma de un polvo de color blanco. TR (M4) = 3.64 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 567.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il]-[(2*S o R*)-4,4-difluoro-2-metil-2-[(1*S o R*)-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]metanona (Compuesto 20-1, isómero 2) (28 mg, Rendimiento del 6 %), en forma de un polvo de color blanco. TR (M4) = 3.64 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 567.2; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.32 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.06 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.07 (t, *J* = 15.6 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 21

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 21



ETAPA 1, MÉTODO 21

Se añadió en porciones dicarbonato de di-terc-butilo (2.2 g, 10.2 mmol, CAS 24424-99-5) durante 5 min a una solución de (3*R*)-3-metilmorfolina-3-carboxilato de metilo; clorhidrato (1.0 g, 5.1 mmol, CAS 1434126-90-5) y trietilamina (780 µl, 5.6 mmol) en metanol anhidro (10 ml). La reacción se agitó a TA. Después de 90 horas, se añadió 4-dimetilaminopiridina (31 mg, 0.3 mmol, CAS 1122-58-3). Después de 24 horas adicionales, el disolvente se eliminó al vacío. El material en bruto se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. (3 x 10 ml). La capa orgánica se hizo pasar a través de un separador de fases y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar (3*R*)-3-metilmorfolina-3,4-dicarboxilato de *O*4-terc-butilo y *O*3-metilo (680 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M3) = 0.67 min $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 260.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 3H),

3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.55 – 3.50 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

ETAPA 2, MÉTODO 21

A un matraz que contiene (3*R*)-3-metilmorfolina-3,4-dicarboxilato de *O*4-terc-butilo y *O*3-metilo (680 mg, 2.6 mmol) en etanol (10 ml) y agua (7 ml) se le añadió hidróxido de potasio (589 mg, 10.5 mmol, CAS 1310-58-3). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 días y después se calentó a 80 °C. Después de 24 h adicionales, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite de color pardo resultante se trató con agua (10 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl ac. 1 M y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (3*R*)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-morfolin-3-carboxílico (660 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color pardo. TR (M3) = 0.32 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 246.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.58 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 3.0 Hz, 12H).

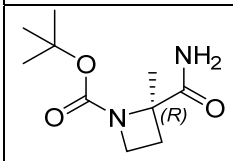
ETAPA 3, MÉTODO 21

Se añadieron DIPEA (1.9 ml, 10.8 mmol, CAS 7087-68-5), HATU (1.5 g, 4.0 mmol, CAS 148893-10-1) y amoníaco (35 % en agua, 180 µl, 3.2 mmol, CAS 7664-41-7) a una solución agitada de ácido (3*R*)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-morfolin-3-carboxílico (660 mg, 2.7 mmol) en DCM (10 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para producir el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. El aceite en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar (3*R*)-3-carbamoil-3-metil-morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (440 mg, rendimiento del 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. TR (M3) = 0.45 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 245.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.65 – 3.57 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 3.16 – 3.05 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.34 (s, 3H).

ETAPA 4, MÉTODO 21

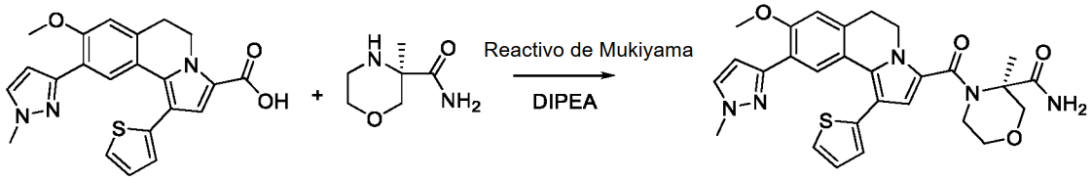
Se añadió HCl (4 M en dioxano, 2.9 ml, 11.5 mmol, CAS 7647-01-0) a una solución agitada de (3*R*)-3-carbamoil-3-metil-morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (440 mg, 1.2 mmol) en dioxano (6 ml) y la mezcla se agitó a ta durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar (3*R*)-3-metilmorfolina-3-carboxamida; clorhidrato (219 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.28 – 8.99 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.14 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 3H), 3.20 – 3.06 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).

El siguiente análogo se preparó mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
	(*R*)-2-carbamoil-2-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo	TR (M13) = 0.98 min, (ESI$^+$) $(M+Na)^+$ 237.3

MÉTODO DE SÍNTESIS 22

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 22

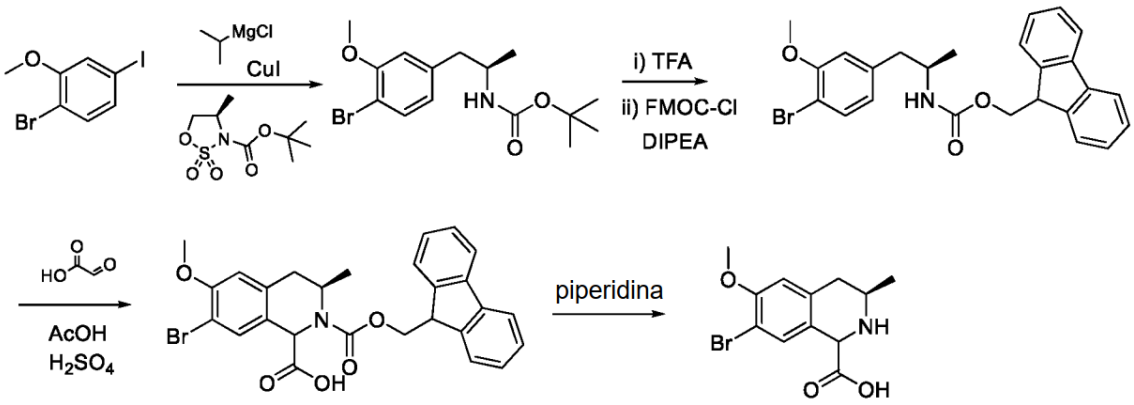


ETAPA 1, MÉTODO 22

Se añadió yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (236 mg, 0.9 mmol, CAS 14338-32-0) a una suspensión agitada de ácido 8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (150 mg, 0.4 mmol, preparado mediante el método 22), DIPEA (190 µl, 1.1 mmol, CAS 7087-68-5) y (3*R*)-3-metilmorfolina-3-carboxamida; clorhidrato (100 mg, 0.6 mmol, preparado mediante el método 22) en DMA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA. Después de 21 h, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano y después MeOH al 0-15 % en EtOAc) para proporcionar (3*R*)-4-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-metil-morfolin-3-carboxamida (100 mg, 0.1 mmol, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color naranja. TR (M2) = 0.80 min $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 532.2; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 3.7, 2.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.10 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.14 – 4.04 (m, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 – 3.78 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 23

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 23



ETAPA 1, MÉTODO 23

Se añadió gota a gota cloro(propan-2-il)magnesio (2 M en Et_2O, 18 ml, 36.0 mmol, CAS 1068-55-9) a una solución de 1-bromo-4-yodo-2-metoxi-benceno (11.3 g, 36.1 mmol, CAS 755027-18-0) en dietil éter (10 ml) a -15 °C. La solución se agitó durante 1 h 45 min a -15 °C. Después se añadió yoduro de cobre (1+) (45 mg, 0.2 mmol, CAS 7681-65-4) y la suspensión se agitó durante 15 min adicionales a -15 °C para proporcionar una suspensión turbia de color verde-parduzco.

Después, esta suspensión se añadió en porciones de 5 ml a una suspensión de 2,2-dióxido de (4*R*)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4.5 g, 18.0 mmol, CAS 454248-53-4) en dietil éter (50 ml) a -15 °C, durante 10 min. Después de 2 h de agitación a -15 °C, la reacción se sometió a ultrasonidos y se agitó manualmente durante 15 min. Se añadió lentamente ácido cítrico (10 % p/v en agua, 50 ml) a -15 °C y después se dejó que la reacción se calentase a ta mientras se agitaba. Después de agitar durante 90 min, la fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar *N*-[(1R)-2-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]carbamato de *terc*-butilo (pureza del 91 %, 5.7 g, 15.2 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color pardo. TR (M2) = 0.98 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 288.2/290.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 23

Se disolvió *N*-[(1*R*)-2-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (5.7 g, 16.7 mmol) en DCM (50 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (5.0 ml, 65.3 mmol, CAS

76-05-1). Después de agitar durante 1 h, la reacción se volvió a tratar con ácido trifluoroacético (5 ml, 65.3 mmol, CAS 76-05-1). Después de agitar durante 1 h más, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se trató con DIPEA (5.8 ml, 33.3 mmol, CAS 7087-68-5) y carboncloridato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (4.8 g, 18.3 mmol, CAS 28920-43-6) (exotérmico). Después de agitar durante la noche, la reacción se lavó con cloruro de amonio (sat. en H_2O, 2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con heptano (200 ml) y se filtró para proporcionar *N*-[(1*R*)-2-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (9.6 g, Rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color castaño. TR (M2) = 1.11 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 466.2/468.2

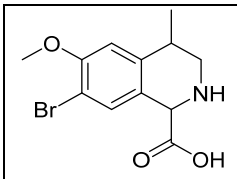
ETAPA 3, MÉTODO 23

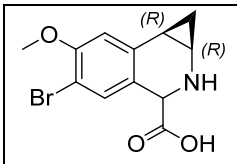
Una suspensión de *N*-[(1*R*)-2-(4-bromo-3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]carbamato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (9.6 g, 20.6 mmol) e hidrato de ácido oxoacético (1:1) (2.8 g, 30.9 mmol, CAS 563-96-2) en ácido acético (100 ml) se trató con ácido sulfúrico (10 ml) y se agitó durante 2 h. A la suspensión se le añadieron ácido acético (50 ml) y ácido sulfúrico (5 ml). Después de agitar durante 90 min, la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 2 h para proporcionar una solución de color rojo. La solución se vertió en agua (1 l) y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido de color rosa se disolvió en EtOAc (200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (3*R*)-7-bromo-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-1-carboxílico (8.5 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color rosa. TR (M2) = 1.30-1.32 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 522.0/524.0

ETAPA 4, MÉTODO 23

A una solución de ácido (3*R*)-7-bromo-2-(9*H*-fluoren-9-ilmetoxicarbonil)-6-metoxi-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-1-carboxílico (pureza del 87 %, 8.5 g, 14.1 mmol) en DMF (80 ml), piperidina (8.2 ml, 83.2 mmol, CAS 110-89-4) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en THF (100 ml) antes de la adición de Et_2O (100 ml). El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar ácido (3*R*)-7-bromo-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (pureza del 79 %, 2.8 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color rosa. TR (M2) = 0.46-0.47 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 299.9/301.9

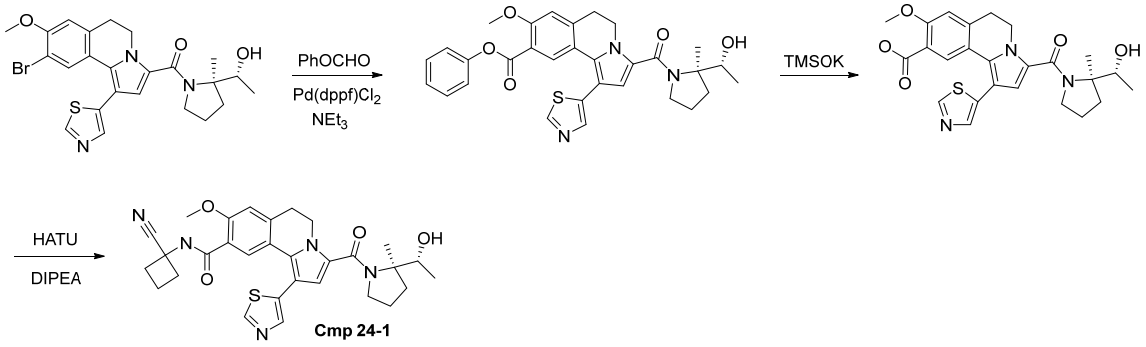
Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

	Ácido 7-bromo-6-metoxi-4-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico	TR (M12) = 0.35 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 300.1 /302.1

	Ácido (1aR,7b*R*)-5-bromo-6-metoxi-1a,2,3,7b-tetrahidro-1H-ciclopropa[c]isoquinolin-3-carboxílico	TR (M14) = 0.303 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 297.9/300.0

MÉTODO DE SÍNTESIS 24

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 24



ETAPA 1, MÉTODO 24

En un tubo de presión de 20 ml, una mezcla de (9-bromo-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-il]metanona (250 mg, 0.5 mmol, sintetizada mediante el método 2), formiato de fenilo (0.3 ml, 2.7 mmol, CAS 1864-94-4) y trietilamina (0.4 ml, 2.7 mmol, CAS 121-44-8) en DMF anhidra (4 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (36 mg, 0.05 mmol, CAS 72287-26-4), la solución se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 100 °C durante 6 h.

La mezcla se enfrió a ta y la presión se liberó lentamente y el recipiente se purgó con nitrógeno. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron *al vacío* para producir un residuo que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar 3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (150 mg, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M2) = 0.91 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 558.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.08 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.41 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 1H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

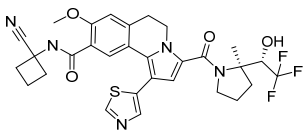
ETAPA 2, MÉTODO 24

A una solución de 3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo (150 mg, 0.3 mmol) in THF (10 ml) se le añadió trimetilsilanolato de potasio (182 mg, 1.3 mmol, CAS 10519-96-7). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente y la mezcla se trató con agua (10 ml). La mezcla se acidificó a pH 1 con HCl ac. 1 M y se observó la formación de un precipitado. La mezcla se extrajo con DCM (3x10 ml) y los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxílico (pureza del 77 %, 160 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR (M2) = 0.68 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 482.2.

ETAPA 3, MÉTODO 24

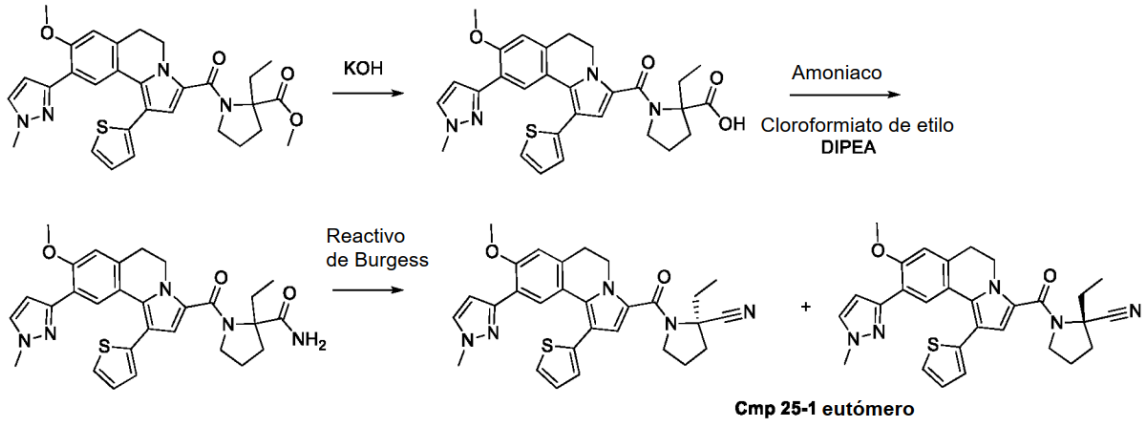
Se añadió HATU (243 mg, 0.6 mmol, CAS 148893-10-1) a una suspensión agitada de ácido 3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxílico (77 %, 160 mg, 0.3 mmol), DIPEA (134 µl, 0.8 mmol, CAS 7087-68-5) y clorhidrato de 1-aminociclobutanocarbonitrilo (1:1) (51 mg, 0.5 mmol, CAS 845821-84-3) en DCM (2 ml) y 1,4-dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se hicieron pasar a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite de color pardo se purificó mediante HPLC prep. ácida (P1) y se liofilizó para proporcionar *N*-(1-cianociclobutil)-3-[(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-metil-pirrolidin-1-carbonil]-8-metoxi-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida (compuesto 24-1) (56 mg, Rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M4) = 3.09 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 560.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 2H), 2.14 – 1.91 (m, 3H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.58 – 1.52 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

El siguiente análogo se preparó mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 24-2**	*N*-(1-cianociclobutil)-8-metoxi-3-[(2*R*)-2-metil-2-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil]pirrolidin-1-carbonil]-1-tiazol-5-il-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-9-carboxamida	TR (M4) = 3.45 min, (ESI+) $(M+H)^+$ 614.2

MÉTODO DE SÍNTESIS 25

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 25



ETAPA 1, MÉTODO 25

A una solución en agitación de 2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo (468 mg, 0.9 mmol, sintetizado mediante el método 13) en etanol (8 ml) y agua (3 ml), se le añadió hidróxido de potasio (193 mg, 3.4 mmol, CAS 1310-58-3) y la reacción se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo acuoso se acidificó a pH 1 usando HCl ac. 1 M y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se secaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar ácido 2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxílico (465 mg, Rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanquecino. TR (M2) = 0.93 min $[M+H]^+$ (ESI+) 531.2.

ETAPA 2, MÉTODO 25

Se añadió gota a gota carbonocloridato de etilo (110 µl, 1.1 mmol, CAS 541-41-3) a una solución agitada de ácido 2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxílico (465 mg, 0.9 mmol) y *N*,*N*-dietiletanamina (240 µl, 1.8 mmol, CAS 121-44-8) en THF anhidro (6.5 ml) a –20 °C en atmósfera de N_2. La solución resultante se agitó a –20 °C durante 40 min. Se añadió amoníaco (35 %, 340 µl, 7.0 mmol, CAS 1336-21-6) y la mezcla se dejó calentar a TA durante 60 min. El

disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con solución sat. ac. $NaHCO_3$ (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P1) para proporcionar 2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida (60 mg, Rendimiento del 12 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M2) = 0.83 min $[M^+H]^+$ (ESI^+) 530.2.

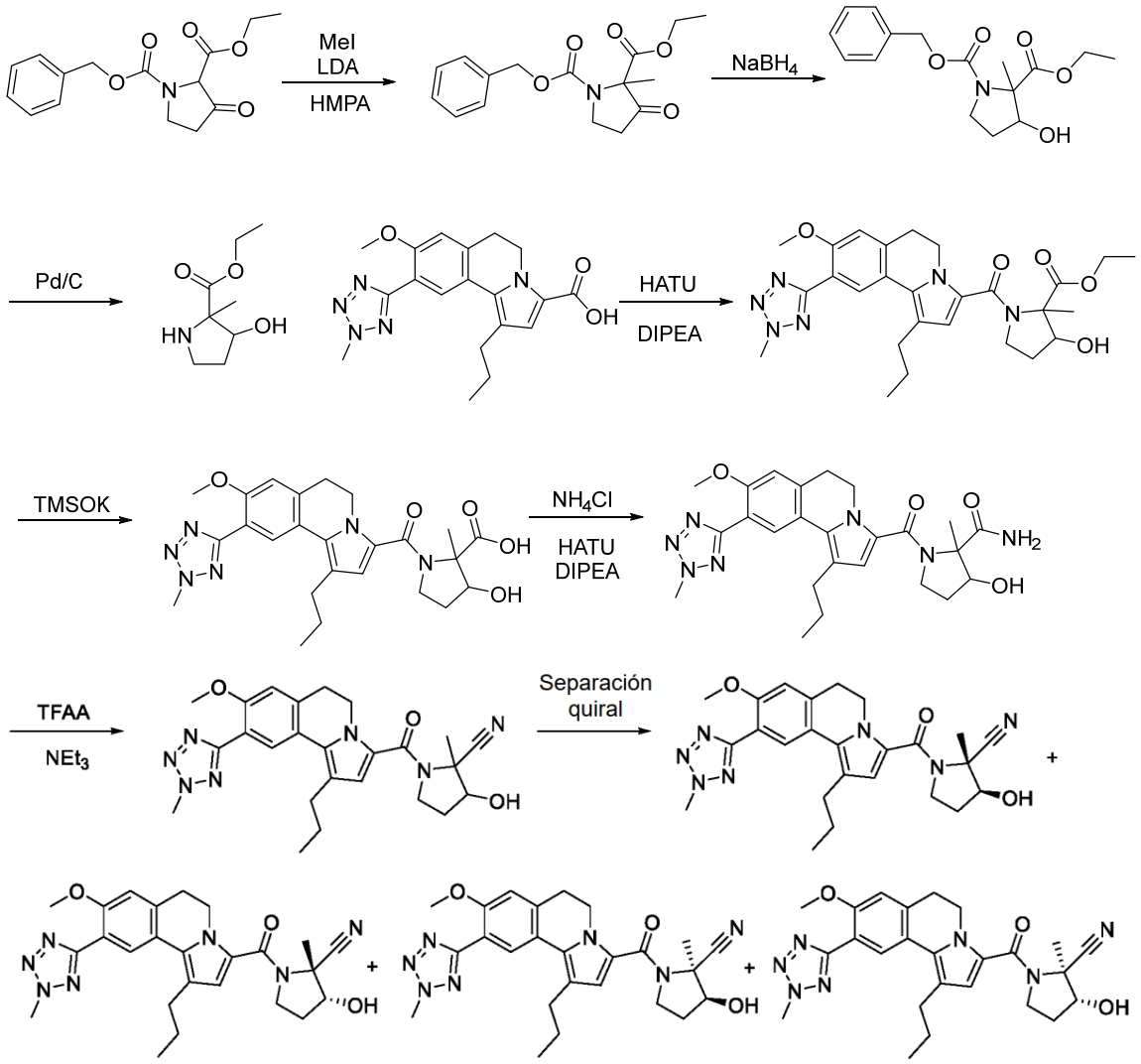
ETAPA 3, MÉTODO 25

A una mezcla de 2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carboxamida (60 mg, 0.1 mmol) en THF (0.5 ml) y DCM (0.5 ml) se le añadió (metoxicarbonil)[(trietilazanioil)sulfonil]azanida (37 mg, 0.157 mmol, CAS 29684-56-8) a 0 °C en atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. ácida (Método P1) para proporcionar 2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carbonitrilo (40 mg, Rendimiento del 69 %) en forma de un polvo de color blanco.

Separación quiral en SFC Waters Thar [Columna: Chiralpak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C; Eluyente isocrático: 70:30 Heptano: EtOH; Caudal: 18 ml/min; Disolvente de dilución: MeOH, i-PrOH; volumen de inyección: 250 µl] para proporcionar (2*R**)-2-etil-1-[8-metoxi-9-(1-metilpirazol-3-il)-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]pirrolidin-2-carbonitrilo (compuesto 25-1) (17 mg, rendimiento del 29 %) en forma de un polvo de color blanquecino. TR (M4) = 3.92 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 512.2; ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 – 3.75 (m, 4H), 3.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). * Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 26

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 26



Cmp 26-1 configuración de eutómero desconocida

ETAPA 1, MÉTODO 26

En atmósfera de N_2, a 0 °C, se añadió dipropan-2-ilazanida de litio 2 M en THF/heptano/etilbenceno (13 ml, 26.8 mmol, CAS 4111-54-0) a una solución de 3-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de *O1*-bencilo y *O2*-etilo (7.10 g, 24.4 mmol, CAS 51814-19-8) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Una mezcla de yodometano (2.3 ml, 36.6 mmol, CAS 74-88-4) en triamida *N*,*N*,*N'*,*N'*,*N''*,*N''*-hexametilfosfórica (5.6 ml, 32.4 mmol, CAS 680-31-9) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Se añadió otra porción de yodometano (390 µl, 6.26 mmol, CAS 74-88-4) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. A 0 °C, se añadió

NH_4Cl sat. ac. (150 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. Se añadió agua (100 ml) y la suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto, que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 10-100 %/heptano) para proporcionar 2-metil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de *O1*-bencilo y *O2*-etilo (2.27 g, rendimiento del 29 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. TR (M2) = 0.86 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 306.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.43 – 7.21 (m, 5H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 4.15 – 3.94 (m, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.89 – 2.70 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 26

En atmósfera de N_2, a 0 °C, se añadió tetrahidroborato de sodio (795 mg, 21.0 mmol, CAS 16940-66-2) a una solución de 2-metil-3-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de *O1*-bencilo y *O2*-etilo (3.21 g, 10.5 mmol) en MeOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y se añadió NH_4Cl sat. ac. (50 ml). Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de *O1*-bencilo y *O2*-etilo (2.93 g, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro. TR (M2) = 0.76 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 308.3.

ETAPA 3, MÉTODO 26

A ta, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 477 mg, 0.4 mmol, CAS 7440-05-3) a una solución de 3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de *O1*-bencilo y *O2*-etilo (pureza del 90 %, 2.93 g, 8.6 mmol) en EtOH (50 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H_2 (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (100 ml) y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxilato de etilo (1.53 g, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ^1H NMR* (400 MHz, DMSO) δ 4.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.97 (m, 3H), 3.88 (td, *J* = 5.4, 2.5 Hz, 1H), 3.09 (dt, *J* = 10.4, 8.2 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 10.4, 9.1, 4.3 Hz, 1H), 1.96 (dddd, *J* = 12.9, 9.0, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 1.63 (dddd, *J* = 13.0, 8.4, 4.3, 2.6 Hz, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 3H). *Se notifican los desplazamientos de RMN para los principales diastereómeros.

ETAPA 4, MÉTODO 26

A ta, se añadió HATU (3.34 g, 8.8 mmol, CAS 148893-10-1) a una solución de 3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxilato de etilo (1.1 g, 6.1 mmol), ácido 8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxílico (2.15 g, 5.9 mmol, sintetizado mediante el método 19) y *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (3.1 ml, 17.6 mmol, CAS 7087-68-5) en 1,4-dioxano (15 ml) y DCM (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4

días. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el material en bruto, que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con EtOAc al 10-100 %/heptano y después MeOH al 0-10 %/EtOAc) para proporcionar 3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxilato de etilo (2.66 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanquecino. TR (M2) = 0.88 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 523.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.54 – 6.46 (m, 1H), 5.69 – 5.52 (m, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.17 – 3.98 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.86 – 3.66 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.19 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.59 – 1.41 (m, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

ETAPA 5, MÉTODO 26

A ta, se añadió trimetilsilanolato de potasio (pureza del 90 %, 2.93 g, 20.6 mmol, CAS 10519-96-7) a una solución de 3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxilato de etilo (2.15 g, 4.1 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se concentró al vacío para eliminar materia orgánica. La suspensión se ajustó a pH 1 con adición de HCl ac. 6 M (5 ml) y después se extrajo con DCM/MeOH (4:1, 2 x 50 ml) y DCM (50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (1.89 g, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color verde pálido. TR (M2) = 0.78 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 495.3.

ETAPA 6, MÉTODO 26

A tr, se añadió cloruro de amonio (1.25 g, 23.4 mmol, CAS 12125-02-9) a una solución de ácido 3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (pureza del 55 %, 2.31 g, 2.6 mmol) y *N*-etilo-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (4.9 ml, 28.0 mmol, CAS 7087-68-5) en DCM (22 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadió HATU (2.66 g, 7.0 mmol, CAS 148893-10-1). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con DCM/MeOH (4:1, 3 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (pureza del 22 %, 5.60 g, se supone rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color verde pálido. TR (M2) = 0.68 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 494.3.

ETAPA 7, MÉTODO 26

En atmósfera de nitrógeno, a 0 °C, se añadió anhídrido trifluoroacético (0.8 ml, 5.8 mmol, CAS 407-25-0) a una solución de 3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (4.80 g, 2.1 mmol) y *N*,*N*-dietiletanamina (1.6 ml, 11.7 mmol, CAS 121-44-8) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y después a ta durante 1 h. A 0 °C, se añadieron porciones adicionales de *N*,*N*-dietiletanamina (1.6 ml, 11.7 mmol, CAS 121-44-8) y anhídrido trifluoroacético (0.8 ml, 5.8 mmol, CAS 407-25-0). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió NaOH acuoso 1 M (20 ml) a la mezcla de reacción y se agitó vigorosamente durante 10 min. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se concentró para eliminar el THF. La suspensión se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el material en bruto, que se purificó mediante FCC (sílice, eluyendo con heptano al 10-100 %/EtOAc) y mediante HPLC prep. ácida (Método P2) para proporcionar los pares de enantiómeros.

La separación quiral mediante HPLC quiral [Columna: Chiralpak AD-H (20 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C; Eluyente isocrático: Heptano: i-PrOH 70:30; Caudal: 15 ml/min; Disolvente de dilución: MeOH, i-PrOH, acetonitrilo, ácido fórmico] proporcionó *rel*-(2*R*,3*S*)-3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (estereoisómero 26-1) (101 mg, rendimiento del 9 %) en forma de un sólido incoloro. TR (M4) = 3.27 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 476.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 5H), 4.28 (dt, *J* = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 5H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

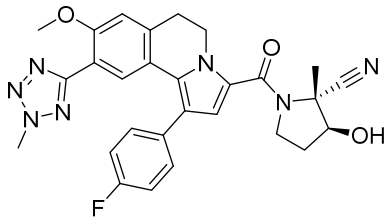
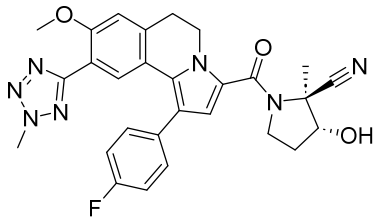
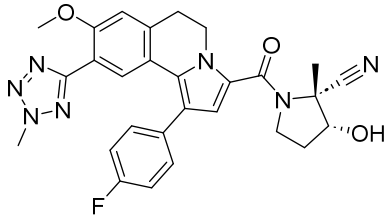
rel-(2*S*,3*R*)-3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (esteroisómero 26-1) (103 mg, rendimiento del 9 %) en forma de un sólido incoloro. TR (M4) = 3.26 min, (ESI^+) $(M+H)^+$ 476.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 5H), 4.28 (dt, *J* = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 5H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

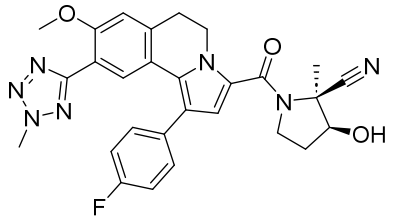
La separación quiral mediante SFC quiral [Columna: Chiralpak AD-H (10 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C; Eluyente isocrático: CO_2:MeOH 70:30; Caudal: 15 ml/min; Disolvente de dilución: metanol, acetonitrilo] proporcionó *rel*-(2*R*,3*R*)-3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo

(estereoisómero 26-1) (40 mg, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido incoloro. TR (M4) = 3.15 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 476.3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.41 (s, 4H), 4.27 (dt, *J* = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 8.1, 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.14 – 2.07 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.68 – 1.58 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

rel-(2*S*,3*S*)-3-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (esteroisómero 26-1) (48 mg, rendimiento del 4 %) en forma de un sólido incoloro. TR (M4) = 3.15 min, (ESI$^+$) $(M+H)^+$ 476.3. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 4H), 4.31 – 4.22 (m, 1H), 4.08 (dd, *J* = 7.8, 5.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.16 – 2.04 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 – 1.59 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

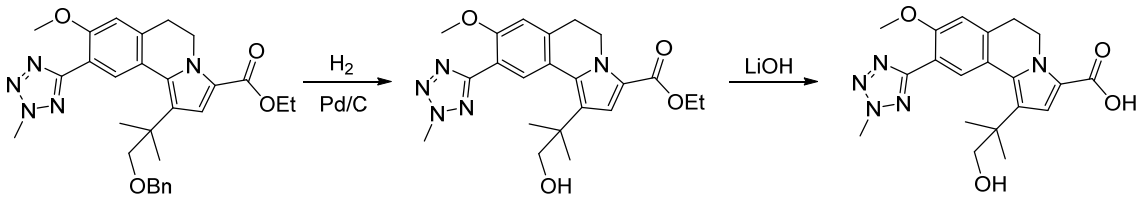
Los siguientes análogos se prepararon mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
 **Estereoisómero 26-2**	*rel*-(2*R*,3*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.43 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 528.4
 **Estereoisómero 26-2**	*rel*-(2*S*,3*R*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.45 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 528.3
 **Estereoisómero 26-2**	*rel*-(2*R*,3*R*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.35 min, $[M+H]^+$ (ESI$^+$) 528.3

 **Estereoisómero 26-2**	*rel*-(2*S*,3*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carbonil]-3-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo	TR (M4) = 3.35 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 528.3

MÉTODO DE SÍNTESIS 27

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 27



ETAPA 1, MÉTODO 27

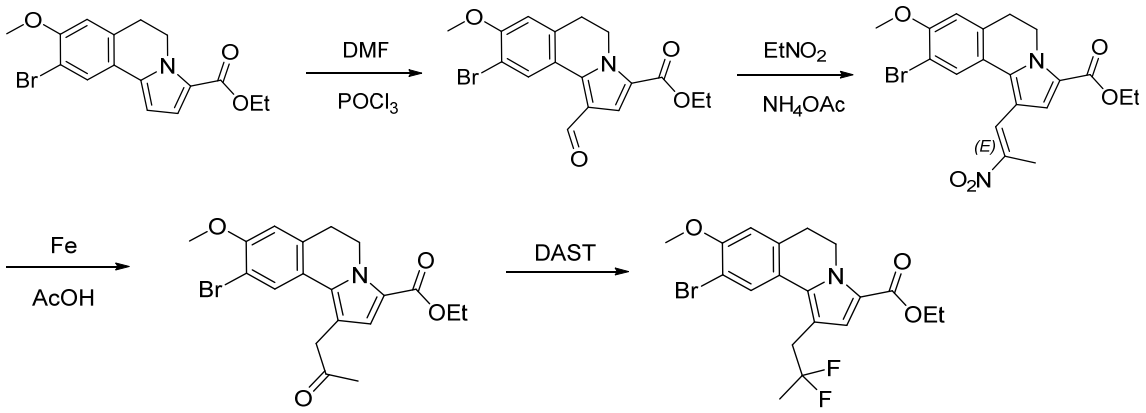
A una solución de 1-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (900 mg, 1.75 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Pd/C (900 mg, 1.75 mmol, pureza del 10 %). La mezcla se agitó a 45 °C en atmósfera de H_2 (15 psi) durante 12 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (650 mg, 87.52 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M32) = 0.36 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 426.2.

ETAPA 2, MÉTODO 27

A una solución de 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (400 mg, 940.12 µmol) en THF (3 ml), H_2O (3 ml) y EtOH (3 ml) se le añadió KOH (131.86 mg, 2.35 mmol). La mezcla se agitó a 45 °C durante 6 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (350 mg, 93.68 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M32) = 0.77 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 398.1.

MÉTODO DE SÍNTESIS 28

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 28



ETAPA 1, MÉTODO 28

Se añadió $POCl_3$ (35.03 g, 228.44 mmol) en DCE (100 ml) gota a gota a DMF (16.70 g, 228.44 mmol) en DCE (200 ml) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla de 9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (20.00 g, 57.11 mmol) en DCE (200 ml) se añadió a la mezcla de reacción en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se añadió lentamente a Na_2CO_3 sat. (500 ml) a 0 °C hasta pH = 8 y se agitó a 20 °C durante 1.5 h. La fase acuosa se extrajo con DCM (300 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 9-bromo-1-formil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (19.00 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M13) = 1.93 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 378.1/380.1.

ETAPA 2, MÉTODO 28

A una solución de 9-bromo-1-formil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (19.00 g, 50.24 mmol) en nitroetano (99.75 g, 1.33 mol) se le añadió con NH_4OAc (7.74 g, 100.47 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua (300 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (60 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (E)-9-bromo-8-metoxi-1-(2-nitroprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (21.00 g, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR (M13) = 2.29 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 435.2/437.2.

ETAPA 3, MÉTODO 28

A una solución de (E)-9-bromo-8-metoxi-1-(2-nitroprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (27.00 g, 62.03 mmol) en AcOH (270 ml) se le añadió con Fe (34.64 g, 620.31 mmol) a 90 °C. La mezcla se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y

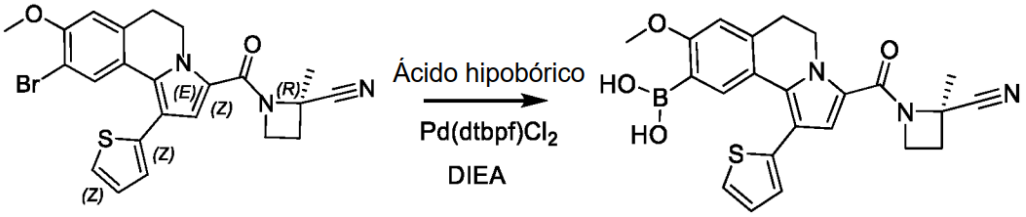
el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió DCM (200 ml) y H_2O (100 ml) a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con DCM (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml × 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = de 1/0 a 0/1) para proporcionar 9-bromo-8-metoxi-1-(2-oxopropil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (24.00 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M13) = 2.00 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 406.2/408.1.

ETAPA 4, MÉTODO 28

A una solución de 9-bromo-8-metoxi-1-(2-oxopropil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (11.00 g, 27.08 mmol) en DCM (55 ml) se le añadió DAST (67.10 g, 416.28 mmol) a 0 °C y se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en el Na_2CO_3 sat. (300 ml) a 0 °C para ajustar el pH de la mezcla a 7~8. La fase acuosa se extrajo con DCM (60 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = de 1/0 a 0/1) para proporcionar 9-bromo-1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (10.00 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. TR (M13) = 2.27 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 428.2/430.2.

MÉTODO DE SÍNTESIS 29

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 29

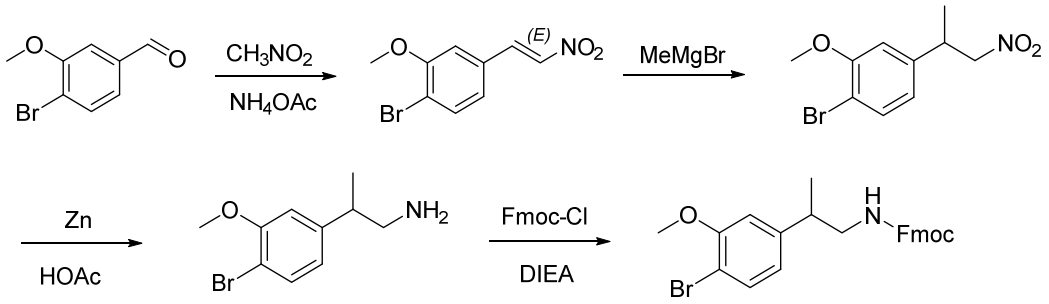


ETAPA 1, MÉTODO 29

A una solución de (*R*)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo (700 mg, 1.45 mmol) en EtOH (7 ml) se le añadió ácido hipobórico (390.28 mg, 4.35 mmol), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (9.46 mg, 14.51 µmol) y DIPEA (937.70 mg, 7.26 mmol, 1.26 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción que contenía ácido (*R*)-(3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)borónico se enfrió y se usó directamente en la siguiente etapa. TR (M32) = 0.47 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 448.0.

MÉTODO DE SÍNTESIS 30

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 30



ETAPA 1, MÉTODO 30

A una solución de 4-bromo-3-metoxi-benzaldehído (43 g, 0.2 mol) en AcOH (86 ml) se le añadió NH_4OAc (16.9 g, 0.22 mol) y CH_3NO_2 (61 g, 1 mol, 54 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ~25 °C. Se añadió H_2O (430 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 25 °C durante 15 min, después se filtró para producir una torta de filtro. La torta de filtro se trituró con MeCN (215 ml) a 25 °C durante 15 min y se filtró para producir la torta de filtro. La torta de filtro se trituró con éter de petróleo (430 ml) a 25 °C durante 15 min, se filtró para proporcionar una torta, que se secó al vacío para proporcionar (*E*)-1-bromo-2-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (40 g, 90.43 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.05 (dd, *J* = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 3H).

ETAPA 2, MÉTODO 30

A una solución de (*E*)-1-bromo-2-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (40 g, 155.00 mmol) en THF (800 ml) se le añadió con MeMgBr (3 M, 55.91 ml) gota a gota a -40 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a -40 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en NH_4Cl (200 ml) a 0-10 °C. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y la fase orgánica se concentró. El residuo se purificó mediante columna (SiO_2, PE/EtOAc = de 3/1 a 1/1). Se obtuvo 1-bromo-2-metoxi-4-(1-nitropropan-2-il)benceno (27 g, 64 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.80 - 3.89 (m, 3H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H)

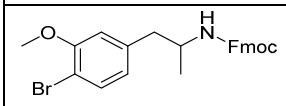
ETAPA 3, MÉTODO 30

A una solución de 1-bromo-2-metoxi-4-(1-nitropropan-2-il)benceno (11 g, 40.13 mmol) en EtOH (110 ml) se le añadió Zn (39.36 g, 601.95 mmol) y HOAc (48.20 g, 802.60 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se ajustó a pH 13 con una solución de NaOH 2 N. La mezcla se extrajo con DCM (150 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 y la fase orgánica se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Se obtuvo 2-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-1-amina (15.1 g,

en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. TR (M11) = 0.70 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 244.1/246.1.

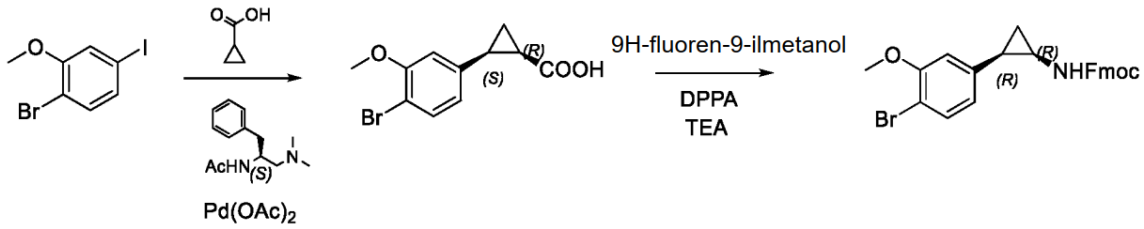
ETAPA 4, MÉTODO 30

A una solución de 2-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-1-amina (15 g, 61.44 mmol) en DCM (150 ml) se le añadió DIPEA (23.82 g, 184.33 mmol) y Fmoc-Cl (18.28 g, 70.66 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en HCl 1 M (130 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante columna (SiO_2, PE/EtOAc = 3/1). Se obtuvo (2-(4-bromo-3-metoxifenil)propil)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (28 g, 88 %, pureza del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M14) = 1.04 min) $[M+Na]^+$ (ESI^+) 488.1/490.1.

Estructura	Nombre	LCMS
	(1-(4-bromo-3-metoxifenil)propan-2-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo	TR (M12) = 0.72 min $[M+H]^+$ (ESI^+) 466.2/468.2

MÉTODO DE SÍNTESIS 31

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 31



ETAPA 1, MÉTODO 31

A una solución de $Pd(OAc)_2$ (5.02 g, 22.37 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (28.89 g, 335.54 mmol, 26.50 ml) en HFIP (700 ml) se le añadió (*S*)-N-(1-(dimetilamino)-3-fenilpropan-2-il)acetamida (9.86 g, 44.74 mmol) y Ag_2CO_3 (92.52 g, 335.54 mmol, 15.22 ml), Na_2CO_3 (35.56 g, 335.54 mmol) y 1-bromo-4-yodo-2-metoxi-benceno (70.00 g, 223.69 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. El disolvente se ajustó a pH 2-3 con HCl 1 M. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ sat. (100 ml x 2) y la capa acuosa se ajustó a pH 2-3 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo DCM (200 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar ácido (1*R*,2*S*)-2-(4-bromo-3-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico (31.50 g,

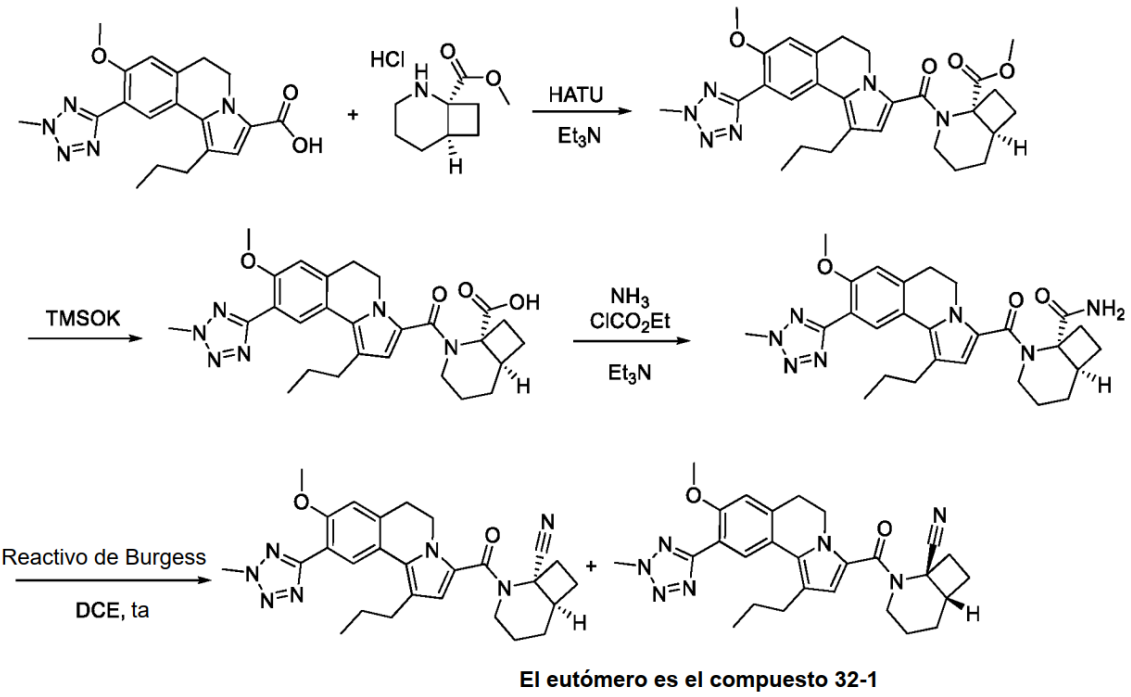
rendimiento del 51.94 %) en forma de un aceite de color pardo. TR (M27) = 1.14 min $[M+Na]^+$ (ESI^+) 269.1/271.0.

ETAPA 2, MÉTODO 31

A una solución de ácido (1*R*,2*S*)-2-(4-bromo-3-metoxifenil)ciclopropano-1-carboxílico (36.00 g, 132.79 mmol) en tolueno (360 ml) se le añadió TEA (14.78 g, 146.07 mmol, 20.33 ml), DPPA (40.20 g, 146.07 mmol, 31.65 ml) y 9H-fluoren-9-ilmetanol (31.27 g, 159.35 mmol), después se agitó a 120 °C durante 0.5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y después se filtró. El filtrado se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MeCN (100 ml) a 20 °C durante 10 min para proporcionar el carbamato de (9H-fluoren-9-il)metil((1R,2R)-2-(4-bromo-3metoxifenil)ciclopropilo) (28 g, rendimiento del 45.41 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M11) = 2.06 min $[M+Na]^+$ (ESI^+) 486.2/488.2.

MÉTODO DE SÍNTESIS 32

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 32



El eutómero es el compuesto 32-1

ETAPA 1, MÉTODO 32

Se añadió HATU (698.57 mg, 1.84 mmol, 1.5 eq) a una solución de ácido 8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (450 mg, 1.22 mmol), clorhidrato de (1*R*,6*S*)-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carboxilato de *rac*-metilo, cis

(302.31 mg, 1.47 mmol) y trietilamina (433.79 mg, 4.29 mmol, 597.50 µl) en DMF (6 ml, 0.2 M) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol para proporcionar (1*R*,6*S*)-2-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carboxilato de *rac*-metil, *cis* (619 mg, 1.04 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color morado. TR (M42) = 1.64 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 519.1.

ETAPA 2, MÉTODO 32

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (111.9 mg, 0.87 mmol, 2 eq) a una solución de (1*R*,6*S*)-2-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carboxilato de *rac*-metilo, *cis* (260 mg, 0.44 mmol, 1 eq) en THF seco (11 ml, 0.04 M) y se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Se añadió agua y el pH de la mezcla se ajustó a 4 mediante la adición de HCl 1 N. El producto en bruto se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con H_2O (50 ml). La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$:*i*ProOH (3:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR (M44) = 1.14 min, $[M+Na]^+$ (ESI^+) 505.2.

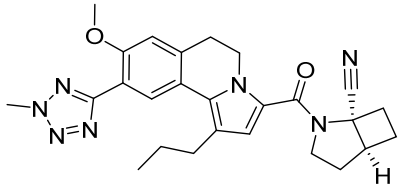
ETAPA 3, MÉTODO 32

En atmósfera de argón, se añadió trietilamina (69.89 mg, 0.69 mmol, 96.27 µl, 1 eq) a una solución de ácido *rac*-(1*R*,6*S*)-2-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carboxílico, *cis* (410 mg, 0.69 mmol, 1 eq) y cloroformiato de etilo (149.91 mg, 1.38 mmol, 131.96 µl, 2 eq) en THF (17 ml, 0.04 M) a –10 °C. La reacción se agitó a –10 °C durante 30 min. Después, se burbujeó amoníaco (g) en la reacción durante 15 min y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol para proporcionar *rac*-(1*R*,6*S*)-2-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carboxamida, *cis* (114 mg, 0.22 mmol, rendimiento del 32 %) se aisló en forma de un sólido de color azul. TR (M44) = 1.07 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 504.3.

ETAPA 4, MÉTODO 32

Se añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo de Burgess) (107.89 mg, 0.45 mmol, 2 eq) a una solución de *rac*-(1*R*,6*S*)-2-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carboxamida, *cis* (114 mg, 0.23 mmol, 1 eq) en DCM (9 ml, 0.03 M). La reacción se agita a ta durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol para proporcionar *rac*-(1*R*,6*S*)-2-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-azabiciclo[4.2.0] octano-1-carbonitrilo (102 mg, 0.21 mmol, 94 %). TR (M44) = 1.25 min, (ESI^+) 486.1 $[M+H]^+$. La mezcla racémica se separó usando el método de preparación 13 (P13) para proporcionar el eutómero (compuesto 32-1) (1*S**,6*R**)-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-azabiciclo[4.2.0]octano-1-carbonitrilo (35.1 mg, 0.07 mmol, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M41) = 3.86 min, $[M+H]^+$ (Dual-ESI^+) 486.23; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.02 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.4-4.3 (m, 4H), 4.2-4.0 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (br t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.7-2.6 (m, 2H), 2.1-2.0 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H), 1.7-1.5 (m, 5H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

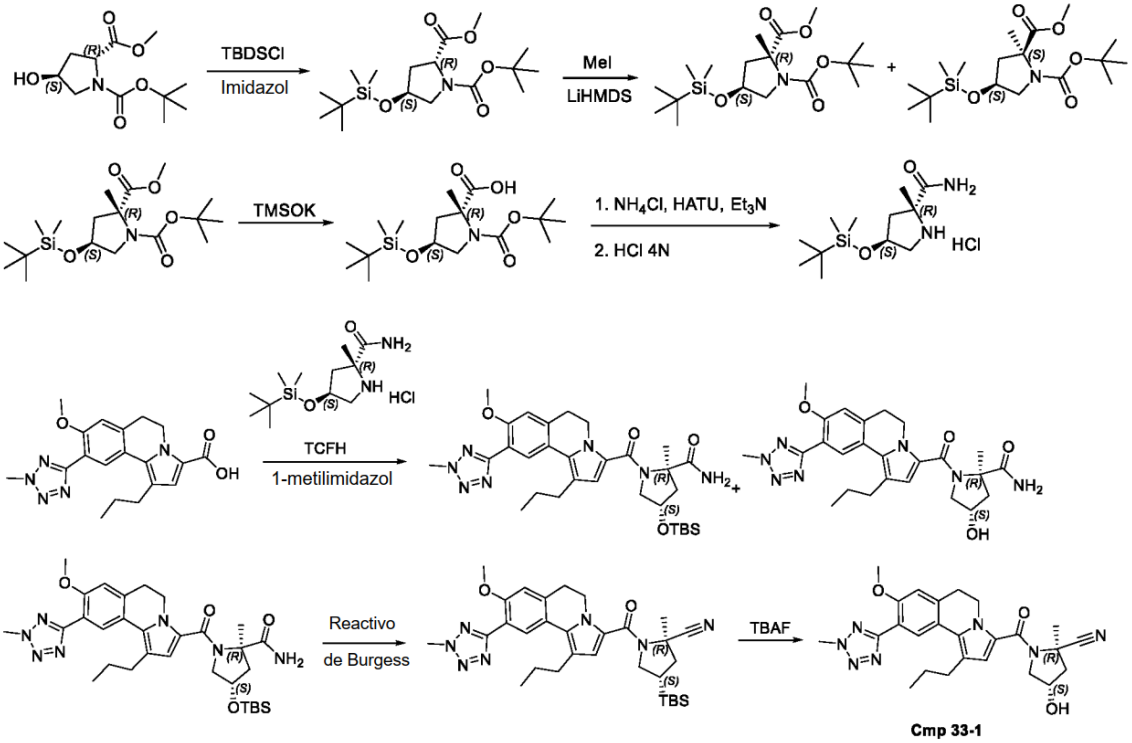
El siguiente análogo se preparó mediante un método análogo:

Estructura	Nombre	LCMS
 **Compuesto 32-2**	(1S*,5S*)-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-5-metil-2-azabiciclo[3.2.0]heptano-1-carbonitrilo	TR (M40) = 3.76 min, $[M+H]^+$ (ESI^+) 472.2

* Indica estereoquímica desconocida, aislada de una mezcla diastereomérica usando cromatografía SFC

MÉTODO DE SÍNTESIS 33

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 33



ETAPA 1, MÉTODO 33

En atmósfera de argón, se añadió en porciones imidazol (10.44 g, 153.38 mmol, 2.2 eq) a una solución de (2*R*,4*S*)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butil) 2-metilo (18 g, 69.72 mmol, 1 eq) y *terc*-butilclorodimetilsilano (15.76 g, 104.58 mmol, 19.46 ml, 1.5 eq) en DCM seco (108 ml, 0.55 M) a 0 °C. Después, la reacción se agitó a ta durante 16 h. Cuando se consumió el material de partida, la mezcla de reacción se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM tres veces (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando heptano/acetato de etilo como eluyentes. Se obtuvo (2*R*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (23.5 g, 64.06 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 4.42 (br s, 1H), 4.2-4.1 (m, 1H), 3.7-3.6 (m, 3H), 3.25 (br t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.1-2.0 (m, 1H), 2.0-1.9 (m, 1H), 1.4-1.3 (m, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 6H).

ETAPA 2, MÉTODO 33

En atmósfera de argón se diluyó (2*R*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (6 g, 16.69 mmol, 1 eq) en THF seco (220 ml, 0.05 M). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en hexanos, 66.75 mmol,

66.75 ml, 4 eq). La reacción se agitó a esa temperatura durante 4 h. Después se añadió gota a gota yodometano (18.95 g, 133.51 mmol, 8.31 ml, 8 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y después a ta durante 16 h. La reacción se siguió mediante TLC y LCMS y se formaron dos diastereoisómeros. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptano:acetato de etilo. Los dos diastereoisómeros se obtuvieron puros.

F1: Heptano/AcOEt 95:5. Se obtuvo (2*S*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (780 mg, 2.09 mmol, 12 %) en forma de un aceite incoloro. TR (M44) = 1.56 min, $[M+Na]^+$ 396.2; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 4.44 (quin, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.7-3.6 (m, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.0-3.1 (m, 1H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 0.84 (s, 9H), 0.1-0.0 (m, 6H).

F2: Heptano/AcOEt 93:7. Se obtuvo (2*R*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2.23 g, 5.84 mmol, 35 %) en forma de un aceite incoloro.

LCMS: TR (M44) = 1.56 min, $[M+Na]^+$ 396.2; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 4.42 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.6-3.5 (m, 2H), 3.3-3.2 (m, 1H), 2.3-2.2 (m, 1H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.1-0.0 (m, 6H).

ETAPA 3, MÉTODO 33

Se añadió trimetilsilanolato de potasio (1.53 g, 11.94 mmol, 2 eq) a una solución de (2*R*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(*terc*-butilo) y 2-metilo (2.23 g, 5.97 mmol) en THF seco (28 ml, 0.2 M) y se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se siguió mediante TLC y LCMS. Se añadió agua y el pH de la mezcla se ajustó a 6 mediante la adición de HCl 1 N. El producto en bruto se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$:*i*ProOH (3:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR (M44) = 1.38 min, $[M+Na]^+$ 382.2.

ETAPA 4, MÉTODO 33

Se añadió HATU (6.66 g, 17.52 mmol, 1.5 eq) a una solución de ácido (2*R*,*4*S)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (4.2 g, 11.68 mmol, 1 eq), DIPEA (5.28 g, 40.89 mmol, 7.12 ml, 3.5 eq) y NH_4Cl (937.32 mg, 17.52 mmol, 1.5 eq) en DMF (34 ml, 0.28 M) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (30 ml x 5). La capa orgánica se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptano:acetato de etilo para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-carbamoil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.41 g, 9.32 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M44) = 1.26 min, $[M+Na]^+$ 359.2; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7.1-7.0 (m, 1H), 7.0-6.8 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 1H), 3.68 (br dd, *J* = 5.0, 11.1 Hz, 1H), 3.2-3.2 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.6-1.5 (m, 3H), 1.4-1.3 (m, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

ETAPA 5, MÉTODO 33

Se añadió cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (4 M, 2.90 mmol, 725.15 µl, 2 eq) a una solución de (2*R*,4*S*)-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-2-carbamoil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 1.45 mmol, 1 eq) en DCM (5 ml, 0.25 M) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se sigue mediante LCMS y cuando todo el material de partida había reaccionado, el disolvente se eliminó al vacío y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR (M43) = 0.67 min, $[M-Cl]^+$ 259.2

ETAPA 6, MÉTODO 33

Se añadió TCFH (293.26 mg, 1.05 mmol, 1.2 eq) a una solución de ácido 8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (320 mg, 0.87 mmol, 1 eq), (2*R*,4*S*)-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida; clorhidrato (385.27 mg, 1.31 mmol, 1.5 eq) y 1-metilimidazol (250.29 mg, 3.05 mmol, 242.76 µl, 3.5 eq) en DMA (1.7 ml, 0.45 M) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS, mostrando la formación del compuesto esperado (TR (M43) = 1.65 min, 608.5 $[M+H]^+$) y el producto resultante de la escisión de Boc (TR (M43) = 0.85 min, 494.4 $[M+H]^+$). La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con heptano/EtOAc (0-100 %) para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 0.08 mmol, rendimiento del 9 %, pureza del 50 %) en forma de un aceite de color amarillento (TR (M43) = 1.65 min, $[M+H]^+$ 608.5) y gradiente hacia DCM/MeOH (0-10 %) para obtener (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0.06 mmol, rendimiento del 7 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M43) = 0.85 min, $[M+H]^+$ 494.4.

ETAPA 7, MÉTODO 33

Se añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo de Burgess) (23.52 mg, 0.10 mmol, 2 eq) a una solución de (2*R*,4*S*)-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-[8-metoxi-9-(2-

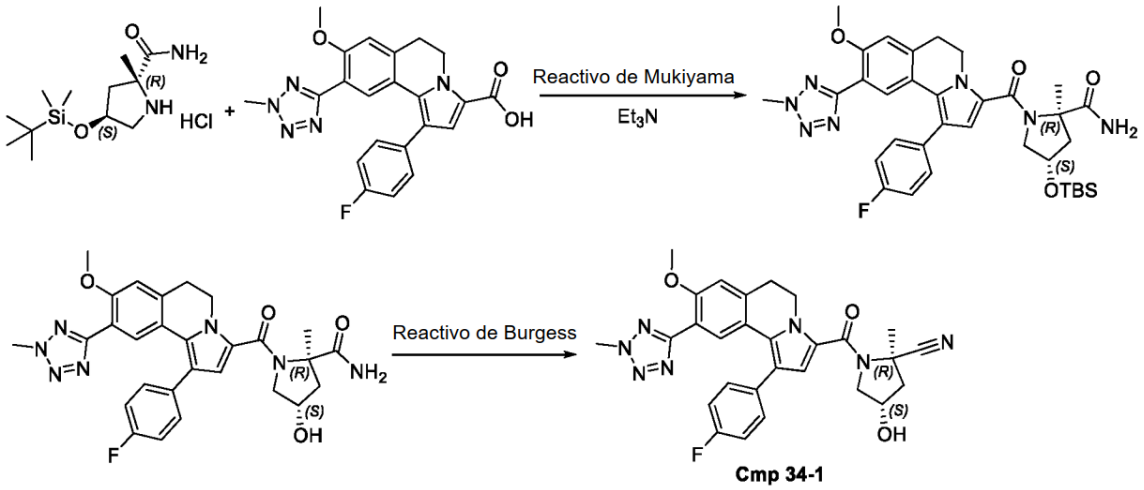
metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0.05 mmol, 1 eq) en dicloroetano (2 ml, 0.02 M) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó DCM (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. TR (M43) = 1.87 min, $[M+H]^+$ 590.2.

ETAPA 8, MÉTODO 33

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, 1 M en THF (1 M, 0.10 mmol, 98.34 µl, 2 eq) a una solución de (2*R*,4*S*)-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (29 mg, 0.05 mmol, 1 eq) en THF seco (2 ml) y la reacción se agitó a ta durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó DCM (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:acetato de etilo para proporcionar (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-[8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirro-lo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (compuesto 33-1) (12.6 mg, 0.03 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M41) = 3.27 min, $[M+H]^+$ (Dual-ESI$^+$) 476.2; ^{1}H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.4-4.3 (m, 3H), 4.01 (dd, *J* = 5.4, 10.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 4.6, 10.3 Hz, 1H), 3.07 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (dd, *J* = 5.2, 13.0 Hz, 1H), 2.13 (dd, *J* = 5.9, 13.0 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.65 (qd, *J* = 7.4, 15.0 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

MÉTODO DE SÍNTESIS 34

ESQUEMA PARA EL MÉTODO 34



ETAPA 1, MÉTODO 34

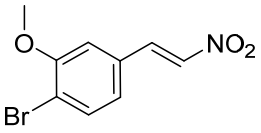
Se añadió trietilamina (289.52 mg, 2.86 mmol, 398.79 µl, 3 eq) a una solución de ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (400 mg, 0.95 mmol, 1 eq), (2*R*,4*S*)-4-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida; clorhidrato (421.87 mg, 1.43 mmol, 1.5 eq) y yoduro de 2-cloro-1-metil-piridin-1-io (365.49 mg, 1.43 mmol, 1.5 eq) en DMA (3 ml, 0.28 M) y se agitó a 70 °C durante 16 h. La reacción se siguió mediante LCMS que mostró la formación del producto esperado (m/z 660) y el producto desprotegido con TBS (m/z 546). La reacción se diluyó con acetato de etilo (12 ml) y se lavó con salmuera (5 ml x 5). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol para producir (2*R*,4*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (85 mg, 0.15 mmol, rendimiento del 21 %) en forma de un aceite de color amarillo. TR (M43): 0.91 min; $[M+H]^+$ 546.4.

ETAPA 2, MÉTODO 34

Se añadió N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo de Burgess) (72.51 mg, 0.30 mmol, 2 eq) a una solución de (2*R*,4*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxamida (83 mg, 0.15 mmol, 1 eq) en DCM (2 ml, 0.08 M) y la reacción se agitó a ta durante 4 h. La reacción se siguió mediante LCMS. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó DCM (10 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:acetato de etilo para proporcionar (2*R*,4*S*)-1-[1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metiltetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil]-4-hidroxi-2-metil-pirrolidin-2-carbonitrilo (compuesto 34-1) (21 mg, 0.04 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color blanco. TR (M41): 3.24 min; m/z $[M+H]^+$ (Dual-ESI$^+$) 528.2; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.6, 8.7 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.2-7.2 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.06 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 4.5, 10.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.15 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J* = 5.2, 13.1 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J* = 5.7, 13.0 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H).

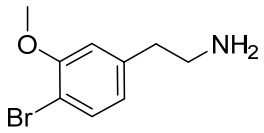
Se prepararon compuestos adicionales como se describe a continuación.

INTERMEDIO 1: (E)-1-bromo-2-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno



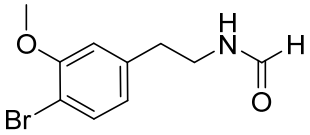
A una solución de 4-bromo-3-metoxi-benzaldehído (430 g, 2.00 mol) en AcOH (860 ml) se le añadió NH_4OAc (169.55 g, 2.20 mol) y CH_3NO_2 (610.27 g, 10.00 mol, 540.07 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a ~25 °C. Se combinaron tres lotes para la elaboración. Se añadió H_2O (1800 ml) a la mezcla de reacción y se agitó a 25 °C durante 15 min, después se filtró para proporcionar una torta de filtro. La torta de filtro se trituró con MeCN (900 ml) a 25 °C durante 15 min y se filtró para proporcionar el sólido. El sólido se trituró con éter de petróleo (1800 ml) a 25 °C durante 15 min, se filtró para proporcionar una torta, que se secó a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (1600 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 3H)

INTERMEDIO 2: 2-(4-bromo-3-metoxifenil)etan-1-amina



A 0 °C, se añadió gota a gota BH_3.THF (1 M, 8.82 l) a una solución de *Intermedio 1* (650 g, 2.52 mol) en THF (6500 ml). Después se añadió $NaBH_4$ (47.64 g, 1.26 mol) en porciones a 5-8 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HCl (4.9 l, 4 M). Después de agitar durante 1 h a 70 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió MTBE (1 l) a la mezcla. La capa acuosa se separó y se extrajo con MTBE (1 litro x 3). La capa acuosa se ajustó a pH = 13 con NaOH sólido a 0-5 °C, después se extrajo con DCM (5 l x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml x 3), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (510 g, 2.13 mol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.44 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 1.9, 8.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.76 - 2.64 (m, 2H), 1.44 - 1.18 (m, 2H)

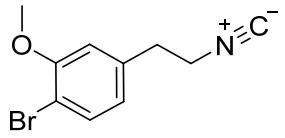
INTERMEDIO 3: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)formamida



A una solución de *Intermedio 2* (40 g, 150.06 mmol, HCl) en formiato de etilo (200 ml) se le añadió TEA (45.55 g, 450.18 mmol, 62.66 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. Se combinaron dos reacciones para la elaboración. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente para proporcionar el producto en bruto. El residuo

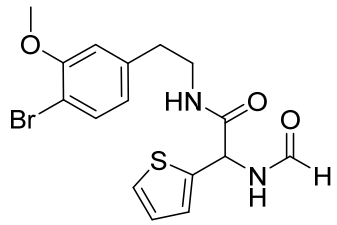
se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el *compuesto del título* (74 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.04 (br s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H).

INTERMEDIO 4: 1-bromo-4-(2-isocianoetil)-2-metoxibenceno



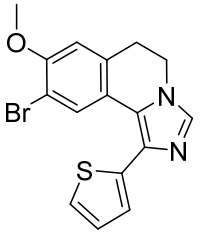
A una solución de *Intermedio 3* (25 g, 96.86 mmol) en THF (250 ml) se le añadió reactivo de Burgess (27.70 g, 116.23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Las dos reacciones se combinaron para la elaboración. A la mezcla se le añadió H_2O (500 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el *compuesto del título* (42 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 3H), 3.63 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.96 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

INTERMEDIO 5: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-formamido-2-(tiofen-2-il)acetamida



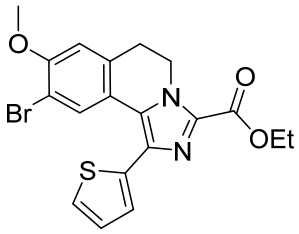
A una solución de *Intermedio 4* (20 g, 83.30 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió formiato de amonio (10.51 g, 166.60 mmol) y tiofen-2-carbaldehído (9.81 g, 87.46 mmol, 8.17 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. Las dos reacciones se combinaron para la elaboración. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc tibio (200 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con EtOAc frío (100 ml) y se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (38 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.86 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.46 (br t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 3H), 6.66 (dd, *J* = 0.9, 8.1 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H).

INTERMEDIO 6: 9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



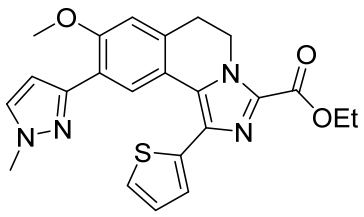
Una solución de P_2O_5 (67.88 g, 478.24 mmol) en ácido metanosulfónico (350 ml) a 20 °C se agitó a 75 °C durante 0.5 h. Se añadió *Intermedio 5* a la mezcla (38 g, 95.65 mmol) a 75 °C y después se agitó a 75 °C durante 1.5 h. La reacción se vertió en hielo-H_2O (1 l) y a la mezcla se le añadió Na_2CO_3 sólido lentamente para ajustar a pH = 8, después se extrajo con EtOAc (400 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (300 ml) y se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (31 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (br d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.26 (br d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 4.15 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.05 (br t, *J* = 5.7 Hz, 2H).

INTERMEDIO 7: 9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



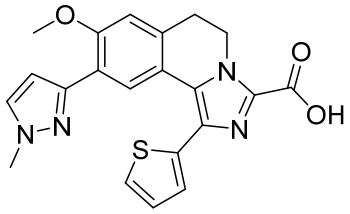
A una solución de *Intermedio 6* (15 g, 41.52 mmol) en THF (150 ml) se le añadió LDA (2 M, 24.91 ml) a -70 °C. A la mezcla se le añadió cloroformiato de etilo (22.53 g, 207.61 mmol, 19.76 ml) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para proporcionar el *compuesto del título* (9.5 g, rendimiento del 52 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.89 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.10 (dd, *J* = 3.6, 5.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 3H), 3.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 3H).

INTERMEDIO 8 (A partir del Int 7): 8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



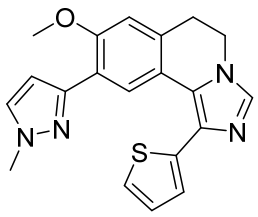
A una solución de *Intermedio 7* (400 mg, 923.11 µmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (230.48 mg, 1.11 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió Xphos-Pd-G_2 (72.63 mg, 92.31 µmol) y Cs_2CO_3 (1.20 g, 3.69 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadió H_2O (3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el *compuesto del título* (350 mg, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.29 (s, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 3H).

INTERMEDIO 9: 8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de potasio



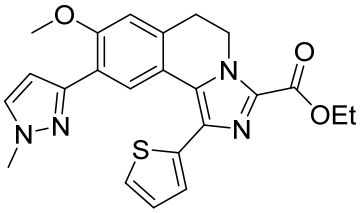
A una solución de *Intermedio 8* (120 mg, 276.17 µmol) en THF (1 ml) se le añadió TMSOK (70.86 mg, 552.35 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano y usarlo en la siguiente etapa. El *compuesto del título* (336 mg, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.46 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.08-7.05(m, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H).

INTERMEDIO 10: 8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



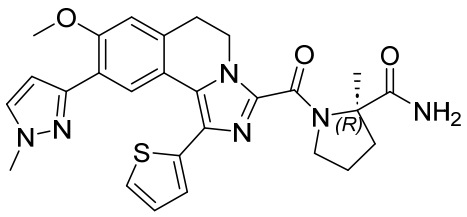
A una solución de *Intermedio 6* (3 g, 8.30 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (2.07 g, 9.97 mmol) en dioxano (0.5 ml) y H_2O (0.1 ml) se le añadió Xphos-Pd-G2 (653.39 mg, 830.44 µmol) y Cs_2CO_3 (10.82 g, 33.22 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el *compuesto del título* (4.5 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.47 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.08-7.05(m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.62 (s, 1H) 4.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H).

INTERMEDIO 8 (A partir del Int 10): 8-Metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



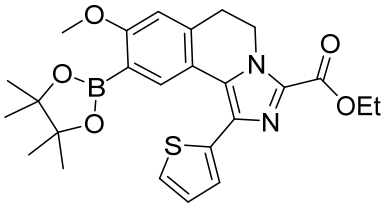
A una solución de *Intermedio 9* (1.75 g, 4.83 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LDA (2 M, 3.38 ml) a -60 °C. A la mezcla se le añadió cloroformiato de etilo (1.12 g, 10.32 mmol) a -60 °C y se agitó durante 2 h. A la mezcla se le añadió H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el *compuesto del título* (1.3 g, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.29 (s, 1H), 7.44 - 7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.45 (m, 3H).

INTERMEDIO 11: (R)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



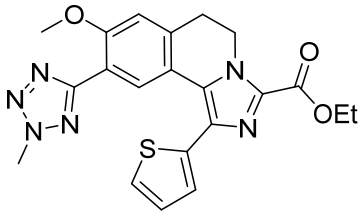
A una solución de *Intermedio 9* (1.5 g, 3.69 mmol) y (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (729.08 mg, 4.43 mmol, HCl) en DMF (15 ml) se le añadió DIEA (1.43 g, 11.07 mmol) y HATU (1.68 g, 4.43 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con MTBE (5 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (1.1 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido de color amarillo.

INTERMEDIO 12: 8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



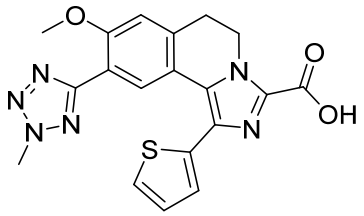
A una solución de *Intermedio 7* (900 mg, 2.08 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5 g, 19.69 mmol) en n-heptano (10 ml) y dioxano (5 ml) se le añadió KOAc (3.06 g, 31.15 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (424.04 mg, 519.25 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La reacción se filtró, se añadió H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar el *compuesto del título* (580 mg, rendimiento del 58 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.30 (s, 12H).

INTERMEDIO 13: 8-Metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



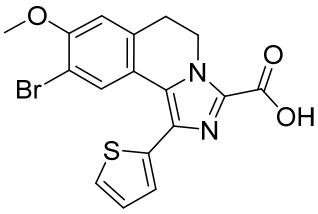
A una solución de *Intermedio 12* (560 mg, 1.17 mmol) y 5-bromo-2-metil-tetrazol (208.99 mg, 1.28 mmol) en dioxano (5 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió Xphos-Pd-G_2 (91.72 mg, 116.57 µmol) y Cs_2CO_3 (1.14 g, 3.50 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con MTBE (5 ml) y se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (450 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.27 (s, 1H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 4.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.39-4.32 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.19 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

INTERMEDIO 14: 8-Metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de potasio



A una solución de *Intermedio 13* (220 mg, 504.03 µmol) en THF (2.5 ml) se le añadió TMSOK (129.32 mg, 1.01 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente para proporcionar un producto en bruto (205 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

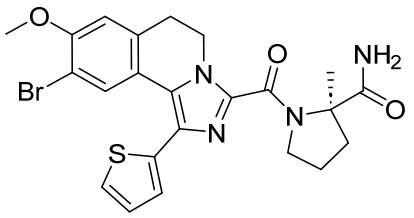
INTERMEDIO 15: 9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato



A una solución de *Intermedio 7* (2 g, 4.62 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TMSOK (1.18 g, 9.23 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida, el producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa. El *compuesto del título*

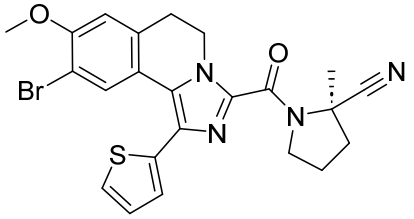
(2 g, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método m*, ES^+, TR = 0.390 min) 405.0/407.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 16: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de Intermedio *15* (2 g, 4.51 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió DIEA (2.33 g, 18.04 mmol, 3.14 ml), (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (965.47 mg, 5.86 mmol, HCl) y HATU (2.57 g, 6.77 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y el pH se ajustó a 7 con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el *compuesto del título* (1.5 g, rendimiento: 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 7.36 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.59 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.40 - 4.20 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.04 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.77 (s, 3H). LCMS (*Método a*, ES+, TR=1.671 min) 515.1/517.1 $(M+H)^+$

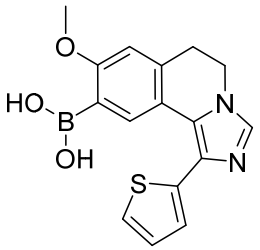
INTERMEDIO 17: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 16* (1.5 g, 2.91 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió TFAA (4.89 g, 23.28 mmol, 3.24 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y el pH se ajustó a 7 con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para proporcionar el *compuesto del título* (0.8 g, rendimiento: 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 4.77

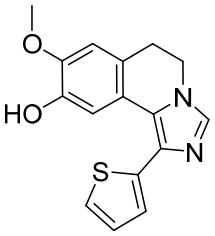
- 4.59 (m, 2H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 4H), 1.90 - 1.86 (m, 3H). LCMS (*Método a*, ES+, TR = 2.039 min) 497.1/498.9 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 18: Ácido (8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)borónico



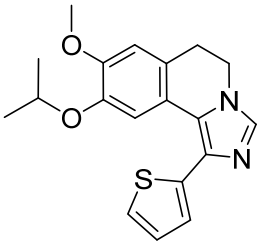
A una solución de *Intermedio 6* (2.3 g, 6.37 mmol) y ácido hipobórico (1.71 g, 19.10 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió DIEA (4.11 g, 31.83 mmol, 5.54 ml) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (41.49 mg, 63.67 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH. El residuo se diluyó con H_2O (2 ml) y el precipitado sólido se filtró. El *compuesto del título* (4.1 g, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo.

INTERMEDIO 19: 8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-ol



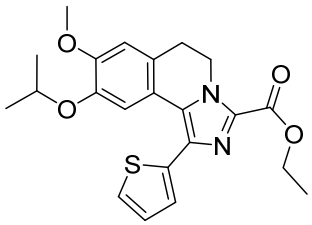
A una solución *Intermedio 18* (4.1 g, 12.57 mmol) en H_2O (20 ml) se le añadió $NaBO_3.4H_2O$ (1.93 g, 12.57 mmol, 2.42 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se filtró para proporcionar el producto en bruto (1.5 g, rendimiento del 40 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, MeOD-d) δ = 8.13 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.48 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H)

INTERMEDIO 20: 9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



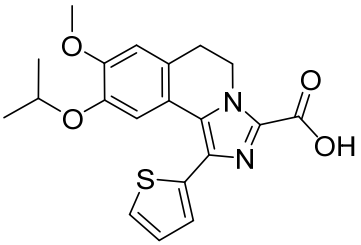
A una solución de *Intermedio 19* (800 mg, 2.68 mmol) y 2-yodopropano (683.71 mg, 4.02 mmol, 402.18 µl) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (741.15 mg, 5.36 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (10 ml) y se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (640 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 3H), 7.08 - 7.06 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H).

INTERMEDIO 21: 9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 20* (540 mg, 1.59 mmol) en THF (5 ml) se le añadió n-BuLi (2.5 M, 761.37 µl) a -60 °C. A la mezcla se le añadió cloroformiato de etilo (587.51 mg, 7.93 mmol, 637.91 µl) a -60 °C y la mezcla se agitó a -60 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (5 ml) para proporcionar el *compuesto del título* (270 mg, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H).

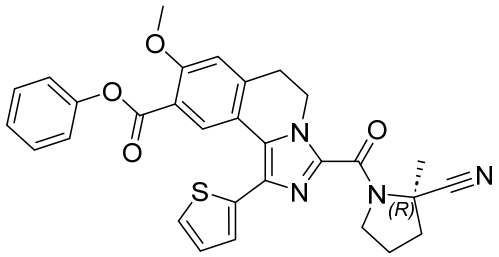
INTERMEDIO 22: Ácido 9-isopropoxi-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 21* (250 mg, 606.06 µmol) en THF (3 ml) se le añadió TMSOK (155.50 mg, 1.21 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción

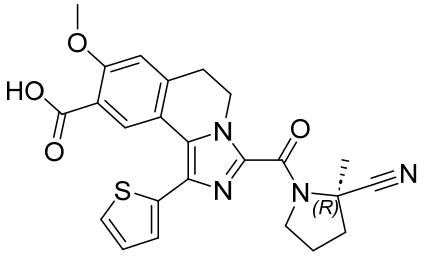
se concentró a baja presión. El *compuesto del título* (233 mg, rendimiento del 100 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método e*, ES+, TR = 0.358 min) 385.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 23: (R)-3-(2-Ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo



A una solución de *Intermedio 17* (370 mg, 703.65 µmol) en DMF (5 ml) se le añadió formiato de fenilo (515.58 mg, 4.22 mmol, 460.34 µl) y TEA (427.21 mg, 4.22 mmol, 587.63 µl), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (143.66 mg, 175.91 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y después el residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (300 mg, rendimiento del 79.16 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.89 (s, 3 H), 2.06 - 2.18 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 3.17 (t, *J* = 6.50 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.30 (br s, 2 H), 4.66 - 4.87 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 (dd, *J* = 5.13, 3.63 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* = 7.63 Hz, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 3 H), 8.51 - 8.60 (m, 1 H). LCMS (*Método m.* ES^+, TR=0.58 min) 539.2 $(M+H)^+$.

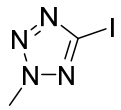
INTERMEDIO 24: Ácido (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



A una solución de *Intermedio 23* (290 mg, 362.04 µmol) en THF (5 ml) se le añadió TMSOK (92.89 mg, 724.08 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (0.5 M) para ajustar a pH = 3, después la mezcla se diluyó con H_2O 12 ml y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida

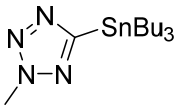
para proporcionar el *compuesto del título* (300 mg, rendimiento del 89.58 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método m.* ES^+, TR = 0.45 min) 463.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 25: 5-yodo-2-metil-2H-tetrazol



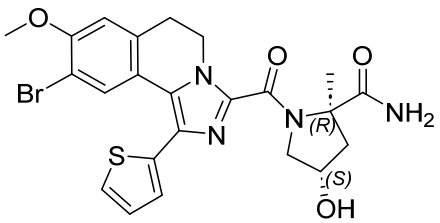
A una solución de ácido 4-metilbencenosulfónico; hidrato (115.17 g, 605.48 mmol) en ACN (1 l) se le añadió 2-metiltetrazol-5-amina (20 g, 201.83 mmol) a 20 °C. La mezcla se enfrió a 0-5 °C durante 10 min. Después, una mezcla de KI (83.76 g, 504.57 mmol) y $NaNO_2$ (27.85 g, 403.66 mmol) disuelta en H_2O (250 ml) se añadió a 0-5 °C y se agitó a 0-5 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ sat. (1 l), $Na_2S_2O_3$ (2 M, 400 ml) a 0 °C y se agitó a 20 °C durante 10 min. Después, se extrajo con MTBE (200 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml x 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 50/1 a 2/1). El *compuesto del título* (15 g, rendimiento del 35.39 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.41 (s, 3 H). LCMS (Método a. ES+, TR = 0.753 min) 211.1 (M+H)

INTERMEDIO 26: 2-metil-5-(tributilestannil)-2H-tetrazol



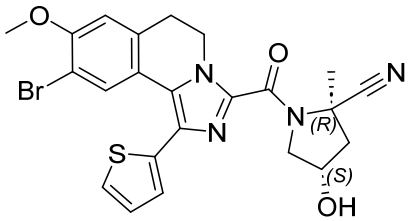
A una solución de *Intermedio 25* (30 g, 142.87 mmol) en THF (600 ml) se le añadió n-BuLi (2.5 M, 71.44 ml) a -78 °C en atmósfera de N_2 y se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Después se añadió tributil(cloro)estannano (53.15 g, 163.28 mmol, 43.93 ml) a -78 °C y se agitó a -78 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 1.5 h. La mezcla se inactivó con solución sat. de NH_4Cl (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (300 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/0 a 0/1). *El compuesto del título* (40 g, rendimiento del 75.03 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.36-4.42 (m, 3 H), 1.53-1.65 (m, 6H), 1.28 - 1.41 (m, 7H), 1.19 - 1.26 (m, 5H), 0.89 (t, *J*=7.3 Hz, 9H)

INTERMEDIO 27: (2R,4S)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 15* (185 mg, 456.49 µmol) en DMF (2 ml) se le añadió *Intermedio 256* (98.95 mg, 547.79 µmol, sal de HCl), DIEA (235.99 mg, 1.83 mmol, 318.05 µl) y HATU (190.93 mg, 502.14 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió HCl 1 N para ajustar a pH = 5-6. La mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 3), después la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 100/1 a 0/1). El *compuesto del título* (178 mg, rendimiento del 73 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*= 5.07, *J*=0.81 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J*=3.50, 0.88 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (dd, *J*=5.07, 3.56 Hz, 2H), 6.86 (br s, 1H), 5.13 (d, *J*= 3.75 Hz, 1H), 4.40 (br t, *J*=6.44 Hz, 2H), 4.27-4.32 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.96-3.12 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.66 (s, 3H) LCMS (*Método e*. ES$^+$, TR = 0.435 min) 533.1/533.2 $(M+H)^+$

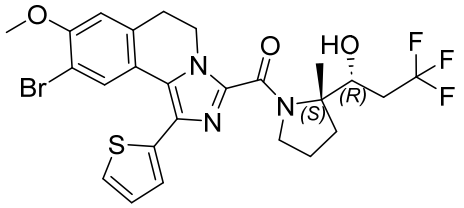
INTERMEDIO 28: (2R,4S)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 27* (150 mg, 282.26 µmol) en piridina (1.5 ml) se le añadió TFAA (474.27 mg, 2.26 mmol, 313.88 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se añadió HCl 1 N para ajustar a pH = 2-3. Después, la suspensión se extrajo con MTBE (5 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con 5 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 0/1). El *compuesto del título* (105 mg, rendimiento del 72.46 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, *J*= 4.50 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*= 2.88 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (dd, *J*= 5.00, 3.63 Hz, 1H), 5.38 (d, *J*= 3.38 Hz, 1H), 4.50 (br t, *J*= 6.32 Hz, 2H), 4.32 - 4.40 (m, 1H), 4.15 -

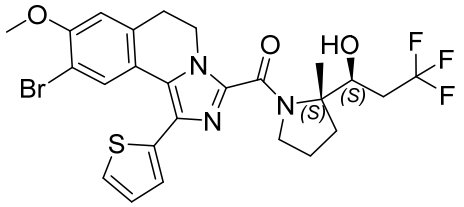
4.22 (m, 1H), 4.06 (br dd, *J*= 11.76, 3.13 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.09 (br t, *J*= 6.38 Hz, 2H), 2.61 (dd, *J*=13.13, 5.13 Hz, 1H), 2.19 (br dd, *J*=13.01, 4.13 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H) LCMS (*Método e*. ES^+, TR = 0.555 min) 513.2/515.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 29: (9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona



A una solución de *Intermedio 15* (90 mg, 222.08 µmol), *Intermedio 105 A* (62.27 mg, 266.49 µmol, sal de HCl) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (92.88 mg, 244.28 µmol) y DIEA (114.80 mg, 888.31 µmol, 154.72 µl). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El *compuesto del título* (200 mg, rendimiento del 77 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (s, 1 H), 7.30 - 7.41 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.01 (br s, 1 H), 4.61 - 4.71 (m, 1 H), 4.38 - 4.58 (m, 3 H), 3.94 (s, 4 H), 3.05 (br t, *J*=6.44 Hz, 2 H), 2.24 - 2.38 (m, 2 H), 1.75 - 2.00 (m, 4 H), 1.58 (s, 3 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.589 min) 584/586 $(M+H)^+$

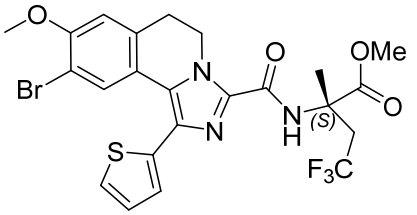
INTERMEDIO 30: (9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona



A una solución de *Intermedio 15* (90 mg, 222.08 µmol), *Intermedio 258* (62.27 mg, 266.49 µmol, sal de HCl) en DMF (0.2 ml) se le añadió HATU (92.88 mg, 244.28 µmol) y DIEA (114.81 mg, 888.31 µmol, 154.73 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada y se le añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 5 y se filtró. La torta de filtro se disolvió con DCM y se lavó con salmuera (5 ml x 3), se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El *compuesto del título* (120 mg, rendimiento del 92 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.60 (dd, *J*=5.13, 0.88 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.15 (dd, *J*=5.00, 3.63 Hz, 1 H), 5.31 (d, J=6.75 Hz, 1 H), 4.71 (br t, *J*=8.63 Hz, 1 H), 4.45 - 4.52 (m, 1 H), 4.25 - 4.37 (m, 2

H), 3.89 (s, 3 H), 3.59 - 3.68 (m, 1 H), 3.00 - 3.09 (m, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 2 H), 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.44 (s, 3 H) LCMS (*Método e*. ES$^+$, TR = 0.404 min) 584.1/586.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 31: (S)-2-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo

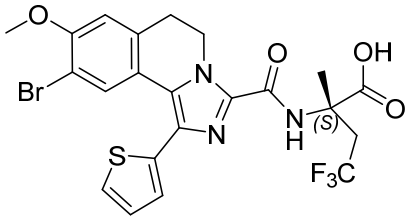


Etapa A: A una solución de *Intermedio 15* (2 g, 4.51 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió HATU (3.43 g, 9.02 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min.

Etapa B: A una solución de *Intermedio 115* (1.30 g, 5.86 mmol, sal de HCl) en DMF (20 ml) se le añadió Na_2CO_3 (1.43 g, 13.53 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min.

Etapa C: La mezcla de A se añadió gota a gota a la mezcla B a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 100/1 a 25/1). El *compuesto del título* (1.7 g, rendimiento del 65 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.32 - 7.44 (m, 2 H), 7.13 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 4.71 (t, *J*=6.57 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.26 (m, 1 H), 3.06 (t, *J*=6.57 Hz, 3 H), 1.76 (s, 3 H) LCMS (*Método h*. ES$^+$, TR = 2.613 min) 572.1/574.1 $(M+H)^+$

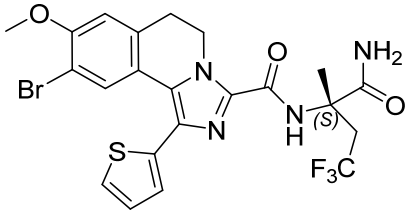
INTERMEDIO 32: Ácido (S)-2-(9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 31* (1.65 g, 2.88 mmol) en THF (17 ml) se le añadió TMSOK (739.61 mg, 5.77 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El *compuesto del*

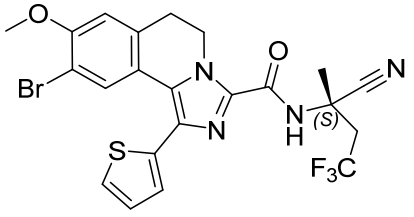
título (1.6 g, rendimiento del 99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (br s, 1 H), 7.84 (br d, *J*=4.41 Hz, 1 H), 7.32 - 7.47 (m, 2 H), 7.13 (br d, *J*=2.98 Hz, 1 H), 6.82 (br d, *J*=4.05 Hz, 1 H), 4.73 (br d, *J*=3.93 Hz, 2 H), 3.93 (br d, *J*=4.41 Hz, 3 H), 3.00 - 3.24 (m, 4 H), 1.79 (br d, *J*=3.34 Hz, 3 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.563 min) 558.1/560.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 33: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-9-bromo-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 32* (1.5 g, 2.69 mmol) en THF (15 ml) se le añadió CDI (653.40 mg, 4.03 mmol) y $NH_3.H_2O$ (1.13 g, 8.06 mmol, 1.24 ml, pureza del 25 %) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El *compuesto del título* (1.48 g, rendimiento del 98 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (s, 1H), 7.74 (br d, *J*=3.75 Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.24-6.39 (m, 1H), 5.34-5.45 (m, 1H), 4.60-4.83 (m, 2H), 3.94 (s, 3 H), 3.39 (m, 1 H), 3.07 (br t, *J*=6.57 Hz, 2 H), 2.90-3.03 (m, 1 H), 1.75 (s, 3 H) LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.529 min) 557.1/559.1 $(M+H)^+$

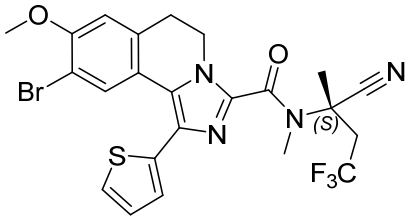
INTERMEDIO 34: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 33* (500 mg, 897.05 µmol) en THF (2.5 ml) se le añadió reactivo de Burgess (427.54 mg, 1.79 mmol) en DCM (2.5 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El *compuesto del título* (400 mg, rendimiento del 82 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400

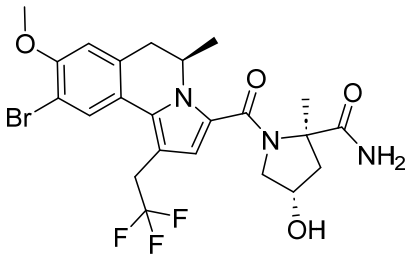
MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=4.65 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.81 Hz, 1H), 7.14 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 4.60-4.86 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.01-3.22 (m, 4 H), 1.97 (s, 3 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.593 min) 539.1/541.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 35: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



Se cargó DMF (1.5 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas, después se añadió *Intermedio 34* (150 mg, 278.10 µmol). A una temperatura interna de 0 °C, se añadió NaH (22.25 mg, 556.21 µmol, pureza del 60 %) a la mezcla de reacción a 0 °C. Después se añadió CH_3I (59.21 mg, 417.16 µmol, 25.97 µl, 1.5 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y se inactivó con agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (3x2 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/0 a 80/20). El *compuesto del título* (70 mg, rendimiento del 45.48 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=5.01 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=3.46 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 4.66-4.86 (m, 1H), 4.41-4.58 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.99-3.22 (m, 4H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 1.98 (s, 1H) LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.601 min) 553.2/555.2 $(M+H)^+$

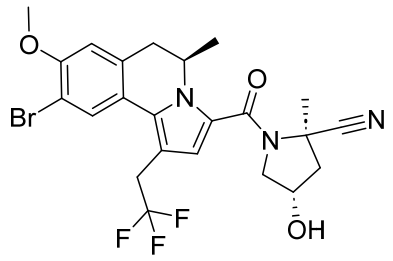
INTERMEDIO 36: (2R,4S)-1-((R)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida.



A una solución de ácido (R)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (1.7 g, 4.06 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1.85 g, 4.88 mmol) y DIEA (2.10 g, 16.26 mmol, 2.83 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. Y después a la mezcla se le añadió *Intermedio 256* (954.55 mg, 5.28 mmol, HCl) y

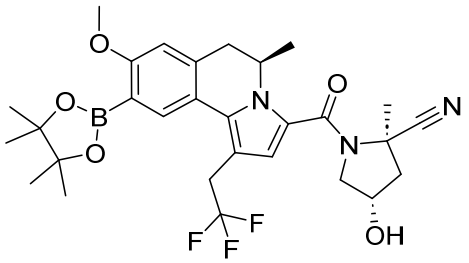
se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 7. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.6 g, rendimiento del 72 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.60 - 6.49 (m, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.66 - 4.54 (m, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 3.31 (br dd, J = 5.7, 15.5 Hz, 1H), 2.86 - 2.66 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 3H), 1.22 - 1.09 (m, 3H). LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.441 min) 544.2/546.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 37: (2R,4S)-1-((R)-9-bromo-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 36* (2 g, 3.67 mmol) en piridina (20 ml) se le añadió TFAA (6.17 g, 29.39 mmol, 4.09 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 3-4. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.75 g, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.521 min) 526.2/528.2 $(M+H)^+$.

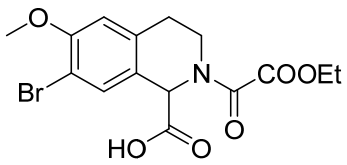
INTERMEDIO 38: (2R,4S)-4-hidroxi-1-((R)-8-metoxi-5-metil-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



Una mezcla de *Intermedio 37* (723.68 mg, 2.85 mmol), KOAc (419.53 mg, 4.27 mmol) en n-heptano (2.5 ml) y dioxano (0.5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, después a

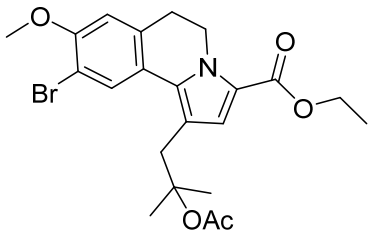
la mezcla se le añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (46.55 mg, 57.00 µmol) y se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se añadió agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (180 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 - 7.80 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 1H), 5.59 - 5.48 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 5.7, 15.6 Hz, 1H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.14 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.34 - 1.26 (m, 12H), 1.22 - 1.16 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 3H). LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.545 min) 574.3/575.4 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 39: Ácido 7-bromo-2-(2-etoxi-2-oxoacetil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico



A una solución de ácido 7-bromo-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (2.8 g, 8.68 mmol, HCl) en THF (30 ml) se le añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.54 g, 11.28 mmol, 1.26 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto sin purificación. El *compuesto del título* (3.3 g, en bruto) se obtuvo en forma de un aceite de color naranja. LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.421 min) 386.1/388.0 $(M+H)^+$.

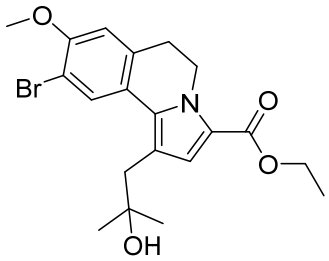
INTERMEDIO 40: 1-(2-Acetoxi-2-metilpropil)-9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 39* (3.3 g, 8.54 mmol) en Ac_2O (35 ml) se le añadió 2-metilpent-4-in-2-ol (1.01 g, 10.25 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar Ac_2O. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se ajustó el pH a 8 con Na_2CO_3 ac. La fase acuosa se extrajo con EtOAc

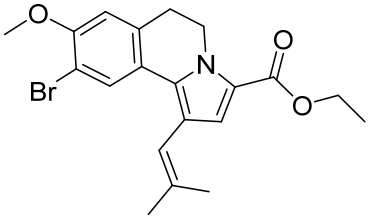
(50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 3/1). *El compuesto del título* (1.7 g, rendimiento del 85.69 %) se obtuvieron en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método h.* ES$^+$, TR = 2.20 min) 404.2/406.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 41: 9-Bromo-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



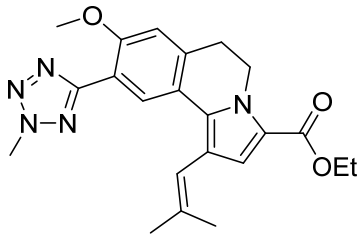
A una solución de *Intermedio 40* (900 mg, 1.94 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió EtONa (131.90 mg, 1.94 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl 0.5 M (4 ml) y después se diluyó con H_2O (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con PE (5 ml) a 20 ^{o}C durante 20 min y se filtró. El *compuesto del título* (1.2 g, rendimiento del 73 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.33 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.47 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.95 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H). LCMS (*Método l.* ES$^+$, TR = 0.589 min) 422.2/424.2 (M+H)$^+$.

INTERMEDIO 42: 9-Bromo-8-metoxi-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



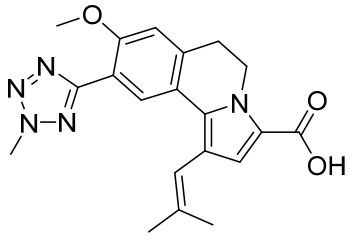
A una solución de *Intermedio 41* (1.2 g, 2.84 mmol) en THF (12 ml) se le añadió reactivo de Burgess (1.35 g, 5.68 mmol) en DCM (12 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 18*). *El compuesto del título* (700 mg, rendimiento del 60.93 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.00 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.84 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.728 min) 404.2/406.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 43: 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



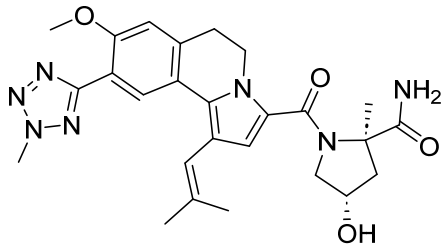
A una solución de *Intermedio 42* (700 mg, 1.73 mmol) e *Intermedio 25* (2.58 g, 6.93 mmol) en DMF (7 ml) se le añadió Xphos-Pd-G_2 (272.45 mg, 346.28 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (50 ml) a 0 °C, después se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 10/1 a 1/1). El *compuesto del título* (400 mg, 56 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.55 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.12 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.594 min) 408.2/409.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 44: Ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



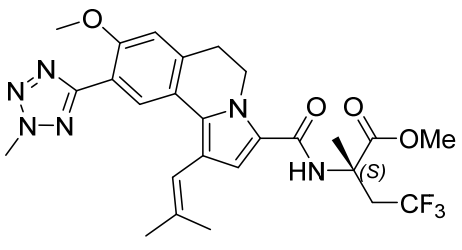
A una solución de *Intermedio 43* (50 mg, 122.71 µmol) en THF (0.5 ml) se le añadió TMSOK (62.97 mg, 490.84 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para proporcionar *el compuesto del título* (48 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.455 min) 380.2/381.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 45: (2R,4S)-4-hidroxi-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



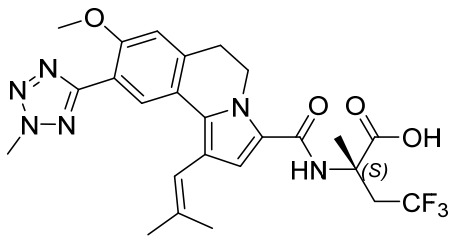
A una solución de *Intermedio 44* (94 mg, 247.75 µmol) e *Intermedio 256* (53.70 mg, 297.30 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (141.30 mg, 371.63 µmol) y DIEA (128.08 mg, 991.01 µmol, 172.62 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) a 0 °C, después se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (80 mg, 63 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.369 min) 506.3/507.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 46: (S)-4,4,4-Trifluoro-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoato de metilo



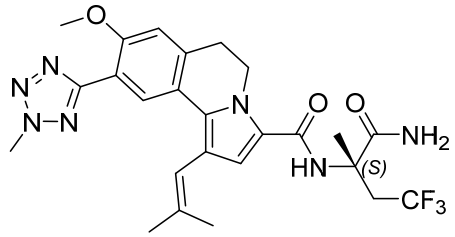
A una solución de *Intermedio 44* (250 mg, 658.92 µmol) en DMF (2.5 ml) se le añadió con HATU (300 mg, 790.70 µmol) y DIEA (340.64 mg, 2.64 mmol, 459.08 µl) a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió *Intermedio 115* (189.82 mg, 856.59 µmol, HCl) y se agitó a 60 °C durante 11 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (20 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 3/1). El *compuesto del título* (240 mg, 66 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.46 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.30 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.84 (qd, J = 11.3, 15.4 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.57 (s, 3H). LCMS (*Método a.* ES$^+$, TR = 1.920 min) 547.3/548.3 (M+H)$^+$.

INTERMEDIO 47: Ácido (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoico



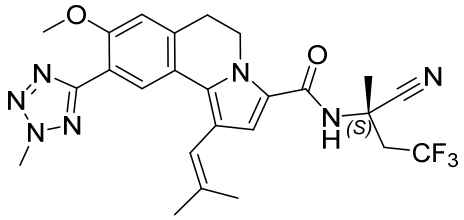
A una solución de *Intermedio 46* (220 mg, 402.53 µmol) en THF (2 ml) se le añadió TMSOK (103.28 mg, 805.06 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se ajustó el pH a 3-4, que se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El *compuesto del título* (200 mg, 93 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d_6) δ12.79 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.30 - 3.16 (m, 1H), 3.06 (br t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 3H).* LCMS (*Método l*). ES$^+$, TR = 0.482 min) 533.4/534.3 (M+H)$^+$.

INTERMEDIO 48: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



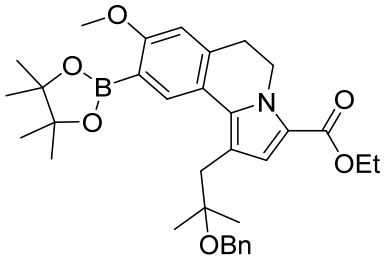
A una solución de *Intermedio 47* (180 mg, 338.02 µmol) en THF (2 ml) se le añadió CDI (82.21 mg, 507.03 µmol) a 20 °C y se agitó durante 1 h. Después, a la mezcla se le añadió $NH_3.H_2O$ (142.15 mg, 1.01 mmol, 156.21 µl, pureza del 25 %) a 20 °C y se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) a 0 °C, después se extrajo con DCM (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El *compuesto del título* (200 mg, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6) δ = 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 3.07 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).* LCMS (*Método l*). ES$^+$, TR = 0.467 min) 532.3/533.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 49: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



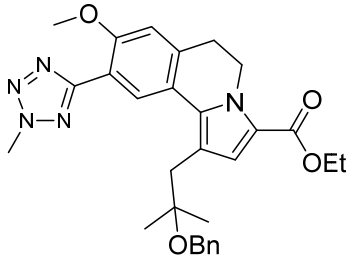
A una solución de *Intermedio 48* (180 mg, 338.65 µmol) en THF (2 ml) se le añadió reactivo de Burgess (161.40 mg, 677.29 µmol) en DCM (2 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con DCM (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (120 mg, 69.01 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.39 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 3H), 4.01 - 3.97 (m, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 4H), 1.95 (s, 6H), 1.80 (s, 3H). LCMS (*Método l*). ES$^+$, TR = 0.541 min) 514.3/515.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 50: 1-(2-(benciloxi)-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropirrolo [2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 70* (2.5 g, 4.88 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (12.39 g, 48.79 mmol) en n-heptano (25 ml) y dioxano (5 ml) se le añadió KOAc (7.18 g, 73.18 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (79.68 mg, 97.57 µmol). La mezcla se agitó a 95 ºC durante 12 h. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadieron 10 ml de H_2O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=92/1 a 8/1) para proporcionar *el compuesto del título* (2.5 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.31 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 3H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.89 - 3.86 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 1.34 (s, 4H), 1.33 (s, 8H), 1.27 (d, *J* = 3.5 Hz, 12H), 1.25 (s, 2H). LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.739 min) 506.3 $(M+H)^+$

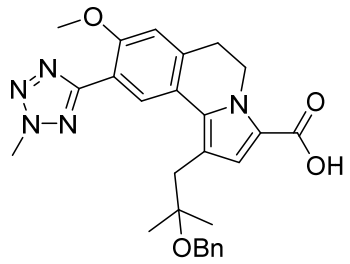
INTERMEDIO 51: 1-(2-(benciloxi)-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 50* (2 g, 3.57 mmol), 5-bromo-2-metil-tetrazol (640.84 mg, 3.93 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (3.49 g, 10.72 mmol) y XPHOS-Pd-G_2 (140.63 mg, 178.73 µmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadieron 10 ml de H_2O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 88/1 a 12/1). El *compuesto del título* (1.1 g, rendimiento del 59 %) se obtuvo en forma de un sólido de color

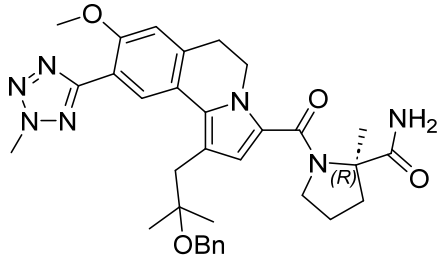
blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.64 - 8.58 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 4.59 - 4.53 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.34 - 4.26 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 3.05 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 9H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.625 min) 516.3/517.3 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 52: Ácido 1-(2-(benciloxi)-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 51* (1.1 g, 2.13 mmol) en EtOH (4 ml), THF (4 ml) y H_2O (4 ml) se le añadió KOH (359.09 mg, 6.40 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 6 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 5 y se le añadió acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se lavó con 10 ml de salmuera y se concentró a presión reducida. El *compuesto del título* (0.85 g, rendimiento del 81.72 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.50 - 8.47 (m, 1H), 7.18 (s, 5H), 6.89 - 6.85 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 3H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (s, 6H), 1.27 (s, 6H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.494 min) 488.2 $(M+H)^+$

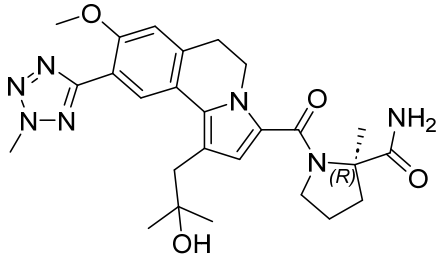
INTERMEDIO 53: (R)-1-(1-(2-(benciloxi)-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 52* (200 mg, 410.22 µmol), (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (81.04 mg, 492.26 µmol, HCl) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (171.57 mg, 451.24 µmol) y DIEA (212.07 mg, 1.64 mmol, 285.81 µl). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua helada, se filtró y el sólido se disolvió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 70/1 a 30/1). El *compuesto del título* (200 mg,

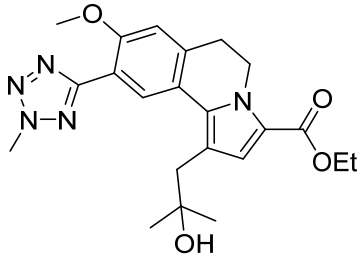
rendimiento del 81 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.42 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 6H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 4H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (br d, *J* = 1.9 Hz, 6H) LCMS (*Método n*. ES$^+$, TR = 0.563 min) 598.5/599.5 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 54: (R)-1-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 53* (180 mg, 301.15 µmol) en THF (2 ml) se le añadió Pd/C (360 mg, 338.28 µmol, pureza del 10 %). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El *compuesto del título* (120 mg, rendimiento del 78.50 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44 - 8.38 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 - 6.75 (m, 1H), 6.65 - 6.63 (m, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 5.78 - 5.74 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.15 (d, J = 5.5 Hz, 5H) LCMS (Método l. ES+, TR = 0.350 min) 508.3/509.4 (M+H) +

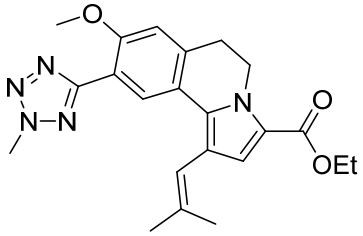
INTERMEDIO 55: 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 51* (1.6 g, 3.10 mmol) en THF (7.5 ml) y EtOH (7.5 ml) se le añadió Pd/C (1.6 g, 1.50 mmol, pureza del 10 %). La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h en atmósfera de H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El *compuesto del título* (1.1 g, rendimiento del 83.31 %)

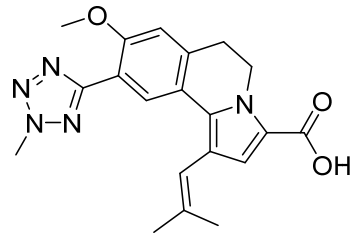
se obtuvo en forma de un sólido de color gris. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44-8.50 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 4.52 (br t, *J*=6.25 Hz, 2H), 4.42 (s, 3H), 4.29 - 4.33 (m, 1H), 4.23 (q, *J*=7.09 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 (br t, *J*=6.32 Hz, 2H), 2.76-2.86 (m, 2H), 1.28 (t, *J*=7.07 Hz, 3H), 1.12-1.17 (m, 6H). LCMS (*Método a*. ES$^+$, TR = 1.635 min) 425.2/426.2 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 56: 8-Metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 55* (200 mg, 0.47 mmol) en THF (2 ml) se le añadió reactivo de Burgess (224 mg, 0.940 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió H2O (2 ml) y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1 M, se extrajo con DCM (2 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=10/1 a 0/1) para producir *el compuesto del título* en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 - 6.77 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.80 - 1.74 (m, 3H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método a*. ES$^+$, TR = 2.063 min) 408.2/409.2 (M+H)$^+$.

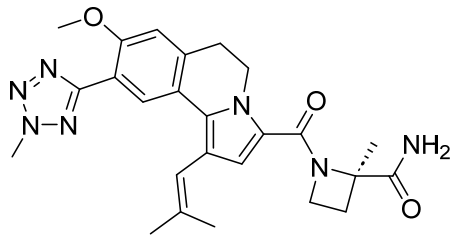
INTERMEDIO 57: Ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 56* (100 mg, 245.42 µmol) en THF (1 ml) se le añadió TMSOK (62.97 mg, 490.84 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (102 mg, en

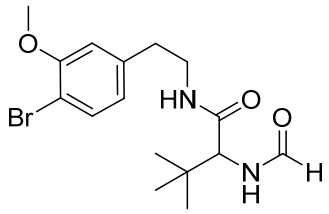
bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método g*. ES$^+$, TR = 0.450 min) 380.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 58: (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



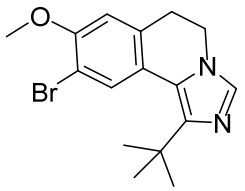
A una solución de *Intermedio 57* (102 mg, 268.84 µmol) e *Intermedio 124* (60.73 mg, HCl) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (153.33 mg, 403.26 µmol) y DIEA (138.98 mg, 1.08 mmol, 187.30 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (2 ml) para proporcionar *el compuesto del título* (80 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método g*. ES$^+$, TR = 0.44 min) 476.3 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 59: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-formamido-3,3-dimetilbutanamida



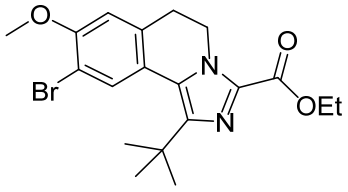
A una solución de *Intermedio 4* (25.00 g, 104.12 mmol) y 2,2-dimetilpropanal (9.42 g, 109.33 mmol, 12.09 ml) en MeOH (250 ml) se le añadió $HCOONH_4$ (13.13 g, 208.25 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 ml) y se extrajo con DCM (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con PE (200 ml) a 20 °C durante 20 min y se filtró. *El compuesto del título* (30 g, 78 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 - 8.10 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.70 (dt, J = 2.4, 7.1 Hz, 2H), 0.84 (s, 9H). LCMS (*Método m*. ES$^+$, TR = 0.42 min) 371.2/373.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 60: 9-bromo-1-(terc-butil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



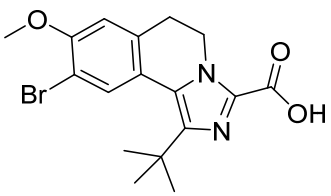
A una solución de PPA (49.68 g, 107.74 mmol, pureza del 85 %) en tolueno (100 ml) se le añadió *Intermedio 59* (10 g, 26.93 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (300 ml) a 20 °C, después se ajustó a pH = 8, se extrajo con DCM (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 16*). *El compuesto del título* (4.00 g, 44 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (*Método m*. ES$^+$, TR = 0.38 min) 335.0/337.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 61: 9-Bromo-1-(terc-butil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



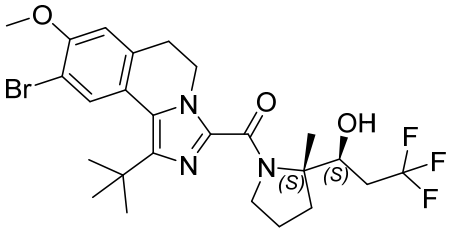
A una solución de *Intermedio 60* (4 g, 11.93 mmol) en THF (35 ml) se le añadió LDA (2 M, 8.95 ml) a -70 °C durante 1 h en atmósfera de N_2. A -70 °C, a la mezcla se le añadió cloroformiato de etilo (12.95 g, 119.32 mmol, 11.41 ml) y se agitó a -70 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en H_2O (100 ml) a -70 °C y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (100 ml × 2), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 0/1). *El compuesto del título* (2 g, 82 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.00 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H) LCMS (*Método m*. ES$^+$, TR = 0.52 min) 407.0/409.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 62: Ácido 9-bromo-1-(terc-butil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



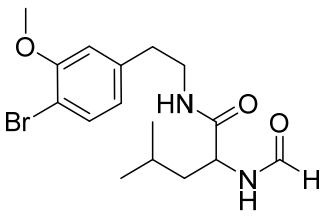
A una solución de *Intermedio 61* (400 mg, 982.08 µmol) en THF (4 ml) se le añadió TMSOK (251.98 mg, 1.96 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. *El compuesto del título* (375 mg, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método m*. ES$^+$, TR = 0.40 min 379.0/381.1 (M+H) +.

INTERMEDIO 63: (9-bromo-1-(terc-butil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona



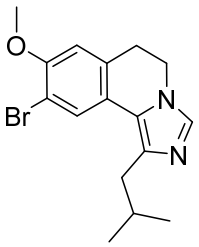
A una solución de *Intermedio 62* (280.00 mg, 738.30 µmol) e *Intermedio 258* (207.01 mg, 885.96 µmol, HCl) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (308.80 mg, 812.13 µmol) y DIEA (381.68 mg, 2.95 mmol, 514.40 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (30 ml) a 0 °C, después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 3/1). *El compuesto del título* (350 mg, 85 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.80 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 3.93 - 3.77 (m, 4H), 2.92 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). LCMS (*Método m*. ES$^+$, TR = 0.55 min) 558.3/560.2 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 64: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-formamido-4-metilpentanamida



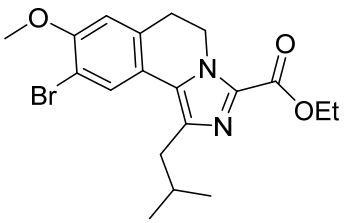
A una solución de *Intermedio 4* (5.00 g, 20.82 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió 3-metilbutanal (3.59 g, 41.65 mmol, 4.57 ml), $HCOONH_4$ (2.63 g, 41.65 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml × 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante el *Método 6. El compuesto del título* (1.50 g, 19 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.37 (br s, 1 H), 4.14 (m, 1 H), 3.33 (br s, 1 H), 2.05 - 2.17 (m, 1 H), 1.68 - 1.80 (m, 3 H), 1.40 (s, 6 H), 1.32 (s, 5 H), 1.25 - 1.29 (m, 3 H) LCMS (*Método i*. ES$^+$, TR = 0.42 min) 371.1/373.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 65: 9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



Una solución de P_2O_5 (2.49 g, 17.51 mmol, 1.08 ml) en ácido metanosulfónico (13 ml) se calentó a 75 °C y se agitó durante 0.5 h. Se añadió *Intermedio 64* (1.30 g, 3.50 mmol) a 75 °C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió y se añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar a pH = 8, se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. *El compuesto del título* (1 g, 85 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (br s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.34 (s, 1 H), 3.83 (br t, J=6.32 Hz, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 2.59 (br t, J=6.32 Hz, 2 H), 2.30 (d, J=7.27 Hz, 2 H), 1.64 - 1.76 (m, 1 H), 0.55 (d, J=6.68 Hz, 6 H) LCMS (*Método m*. ES$^+$, TR = 0.39 min) 335.0/337.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 66: 9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo

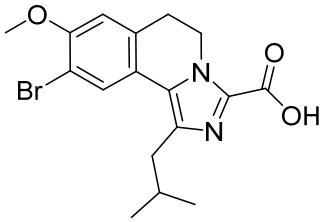


Etapa A: A una solución de *Intermedio 65* (800.00 mg, 2.39 mmol) en THF (8 ml) se le añadió LDA (2 M, 1.43 ml) a -70 °C durante 30 min en atmósfera de N_2.

Etapa B: Una solución de cloroformiato de etilo (1.29 g, 11.93 mmol, 1.14 ml) en THF (8 ml) se agitó a -70 °C en atmósfera de N_2.

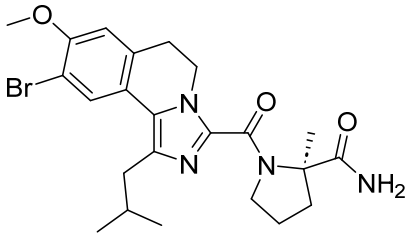
Etapa C: La solución A se añadió gota a gota a la mezcla de solución B a -70 °C durante 1.5 h. A la mezcla se le añadió $NaHCO_3$ (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 80/20). *El compuesto del título* (150 mg, 15 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 4.66 (t, J=6.57 Hz, 2 H), 4.45 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.02 (br t, J=6.57 Hz, 2 H), 2.78 (d, J=7.25 Hz, 2 H), 2.03 - 2.22 (m, 1 H), 1.44 (t, J=7.13 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.63 Hz, 6 H) LCMS (*Método a*. ES^+, TR = 1.57 min) 407.1/409.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 67: Ácido 9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 66* (130 mg, 319.17 µmol) en THF (1.5 ml) se le añadió TMSOK (81.89 mg, 638.35 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (130.00 mg, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*Método m*. ES^+, TR = 0.41 min) 379.2/381.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 68: (R)-1-(9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida

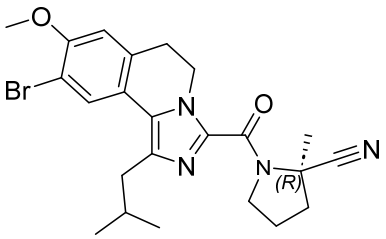


A una solución 1 de *Intermedio 67* (130 mg, 311.50 µmol) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (130.29 mg, 342.65 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min.

A una solución 2 de (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (61.54 mg, 373.80 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió Na_2CO_3 (66.03 mg, 623.00 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La solución 1 se añadió gota a gota a la mezcla de la solución 2 a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 ml), se

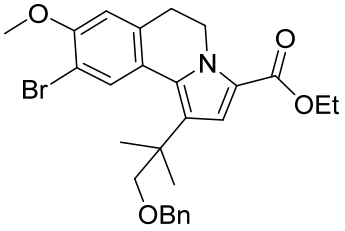
filtró y el sólido se disolvió con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (110 mg, 72 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*Método a*. ES^+, TR = 1.49 min) 489.4/491.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 69: (R)-1-(9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 68* (110.00 mg, 224.76 µmol) en THF (1 ml) se le añadió reactivo de Burgess (107.12 mg, 449.53 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con DCM (5 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml × 2), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. *El compuesto del título* (80 mg, 76 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

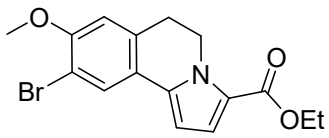
INTERMEDIO 70: 1-(1-(benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 39* (5 g, 12.95 mmol) en Ac_2O (100 ml) se le añadió 2,2-dimetilbut-3-inoximetilbenceno (2.92 g, 15.54 mmol). La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con 50 ml de H_2O y se inactivó con 100 ml de Na_2CO_3. Después, se extrajo con DCM (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 20/1 a 10/1). *El compuesto del título* (5.50 g, 41 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.34 (s, 6 H), 2.88 (br t, J=6.13 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.23 (d, J=7.13 Hz, 2 H), 4.37 - 4.43 (m, 2 H),

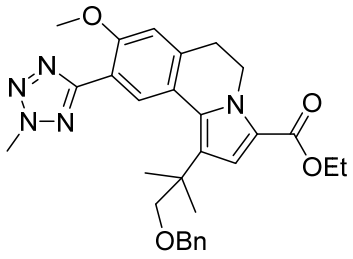
4.48 (s, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.29 (br d, J=4.75 Hz, 5 H), 8.05 (s, 1 H) LCMS (*Método h.* ES^+, TR = 0.73 min) 408.0/410.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 71: 9-bromo-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 39* (23.94 g, 61.99 mmol) en Ac_2O (120 ml) se le añadió etinil (trimetil) silano (7.92 g, 80.59 mmol, 11.16 ml). La mezcla se agitó a 140 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se diluyó con DCM (100 ml) y se ajustó a pH 8 con Na_2CO_3 sat., después se extrajo con DCM (100 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trituró con PE (200 ml) a 25 ºC durante 10 min, se filtró y se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (18.08 g, 79 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 3.05 (t, J=6.75 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.19 - 4.26 (m, 2 H) 4.51 (t, J=6.75 Hz, 2 H) 6.66 - 6.70 (m, 1 H) 6.89 - 6.92 (m, 1 H) 7.09 - 7.13 (m, 1 H) 7.90 (s, 1 H) LCMS (*Método m.* ES^+, TR = 0.62 min) 350.1/352.1 $(M+H)^+$

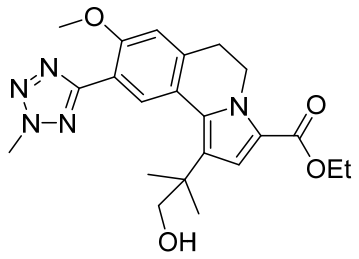
INTERMEDIO 72: 1-(1-(Benciloxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 70* (2.50 g, 4.88 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió *Intermedio 26* (3.64 g, 9.76 mmol) y XPHOS-Pd-G_2 (767.71 mg, 975.74 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (80 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 50/1 a 0/1). *El compuesto del título* (3.40 g, 68 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO--d_6) δ ppm 1.27 - 1.32 (m, 3 H), 1.38 (s, 6 H), 2.98 (br t, J=5.84 Hz, 2 H), 3.60 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.23 (q, J=7.03 Hz, 2 H),

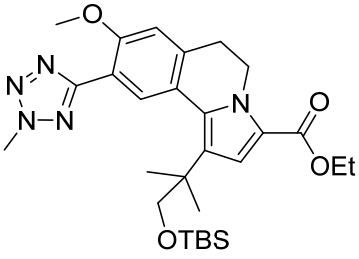
4.39 (s, 3 H), 4.43 - 4.49 (m, 4 H), 6.92 (s, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 6 H), 8.44 (s, 1 H) LCMS (*Método m.* ES+, TR = 0.54 min) 416.4/417.3 (M+H) +.

INTERMEDIO 73: 1-(1-Hidroxi-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



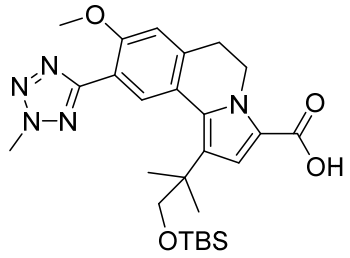
A una solución de *Intermedio 72* (3.30 g, 6.40 mmol) en THF (45 ml) y EtOH (45 ml) se le añadió Pd/C (50 mg, pureza del 10 %) en H_2 (15 psi). La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (2.70 g, 99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.36 - 1.41 (m, 3 H), 1.47 (s, 6 H), 1.60 - 1.70 (m, 1 H), 2.96 - 3.04 (m, 2 H), 3.87 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.31 (q, J=7.13 Hz, 2 H), 4.42 - 4.46 (m, 3 H), 4.54 - 4.65 (m, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H) LCMS (*Método m.* ES+, TR = 0.48 min) 426.2/427.3 (M+H)+.

INTERMEDIO 74: 1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



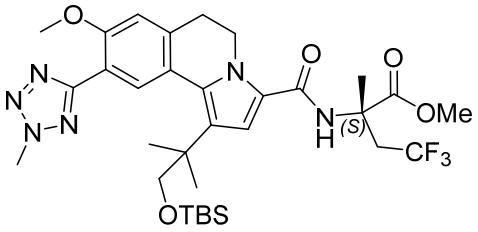
A una solución de *Intermedio 73* (1.30 g, 3.06 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió imidazol (416.00 mg, 6.11 mmol) y TBSCl (552.61 mg, 3.67 mmol, 451.11 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con H_2O (10 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. *El compuesto del título* (3.20 g, 97 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 2H), 4.45 - 4.41 (m, 3H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 2.99 (br t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 6H), 1.39 - 1.35 (m, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 9H), -0.02 - -0.09 (m, 6H) LCMS (*Método f.* ES+, TR = 0.75 min) 540.2/541.2 (M+H) +.

INTERMEDIO 75: Ácido 1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



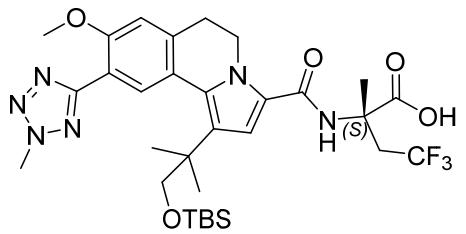
A una solución de *Intermedio 74* (1.00 g, 1.85 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TMSOK (713.07 mg, 5.56 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (1.02 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método f.* ES^+, TR = 0.61 min) 380.2/381.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 76: (S)-2-(1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo



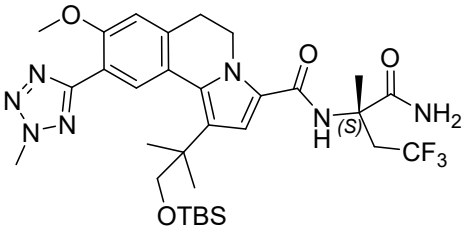
A una solución de *Intermedio 75* (1.00 g, 1.95 mmol) e *Intermedio 115* (519.70 mg, 2.35 mmol, HCl) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1.49 g, 3.91 mmol) y DIEA (1.01 g, 7.82 mmol, 1.36 ml) a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1). El *compuesto del título* (550.00 mg, 41 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.49 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.45 - 4.42 (m, 3H), 4.03 - 3.99 (m, 3H), 3.87 - 3.83 (m, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.44 - 1.42 (m, 6H), 0.87 - 0.85 (m, 9H), -0.02 - -0.07 (m, 6H). LCMS (*Método m.* ES^+, TR = 0.68 min) 679.4/680.4 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 77: Ácido (S)-2-(1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



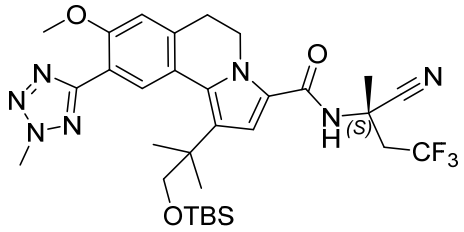
A una solución de *Intermedio 76* (500.00 mg, 736.58 µmol) en THF (5 ml) se le añadió TMSOK (283.49 mg, 2.21 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se ajustó el pH = 6 con HCl 0.5 N, después se extrajo con EtOAc (10 ml×3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida. El *compuesto del título* (480 mg, 98 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 3H), 4.45 - 4.41 (m, 3H), 4.03 - 3.97 (m, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.45 - 1.41 (m, 7H), 1.22 - 1.20 (m, 2H), 0.88 - 0.84 (m, 9H), -0.03 - -0.08 (m, 6H) LCMS (*Método m.* ES^+, TR = 0.62 min) 665.5/666.4 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 78: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



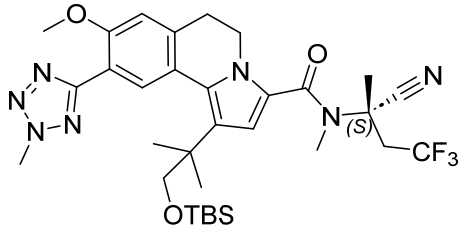
A una solución de *Intermedio 77* (430.00 mg, 645.86 µmol) en THF (5 ml) se le añadió CDI (157.09 mg, 968.79 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h. A la mezcla se le añadió $NH_3.H_2O$ (271.62 mg, 1.94 mmol, 298.48 µl, pureza del 25 %) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (3 ml) para proporcionar *el compuesto del título* (300.00 mg, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.51 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.44 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.31 (br dd, J = 11.6, 15.9 Hz, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.11 - 2.92 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.20 (s, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 10H), -0.01 - -0.08 (m, 5H) LCMS (*Método f,* ES^+, TR = 0.59 min) 664.6/665.4 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 79: (S)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi -9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



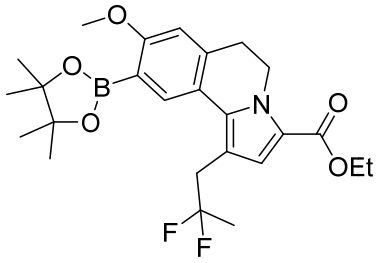
A una solución de *Intermedio 78* (260.00 mg, 391.68 µmol) en THF (3 ml) se le añadió reactivo de Burgess (186.68 mg, 783.36 µmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con MTBE (10 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (230.00 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.56 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.74 - 4.57 (m, 2H), 4.48 (s, 3H), 4.09 - 4.04 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 3.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.60 (s, 4H), 1.50 - 1.45 (m, 7H), 0.93 - 0.89 (m, 8H), 0.03 - -0.02 (m, 6H) LCMS (*Método f*, ES^+, TR = 0.65 min) 646.4/647.4 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 80: (S)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropan-2-il)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi -N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



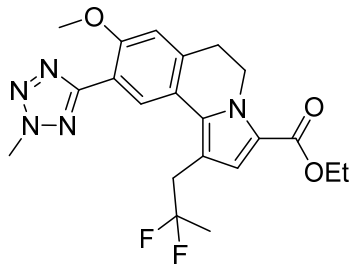
A una solución de *Intermedio 79* (230.00 mg, 356.15 µmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (21.37 mg, 534.23 µmol, pureza del 60 %) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h. Se añadió gota a gota CH_3I (101.10 mg, 712.31 µmol, 44.34 µl) a 20 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. La reacción se vertió en NH_4Cl sat. (10 ml) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (200 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método m*, ES^+, TR = 1.07 min) 440.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 81: 1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 9-bromo-1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (2.00 g, 4.67 mmol) en n-heptano (14 ml) y dioxano (7 ml) se le añadió KOAc (6.87 g, 70.05 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (11.86 g, 46.70 mmol), Pd(dppf)Cl_2. CH_2Cl_2 (762.74 mg, 934.00 µmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (1.40 g, 63 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.10 - 8.00 (m, 1H), 7.00 - 6.96 (m, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.35 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 3.00 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 3H), 1.36 (s, 12H), 1.29 - 1.24 (m, 3H).LCMS (*Método a,* ES^+, TR = 2.25 min 476.0/477.2 $(M+H)^+$.

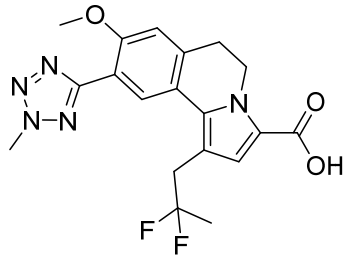
INTERMEDIO 82: 1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 81* (1.30 g, 2.73 mmol) en dioxano (10 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (3.56 g, 10.94 mmol), 5-yodo-2-metil-tetrazol (746.55 mg, 3.56 mmol) y XPHOS-Pd-G_2 (430.37 mg, 546.99 µmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (760.00 mg, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1} HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.35 (s, 1H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 4.69 -

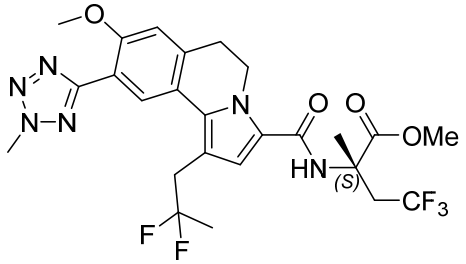
4.63 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 3.07 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 3H). LCMS (*Método m,* ES$^+$, 1.64 min 432.3./433.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 83: Ácido 1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 82* (760 mg, 1.76 mmol) en THF (5 ml) y EtOH (5 ml) se le añadió KOH (296.50 mg, 5.28 mmol) en H_2O (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el pH se ajustó a 3-4 con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (650 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.42 - 12.32 (m, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 3H). LCMS (*Método m,* ES+ 1.64 min) 432.3./433.2 $(M+H)^+$.

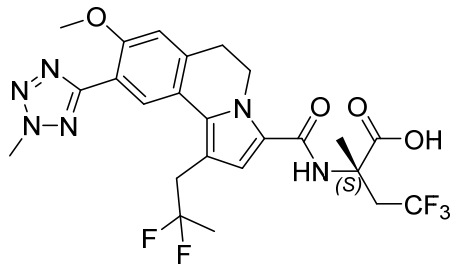
INTERMEDIO 84: (S)-2-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo



A una solución de *Intermedio 83* (800 mg, 1.98 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió HATU (905 mg, 2.38 mmol) y DIEA (1.03 g, 7.93 mmol, 1.38 ml) a 20 °C durante 1 h. Después se añadió *Intermedio 115* (571.34 mg, 2.58 mmol, HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. El residuo se vertió en agua (10 ml) y el pH se ajustó a 5 con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, PE/EA=10/1 a 0/1) para proporcionar el compuesto del título

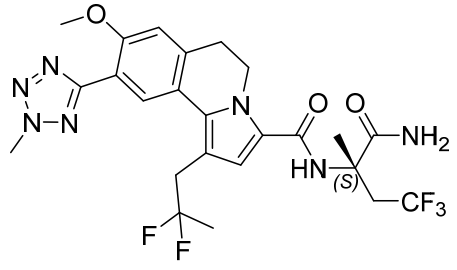
(600 mg, 53 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.32 (s, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.47 - 3.33 (m, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.59 (m, 8H). LCMS (*Método m,* ES+ 0.52 min 571.3./572.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 85: Ácido (S)-2-(1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 84* (600 mg, 1.05 mmol) en THF (7 ml) se le añadió TMSOK (269 mg, 2.10 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. Al residuo se le añadió agua (8 ml) y el pH se ajustó a 4-5 con HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (8 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (620.00 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.88 - 12.75 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 3.03 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 1.70 (br t, *J* = 18.7 Hz, 3H), 1.56 (s, 3H). LCMS (*Método m,* ES+ TR = 0.46 min 557.3./558.3 $(M+H)^+$.

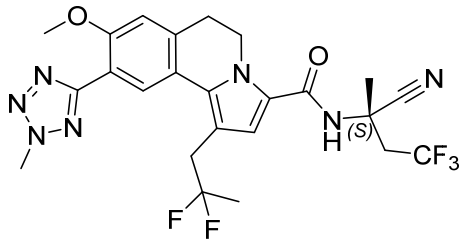
INTERMEDIO 86: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 85* (570 mg, 1.02 mmol) en THF (6 ml) se le añadió CDI (249.13 mg, 1.54 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h, después se añadió $NH_3.H_2O$ (430 mg, 3.07 mmol, 473.37 µl, pureza del 25 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (6 ml), se extrajo con DCM (5 ml × 3). La capa orgánica combinada

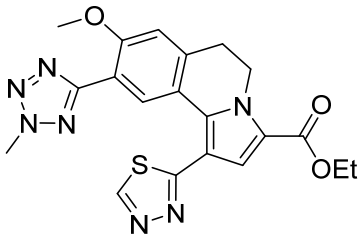
se lavó con 5 ml de H_2O, 5 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar *el compuesto del título* (580.00 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.35 - 8.26 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 1H), 5.46 - 5.33 (m, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.46 - 3.24 (m, 3H), 3.11 - 2.98 (m, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 5H). LCMS (*Método m,* ES^+ TR = 0.44 min 556.3/557.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 87: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 86* (530 mg, 954.10 µmol) en THF (3 ml) con reactivo de Burgess (909.46 mg, 3.82 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (6 ml), se extrajo con DCM (5 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con 5 ml de H_2O, 5 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (340 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.31 (s, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.04 - 5.99 (m, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.21 - 3.05 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.71 (br t, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.57 (br s, 2H).LCMS (*Método m.* ES+ TR 0.51 min 538.3/539.3 $(M+H)^+$.

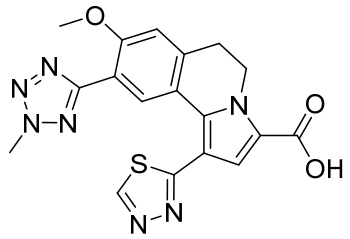
INTERMEDIO 88: 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 8-metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina-3-carboxilato de etilo (5.00 g, 11.51 mmol) e *Intermedio 26* (8.59 g, 23.03 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (1.81 g, 2.30 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó

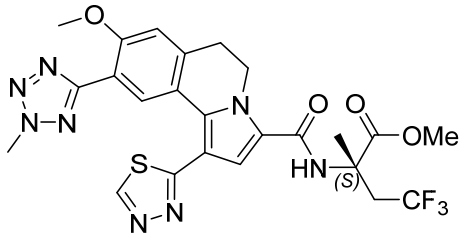
con H_2O (50 ml) y KF (10 % p/p, 20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (50 ml × 4), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (2.20 g, 44 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.06 - 8.96 (m, 1H), 8.67 - 8.56 (m, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 4.32 (s, 3H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 3H), 3.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 3H). LCMS (*Método h.* ES+ TR 0.46 min 438.2/439.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 89: Ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



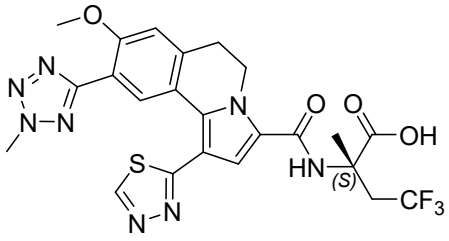
A una solución de *Intermedio 88* (2.20 g, 5.03 mmol) en THF (10 ml), EtOH (10 ml) y H_2O (10 ml) se le añadió KOH (846.44 mg, 15.09 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con PE (20 ml) a 20 °C durante 5 min y se filtró para proporcionar el *compuesto del título* (1.40 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.59 (s, 1H), 8.61 - 8.49 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 1H). LCMS (*Método m.* ES+ TR 0.34 min 410.2/411.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 90: (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoato de metilo



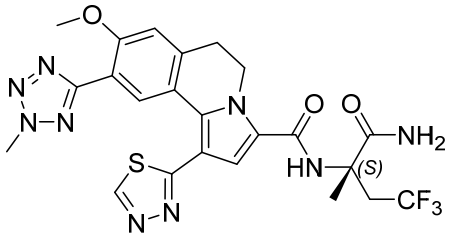
A una solución de *Intermedio 89* (1.10 g, 2.69 mmol) e *Intermedio 115* (774.01 mg, 3.49 mmol, HCl) en DMF (11 ml) se le añadió HATU (1.23 g, 3.22 mmol) y DIEA (1.39 g, 10.75 mmol, 1.87 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1 a 1/2) para proporcionar *el compuesto del título* (1.00 g, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.17 (s, 1H), 8.66 - 8.57 (m, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 4.75 - 4.62 (m, 2H), 4.45 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 3H), 3.60 - 3.41 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 3H). LCMS (*Método m.* ES$^+$, TR = 0.46 min 577.3/578.3 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 91: Ácido (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoico



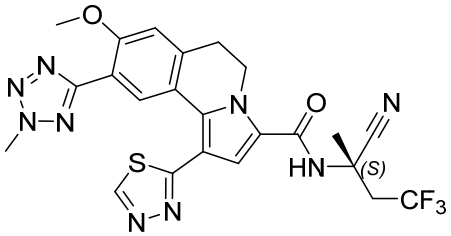
A una solución de *Intermedio 90* (800 mg, 1.39 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (4 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (87.33 mg, 2.08 mmol) en H_2O (4 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 3-4. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (600 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 - 8.94 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.93 - 4.78 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 3H), 3.69 - 3.51 (m, 1H), 3.17 - 2.99 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 3H). LCMS (*Método m.* ES$^+$, TR = 0.40 min 563.2/664.3 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 92: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 91* (600 mg, 1.07 mmol) en THF (8 ml) se le añadió CDI (259.43 mg, 1.60 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h y se añadió $NH_3.H_2O$ (448.57 mg, 3.20 mmol, 492.93 µl, pureza del 25 %). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (400 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.08 - 8.95 (m, 1H), 8.47 - 8.27 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.96 - 6.75 (m, 2H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 3H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.34 - 3.16 (m, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 3H), 1.98 (s, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 3H). LCMS (*Método n.* ES^+, TR = 0.38 min 562.3/563.4 $(M+H)^+$

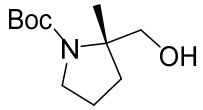
INTERMEDIO 93: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 92* (400 mg, 712.33 µmol) en DCM (2 ml) se le añadió reactivo de Burgess (339.50 mg, 1.42 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O 10 ml y se extrajo con DCM (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/1 a 1/2) para proporcionar *el compuesto del título* (300 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.04 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.66 - 4.51 (m, 2H), 4.65 - 4.51 (m, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 3H),

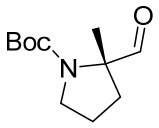
3.12 - 2.96 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 3H) LCMS (*Método m.* ES^+, TR = 0.44 min 544.3/545.3 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 94: (S)-2-(hidroximetil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



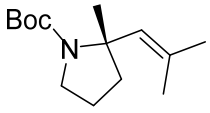
A una solución de ácido (2S)-1-terc-butoxicarbonil-2-metil-pirrolidina-2-carboxílico (20 g, 87.23 mmol) en THF (100 ml) se le añadió BH_3.THF (1 M, 104.68 ml) gota a gota durante 0.5 h a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de MeOH (25 ml) lentamente a 0 °C durante 0.5 h. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró para proporcionar el residuo, que se disolvió con acetato de etilo (300 ml), se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (300 ml), agua (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar *el compuesto del título* (16 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.62 - 3.70 (m, 1H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 3.50 (br t, *J* = 8.13 Hz, 1H), 3.25 - 3.37 (m, 1H), 1.72 - 1.91 (m, 2H), 1.62 - 1.71 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.35 (br s, 3H).

INTERMEDIO 95: (S)-2-formil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de *Intermedio 94* (8 g, 37.16 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió Peryodinano de Dess-Martin (20.49 g, 48.31 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 6 h. A la mezcla se le añadió solución sat. de $NaHCO_3$ (300 ml) lentamente y se filtró usando kieselguhr. El filtrado se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 7/1). *El compuesto del título* (12 g, 76 %) se obtuvo en forma de un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.28 - 9.49 (m, 1H), 3.40 - 3.77 (m, 2H), 1.97 (br dd, *J* = 6.36, 4.28 Hz, 3H), 1.62 - 1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 9H).

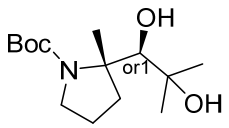
INTERMEDIO 96: (S)-2-metil-2-(2-metilprop-1-en-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió isopropil (trifenil) fosfonio; bromuro (13.55 g, 35.17 mmol) con THF (30 ml), después se añadió gota a gota t-BuOK (1 M, 35.17 ml), después se añadió *Intermedio 95* (5 g,

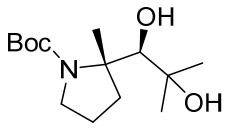
23.44 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. Se filtró la mezcla. La torta de filtro se trituró con MTBE a 20 °C durante 15 min y después se filtró. Todo el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/0 a 97/3). *El compuesto del título* (8 g, 71 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.25 - 5.37 (m, 1H), 3.38 (br dd, *J* = 6.75, 3.75 Hz, 1H), 3.29 (br t, *J* = 8.19 Hz, 1H), 1.69 - 2.00 (m, 4H), 1.61 - 1.67 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 12H).

INTERMEDIO 97: (S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-2-metilpropil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



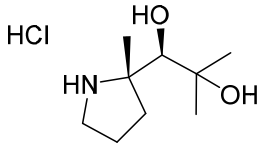
A una solución de *Intermedio 96* (7 g, 29.25 mmol) en acetona (50 ml) y H_2O (5 ml) se le añadió NMO (5.14 g, 43.87 mmol, 4.63 ml) y $K_2OsO_4.2H_2O$ (323.27 mg, 877.37 µmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en $Na_2S_2O_3$ sat. (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=70/1 a 30/1) para proporcionar *el compuesto del título* (6 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.49 - 3.72 (m, 2H), 3.28 (dt, *J* = 10.88, 7.50 Hz, 1H), 2.30 (br d, *J* = 1.63 Hz, 1H), 1.67 - 1.85 (m, 3H), 1.40 - 1.54 (m, 12H), 1.30 (s, 6H). LCMS (*Método t*), ES^+, TR = 1.74 min) 274.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 98: (S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-2-metilpropil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



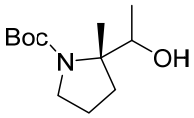
Se separó el *Intermedio 97* (6 g, 21.95 mmol) mediante SFC (*método A* de *SFC*). *El compuesto del título* (0.6 g, 10 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.13 - 5.90 (m, 1H), 3.48 - 3.72 (m, 2H), 3.30 (dt, J = 10.91, 7.99 Hz, 1H), 2.44 - 2.60 (m, 1H), 1.78 - 1.86 (m, 2H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.37 - 1.55 (m, 12H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (s, 3H). LCMS (*Método t*), ES^+, TR = 1.79 min) 274.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 99: (R)-2-metil-1-((S)-2-metilpirrolidin-2-il)propano-1,2-diol



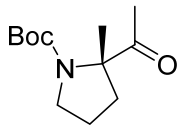
A una solución de *Intermedio 98* (100 mg, 365.81 µmol) en MeOH (0.5 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se concentró directamente a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (75 mg, 357.63 µmol, rendimiento del 97.76 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco.

INTERMEDIO 100: (2S)-2-(1-hidroxietil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



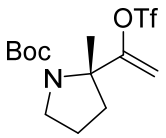
A una solución de *Intermedio 95* (20 g, 93.78 mmol) en THF (200 ml) se le añadió MeMgBr (3 M, 34.38 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (20 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.39 (s, 1H), 5.09 (br d, *J* = 9.76 Hz, 1H), 3.88 (q, *J* = 6.34 Hz, 1H), 3.58 (br t, *J* = 8.50 Hz, 1H), 3.26 (td, *J* = 10.22, 7.07 Hz, 1H), 1.63 - 1.90 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.26 - 1.40 (m, 3H), 1.10 - 1.15 (m, 3H).

INTERMEDIO 101: (S)-2-acetil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



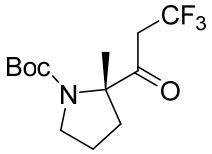
A una solución de *Intermedio 100* (20 g, 87.22 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió Peryodinano de Dess-Martin (44.39 g, 104.66 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se filtró usando kieselguhr. El filtrado se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 7/1) para proporcionar *el compuesto del título* (19 g, 96 %) que se obtuvo en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.44 - 3.76 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90 - 2.02 (m, 3H), 1.71 - 1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

INTERMEDIO 102: (S)-2-metil-2-(1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)vinil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



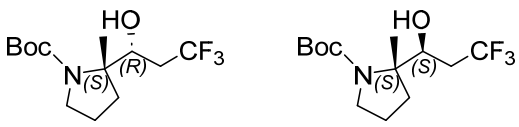
A una solución de *Intermedio 101* (7 g, 30.80 mmol) en THF (70 ml) se le añadió gota a gota LDA (2 M, 23.10 ml) a -70 °C. A la mezcla se le añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (12.10 g, 33.88 mmol) a -70 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. El residuo se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (14 g, 63 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.20 - 5.28 (m, 1H), 5.01 - 5.13 (m, 1H), 3.40 - 3.65 (m, 2H), 2.17 - 2.32 (m, 1H), 1.76 - 1.94 (m, 3H), 1.56 - 1.67 (m, 3H), 1.45 (s, 8H).

INTERMEDIO 103: (S)-2-metil-2-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de *Intermedio 102* (2.8 g, 7.79 mmol) en t-BuOH (25 ml) y H_2O (25 ml) se le añadió $AgNO_3$ (13.24 mg, 77.92 µmol) y $(NH_4)_2S_2O_8$ (355.61 mg, 1.56 mmol) a 20 °C. La reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (2.1 g, 46 %) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.60 - 3.80 (m, 1H), 3.35 - 3.55 (m, 2H), 3.17 - 3.29 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 3H), 1.72 - 1.89 (m, 1H), 1.37 - 1.53 (m, 12H).

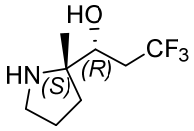
INTERMEDIO 104A Y 104B: (S)-2-metil-2-((R)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; (S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de *Intermedio 103* (300 mg, 1.02 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió $NaBH_4$ (115.30 mg, 3.05 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Se combinaron

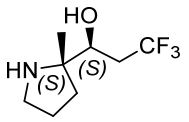
2 lotes para la elaboración. A la mezcla se le añadió H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante TLC prep. (SiO_2, PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar el *Intermedio 104A* (50 mg, 66 %) con la polaridad más baja, el otra es el *Intermedio 104B* (40 mg, 53 %) en forma de un aceite de color amarillo.

INTERMEDIO 105A: (R)-3,3,3-trifluoro-1-((S)-2-metilpirrolidin-2-il)propan-1-ol



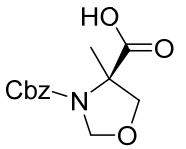
A una solución de *Intermedio 104A* (50 mg, 168.17 µmol) en MeOH (0.5 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (39 mg, 99 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 4.00 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 2.31 - 2.57 (m, 2H), 2.03 - 2.28 (m, 2H), 1.86 - 1.95 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).

INTERMEDIO 105B: (S)-3,3,3-trifluoro-1-((S)-2-metilpirrolidin-2-il)propan-1-ol



A una solución de *Intermedio 104B* (40 mg, 134.54 µmol) en MeOH (0.5 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (31 mg, 98 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 4.00 (m, 1H), 3.32 - 3.39 (m, 2H), 2.31 - 2.57 (m, 2H), 2.03 - 2.28 (m, 2H), 1.86 - 1.95 (m, 2H), 1.35 (s, 3H).

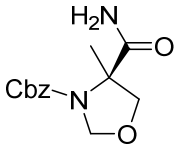
INTERMEDIO 106: Ácido (R)-3-((benciloxi)carbonil)-4-metiloxazolidina-4-carboxílico



Se disolvió ácido (2R)-2-amino-3-hidroxi-2-metil-propanoico (2 g, 16.79 mmol) en NaOH (2 M, 8.39 ml) a 20 °C. Después se añadió gota a gota una solución acuosa de formaldehído (5.45 g, 67.16 mmol, pureza del 37 %) con agitación vigorosa y la solución resultante se agitó durante 48 h a 20 °C, después de este tiempo el pH fue de 8-9. Se añadió $NaHCO_3$ (3.37 g, 40.08 mmol) y acetona (20 ml) a la mezcla de reacción y la solución se enfrió a 0-5 °C. Se añadió gota a gota carbonocloridato de bencilo (4.27 g, 25.05 mmol) con agitación vigorosa, mientras el pH se ajustó a 9 con $NaHCO_3$ sat. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min y a 20 °C durante 12 h. Se evaporó la acetona, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml

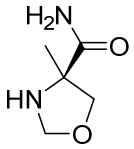
de H_2O y se extrajo con MTBE (30 ml x 3). Los extractos de la fase de MTBE se desecharon. Después de enfriar a 0 °C, la solución se acidificó con HCl 1 N a pH = 2. La suspensión se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (3.3 g, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28 - 7.43 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.98 - 5.03 (m, 1H), 4.26 - 4.42 (m, 1H), 3.85 - 3.95 (m, 1H), 1.58 - 1.76 (m, 3H). LCMS (*Método u*) ES^+, TR = 1.164 min) 265.9 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 107: (R)-4-carbamoil-4-metiloxazolidina-3-carboxilato de bencilo



A una solución de *Intermedio 106* (2.8 g, 10.56 mmol) en THF (28 ml) se le añadió CDI (2.57 g, 15.83 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 h. Después se añadió CDI (855.79 mg, 5.28 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a 30 °C durante 2 h. Después se añadió $NH_3.H_2O$ (6.61 g, 52.78 mmol, pureza del 28 %) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. Se añadió HCl 1 N a la mezcla de reacción hasta que el pH fue de 4-5. Después, la mezcla de reacción se extrajo con DCM (30 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (2.2 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 7.27 - 7.41 (m, 5H), 5.13 (br s, 3H), 4.95 (d, J=3.81 Hz, 1H), 4.22 (br d, J=8.70 Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 1.59 (br s, 3H). LCMS (*Método u*. ES^+, TR =1.00 min) 264.9 $(M+H)^+$.

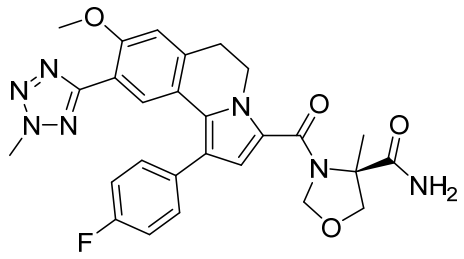
INTERMEDIO 108: (R)-4-metiloxazolidina-4-carboxamida



A una solución de *Intermedio 107* (700 mg, 2.65 mmol) en EtOAc (35 ml) se le añadió Pd/C (140.00 mg, 131.55 µmol, pureza del 10 %) en atmósfera H_2 (1 atm). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (368 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (br s, 1H), 7.12 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.83 (d, J=7.75 Hz, 1H), 3.63 (br

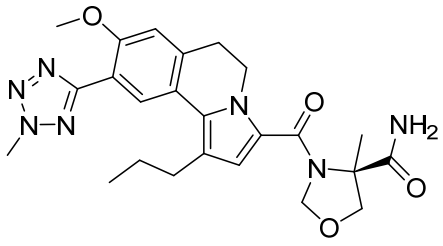
s, 1H), 3.18 (d, J=7.63 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H). LCMS (*Método u*. ES$^+$, TR = 0.153 min) 130.9 (M+H).

INTERMEDIO 109: (R)-3-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidina-4-carboxamida



A una solución de ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (*Int 109B*) (60 mg, 143.06 µmol) en DMF (1.2 ml) se le añadió HATU (59.83 mg, 157.36 µmol) y DIEA (73.96 mg, 572.24 µmol) y se agitaron a 20 °C durante 0.5 h. Se añadió *Intermedio 108* (27.93 mg, 214.59 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La reacción se añadió a agua helada (20 ml) y después se filtró. La torta de filtro se disolvió con EtOAc (10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (93 mg, 32 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 - 7.85 (m, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 8.66, 5.47, 3.13 Hz, 2H), 7.01 - 7.11 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.69 - 6.73 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.47 - 5.64 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.25 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 4.38 Hz, 1H), 4.52 - 4.72 (m, 2H), 4.41 - 4.48 (m, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.94 - 3.98 (m, 3H), 3.86 (d, *J* = 9.13 Hz, 1H), 3.06 - 3.18 (m, 2H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.67 (s, 1H). LCMS(*Método a*), ES$^+$, TR = 1.476 min 531.2 (M+H) $^+$.

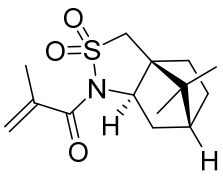
INTERMEDIO 110: (R)-3-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidina-4-carboxamida



A una solución de ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (*Int 110B*) (200 mg, 544.36 µmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (227.68 mg, 598.80 µmol) y DIEA (281.42 mg, 2.18 mmol) a 20 °C, se agitaron a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió *Intermedio 108* (85.02 mg, 653.24 µmol) a 20 °C

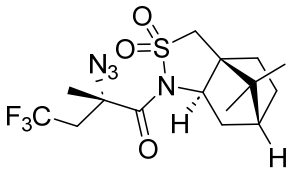
y se agitó a 70 °C durante 11 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (15 ml) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (120 mg, 25 %, pureza del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.07 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.23 (br s, 2H), 7.02 (br s, 1H), 6.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.99 (br d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 4H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.08 (br d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (br dd, *J* = 1.5, 8.3 Hz, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.03 (br s, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.51 (br d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.03 - 0.95 (m, 3H), -0.06 (br s, 1H). LCMS (*Método l*), ES$^+$, TR = 0.406 min 480.3 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 111: 1-((3aS,6R,7aR)-8,8-dimetil-2,2-dioxidotetrahidro-3H-3a,6-metanobenzo[c]isotiazol-1(4H)-il)-2-metilprop-2-en-1-ona



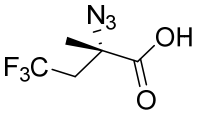
A una solución de 3,3-dióxido de (1S,5R,7R)-10,10-dimetil-3tia-4-azatriciclo[5.2.1.01,5]decano (45 g, 209.00 mmol) en THF (450 ml) a -20 °C se le añadió LiCl (9.75 g, 229.90 mmol) y TEA (27.49 g, 271.70 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió 2-metilprop-2-enoato de 2-metilprop-2-enoílo (38.66 g, 250.80 mmol) en THF (135 ml). La mezcla de color blanco espesa se agitó dentro del baño de enfriamiento y se dejó que alcanzase los 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 2 l de H_2O y se agitó durante 10 min, después se filtró. La torta de filtro se disolvió con 500 ml de DCM, se lavó con H_2O (300 ml x 2), salmuera (300 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (56 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 5.65 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 14.01 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 13.88 Hz, 1H), 1.71 - 1.94 (m, 8H), 1.42 - 1.54 (m, 1H), 1.22 - 1.33 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LCMS (*Método a*), ES$^+$, TR = 1.675 min 284.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 112: (S)-2-azido-1-((3aS,6R,7aR)-8,8-dimetil-2,2-dioxidotetrahidro-3H-3a,6-metanobenzo[c]isotiazol-1(4H)-il)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ona



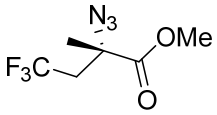
Se disolvieron reactivo de Togni (3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benzyodoxol, 101.34 g, 307.00 mmol) y $[(CH_3CN)_4Cu]PF_6$ (3.81 g, 10.23 mmol) en DMA (290 ml). Se añadieron *Intermedio 111* (29 g, 102.33 mmol) y $TMSN_3$ (23.58 g, 204.67 mmol) a 20 ºC~25 ºC. En atmósfera de N_2, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de MTBE y 500 ml de H_2O, la capa orgánica se extrajo con MTBE (200 ml x 3) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml x 3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 19*) para proporcionar el *compuesto del título* (25 g, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.02 - 4.12 (m, 1H), 3.55 - 3.65 (m, 1H), 3.44 - 3.52 (m, 1H), 2.77 - 2.94 (m, 2H), 1.84 - 2.07 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.30 - 1.45 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). LCMS (*Método a*), ES^+, TR = 1.987 min 417.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 113: Ácido (S)-2-azido-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 112* (10 g, 25.35 mmol) en THF (50 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (2.13 g, 50.71 mmol) en H_2O (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar THF, después se extrajo con EtOAc (80 ml x 3), la capa acuosa se acidificó a pH = 1 mediante la adición de HCl 1 M y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se lavó con 100 ml de salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (4.5 g, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.48 - 14.21 (m, 1H), 2.73 - 2.97 (m, 2H), 1.55 (s, 3H).

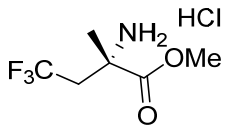
INTERMEDIO 114: (S)-2-azido-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo



A una solución de *Intermedio 113* (4.5 g, 22.83 mmol) en DMF (45 ml) se le añadió CH_3I (6.48 g, 45.66 mmol) y K_2CO_3 (6.31 g, 45.66 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a 100 ml de agua helada y se extrajo con EtOAc (80 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con 100 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el*

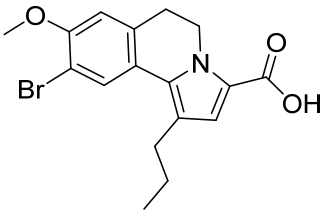
compuesto del título (4.1 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.77 (s, 3H), 2.89 - 3.01 (m, 2H), 1.58 (s, 3H).

INTERMEDIO 115: (S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo



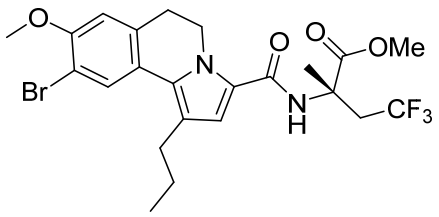
A una solución de *Intermedio 114* (4.1 g, 19.42 mmol) en THF (82 ml), se le añadió HCl (1 M, 21.36 ml) y Pd/C (1.37 g, 1.28 mmol, pureza del 10 %) en atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó en atmósfera de H_2 (1 atm) a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró en kieselguhr. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se añadieron 50 ml de tolueno al producto en bruto y se coevaporaron a presión reducida para eliminar H_2O. Se repitió 6 veces. *El compuesto del título* (4 g, en bruto, HCl) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.23 (br s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.02 - 3.24 (m, 2H), 1.63 (s, 3H).

INTERMEDIO 116: Ácido 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



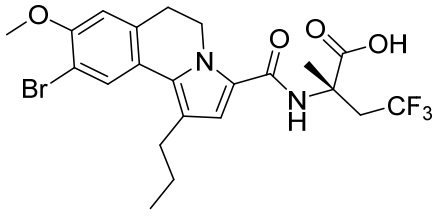
Se disolvió 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (5 g, 12.75 mmol) en EtOH (35 ml) y THF (15 ml). Después, a la mezcla se le añadió KOH (2.15 g, 38.24 mmol) en H_2O (15 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h en atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se le añadieron 20 ml de H_2O y se ajustó el pH = 4 con HCl 1 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (4 g, 86 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.22 (br s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.97 (br t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H), 1.54 - 1.68 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES^+, TR = 0.566 min 364.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 117: (S)-2-(9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo



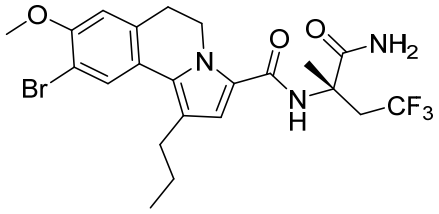
A una solución de *Intermedio 116* (2 g, 5.49 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió HATU (2.71 g, 7.14 mmol) y DIEA (2.84 g, 21.96 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. Después se añadió *Intermedio 115* (1.70 g, 7.69 mmol, HCl) y se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a 30 ml de H_2O, se ajustó el pH = 5 con HCl 1 M a 0 - 5 °C. La mezcla se filtró y el sólido se disolvió en EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (30 ml x 2) y salmuera (30 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/0 a 80/20) para proporcionar *el compuesto del título* (1.6 g, 55 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.31 - 4.47 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.22 (br dd, *J* = 15.26, 12.28 Hz, 1H), 2.88 - 3.01 (m, 2H), 2.75 - 2.88 (m, 1H), 2.63 (t, *J* = 7.57 Hz, 2H), 1.60 - 1.71 (m, 2H), 1.53 - 1.58 (m, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.630 min 531.1 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 118: Ácido (S)-2-(9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



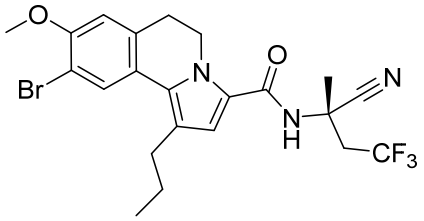
A una solución de *Intermedio 117* (2 g, 3.76 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TMSOK (965.72 mg, 7.53 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. Se añadió HCl 1 M a la solución de reacción y se ajustó el pH = 4. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (1.65 g, 85 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.38 - 4.49 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.27 (br s, 1H), 2.89 - 2.97 (m, 2H), 2.71 - 2.87 (m, 1H), 2.56 - 2.69 (m, 2H), 1.58 - 1.72 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.563 min 517.1 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 119: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



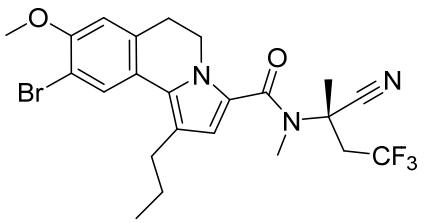
A una solución de *Intermedio 118* (1.3 g, 2.51 mmol) en THF (13 ml) se le añadió CDI (611.19 mg, 3.77 mmol) a 25 °C durante 1 h, después se añadió $NH_3.H_2O$ (1.06 g, 7.54 mmol, pureza del 25 %) a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.25 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.43 (br d, *J* = 2.88 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.87 - 3.06 (m, 3H), 2.63 (br t, *J* = 7.50 Hz, 2H), 1.65 (dq, *J* = 14.85, 7.26 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.00 (br t, *J* = 7.25 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES^+, TR = 0.549 min 517.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 120: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



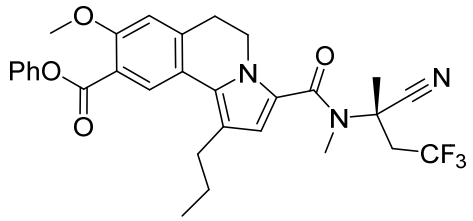
A una solución de *Intermedio 119* (1.2 g, 2.32 mmol) en THF (12 ml) se le añadió reactivo de Burgess (1.11 g, 4.65 mmol) en DCM (12 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.49 (br t, *J* = 6.48 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.16 - 3.32 (m, 2H), 2.96 (br t, *J* = 6.42 Hz, 2H), 2.63 (t, *J* = 7.58 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.56 - 1.72 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES^+, TR = 0.605 min 498.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 121: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



Se cargó DMF (30 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas, después se añadió *Intermedio 120* (1 g, 2.00 mmol) a la mezcla a 25 °C durante 5 min en un globo de Ar. A una temperatura interna de 0 °C, se añadió en porciones NaH (120.38 mg, 3.02 mmol, pureza del 60 %) a la mezcla de reacción a 0 °C en 15 min en un globo de Ar. Después se añadió CH_3I (569.64 mg, 4.02 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. El residuo se vertió en NH_4Cl (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con H_2O (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/0 a 84/16) para proporcionar *el compuesto del título* (0.70 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.76 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.23 - 4.39 (m, 2H), 3.93 (s, H), 3.39 (s, 3H), 3.12 - 3.37 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.50 Hz, 2H), 2.65 - 2.72 (m, 2H), 2.00 - 2.08 (m, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.38 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES^+, TR = 0.650 min 512.1 $(M+H)^+$.

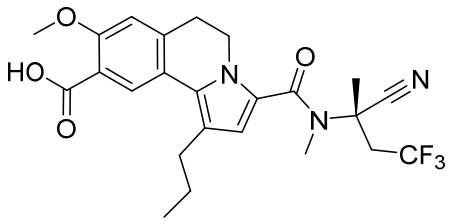
INTERMEDIO 122: (S)-3-((2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)(metil)carbamoil)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo



Una mezcla de *Intermedio 121* (400 mg, 780.70 µmol), formiato de fenilo (572.04 mg, 4.68 mmol), TEA (473.99 mg, 4.68 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (63.75 mg, 78.07 µmol) en DMF (4 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 20 °C, y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O 10 ml y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 2/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (400 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.27 - 8.21 (m, 1H), 7.43

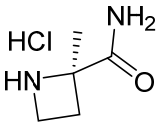
- 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 4H), 6.89 - 6.84(m, 1H), 6.40 - 6.31 (m, 1H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 3.98 - 3.80 (m, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.14 -3.07 (m, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 2H), 1.12 (s, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.3Hz, 3H). LCMS (Método *l*), ES^+, TR = 0.619 min 554.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 123: Ácido (S)-3-((2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)(metil)carbamoil)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



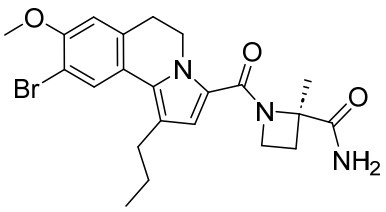
A una solución de *Intermedio 122* (380 mg, 686.45 µmol) en THF (4 ml) se le añadió TMSOK (176.13 mg, 1.37 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF y el EtOH, se diluyó con H_2O (10 ml) y se ajustó el pH a 3 - 4, que se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (400 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.76 - 12.38 (m, 1H), 9.33 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 3H), 6.80 - 6.71 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.31 - 4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.63 (sxt, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS (Método *l*), ES^+, TR = 0.510 min 478.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 124: (R)-2-metilazetidin-2-carboxamida



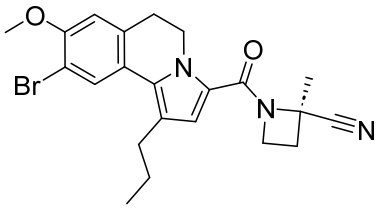
A una solución de (R)-2-carbamoil-2-metilazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 9.33 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 20 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.4 g, rendimiento del 99 %, sal de HCl) en forma de un sólido de color blanco.

INTERMEDIO 125: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



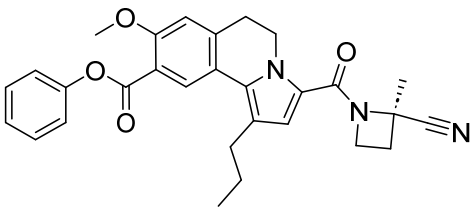
A una solución de *Intermedio 116* (1 g, 2.75 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *Intermedio 124* (496.19 mg, 3.29 mmol, HCl), DIEA (1.42 g, 10.98 mmol) y HATU (1.15 g, 3.02 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua helada, se añadió HCl 1 M para ajustar el pH a 5 - 6. Se filtró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 6) para eliminar la DMF, se secó con Na_2SO_4 y se filtró, después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.24 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 - 8.41 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.46 - 4.69 (m, 2H), 4.26 - 4.38 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.90 - 3.01 (m, 3H), 2.64 - 2.74 (m, 2H), 2.15 (ddd, *J* = 11.59, 8.97, 5.78 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.65 - 1.74 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.33 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.525 min 462.0 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 126: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo



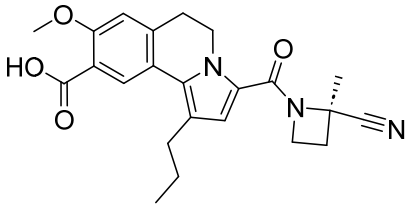
Se disolvió *Intermedio 125* (1.1 g, 2.39 mmol) en THF (6 ml). Después se añadió a la mezcla reactivo de Burgess (1.14 g, 4.78 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml x 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (15 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 20/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (930 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.74 - 7.78 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.63 (br t, *J* = 6.48 Hz, 2H), 4.36 - 4.46 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.96 (t, *J* = 6.48 Hz, 2H), 2.83 (ddd, *J* = 11.58, 8.89, 5.81 Hz, 1H), 2.69 (t, *J* = 7.70 Hz, 2H), 2.43 (dt, *J* = 11.43, 7.98 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.69 (sxt, *J* = 7.41 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.596 min 444.0 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 127: (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo



A una solución de *Intermedio 126* (400 mg, 904.27 µmol) en DMF (4 ml) se le añadió formiato de fenilo (662.58 mg, 5.43 mmol) y TEA (549.01 mg, 5.43 mmol). Después, la suspensión se desgasificó y se purgó con una corriente de N_2. Después se añadió $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (184.61 mg, 226.07 µmol) a la mezcla de reacción a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dividió entre 10 ml de EtOAc y H_2O (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (15 ml x 6) para eliminar la DMF, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA = 20/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (360 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.68 (br t, *J* = 6.54 Hz, 2H), 4.37 - 4.47 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.48 Hz, 2H), 2.80 - 2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.78 (m, 2H), 2.40 - 2.49 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.71 (sxt, *J* = 7.51 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.34 Hz, 3H). LCMS (Método *l*), ES^+, TR = 0.587 min 484.3 $(M+H)^+$.

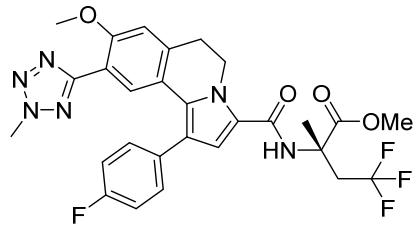
INTERMEDIO 128: Ácido (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



A una solución de *Intermedio 127* (700 mg, 1.45 mmol) en THF (7 ml) se le añadió TMSOK (371.42 mg, 2.90 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C en un baño de aceite durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua helada, se añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 5 - 6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (630 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10.64 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.96 - 6.97 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.67 (br t, *J* = 6.63 Hz, 2H), 4.37 - 4.48 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.06 (t, *J* = 6.50 Hz, 2H), 2.81 - 2.88 (m, 1H), 2.73 - 2.79

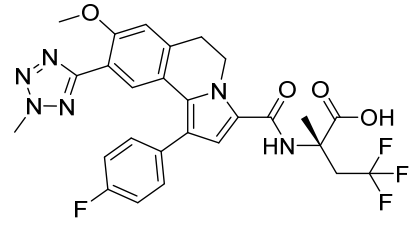
(m, 2H), 2.44 (ddd, *J* = 11.66, 8.72, 7.13 Hz, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.66 - 1.75 (m, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.38 Hz, 3H). LCMS (Método *l*), ES^+, TR = 0.461 min 408.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 129: (S)-4,4,4-trifluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoato de metilo



A una solución de ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (500 mg, 1.19 mmol) e *Intermedio 115* (317.03 mg, 1.43 mmol, HCl) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (906.59 mg, 2.38 mmol) y DIEA (616.30 mg, 4.77 mmol) a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se diluyó con H_2O (40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (1 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.48 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.8, 8.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.61 - 4.42 (m, 2H), 4.33 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.12 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 1.56 (s, 3H). LCMS (Método *g*), ES^+, TR = 0.553 min 587.3 $(M+H)^+$.

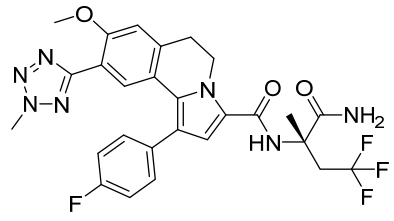
INTERMEDIO 130: Ácido (S)-4,4,4-trifluoro-2-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 129* (900 mg, 1.53 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TMSOK (393.70 mg, 3.07 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió HCl 1 N para ajustar a pH = 5 y la reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (800 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.74 - 12.89 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 - 7.71 (m, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 4.55 - 4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.52 (m, 1H), 4.33

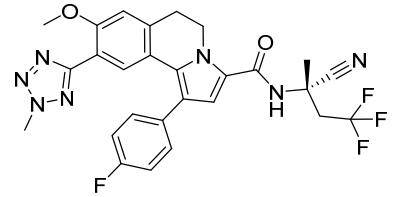
(s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.20 - 3.29 (m, 1H), 3.12 (br t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 2.72 - 2.90 (m, 1H), 1.56 (s, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.476 min 573.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 131: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



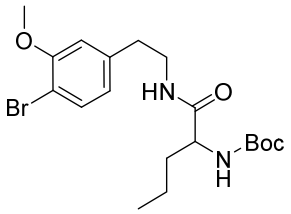
A una solución de *Intermedio 130* (700 mg, 1.22 mmol) en THF (10 ml) se le añadió CDI (297.39 mg, 1.83 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h. A la mezcla se le añadió $NH_3.H_2O$ (514.26 mg, 3.67 mmol, pureza del 25 %) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (3 ml) y se filtró para proporcionar *el compuesto del título* (690 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 3H), 3.32 - 3.09 (m, 4H), 1.75 (s, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.482 min 572.1 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 132: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



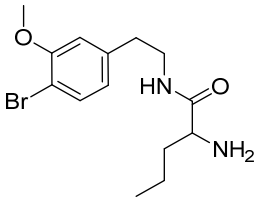
A una solución de *Intermedio 131* (340 mg, 594.90 µmol) en THF (3 ml) se le añadió reactivo de Burgess (354.43 mg, 1.49 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (520 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75 - 7.78 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.70 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.53 - 6.58 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.68 - 4.77 (m, 1H), 4.51 - 4.61 (m, 1H), 4.35 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.00 - 3.26 (m, 4H), 1.96 (s, 3H). LCMS (Método *e*), ES$^+$, TR = 0.5332 min 554.1 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 133: (1-((4-bromo-3-metoxifenetil)amino)-1-oxopentan-2-il)carbamato de terc-butilo



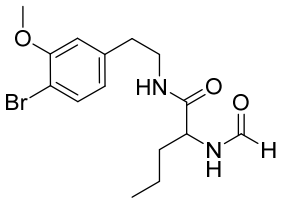
A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)pentanoico (5.19 g, 23.90 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió CDI (4.23 g, 26.08 mmol) a 20 °C durante 10 min, después se añadió *Intermedio 2* (5 g, 21.73 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. A la mezcla se le añadió $NaHCO_3$ sat. para ajustar a pH = 8. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 55/1 a 45/1) para proporcionar *el compuesto del título* (2.9 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.45 (d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 6.75 (d, *J*=1.50 Hz, 1 H) 6.67 (dd, *J*=8.00, 1.63 Hz, 1 H) 6.14 (br s, 1 H) 4.89 (br d, *J*=2.63 Hz, 1 H) 3.94 - 4.01 (m, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.43 - 3.59 (m, 2 H) 2.79 (t, *J*=7.00 Hz, 2 H) 1.72 - 1.83 (m, 1 H) 1.49 - 1.60 (m, 2 H) 1.43 (s, 8 H) 1.25 - 1.37 (m, 2 H) 0.91 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H) LCMS (*Método i.* ES$^+$, TR = 0.756 min) 452.3/453.3 (M+Na)$^+$

INTERMEDIO 134: 2-amino-N-(4-bromo-3-metoxifenetil)pentanamida



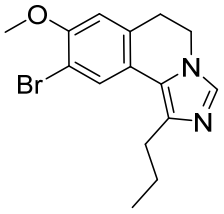
A una solución de *Intermedio 133* (5 g, 11.65 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 50 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (3.8 g, 99 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.02 - 8.28 (m, 4 H) 7.39 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.67 (br d, *J*=7.88 Hz, 1 H) 4.20 (br s, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.59 (br d, *J*=5.75 Hz, 1 H) 3.35 (br s, 1 H) 2.81 (br s, 2 H) 1.81 (br s, 2 H) 1.15 - 1.33 (m, 2 H) 0.84 (br t, *J*LCMS=6.88 Hz, 3 H) (*Método g.* ES$^+$, TR = 0.348 min) 329.0/331.0 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 135: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-formamidopentanamida



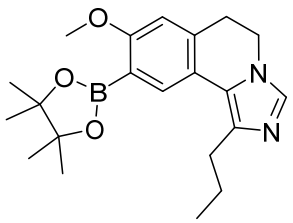
A una solución de *Intermedio 134* (500 mg, 1.37 mmol, HCl) en formiato de etilo (4.61 g, 62.16 mmol) y MeOH (1 ml) se le añadió Et_3N (276.70 mg, 2.73 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se añadió con 2 ml de H_2O y se ajustó el pH=5 con HCl (0.5 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml) y la fase combinada se lavó con salmuera 10 ml y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (800 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (br d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 8.05 (br t, *J*=5.57 Hz, 1 H) 7.98 (d, *J*=0.75 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.07, 1.81 Hz, 1 H) 4.21 - 4.28 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 3.23 - 3.31 (m, 1 H) 2.69 (t, *J*=6.94 Hz, 2 H) 1.33 - 1.53 (m, 2 H) 1.06 - 1.24 (m, 2 H) 0.75 - 0.84 (m, 3 H) LCMS (*Método g.* ES$^+$, TR = 0.407 min) 357.0/359.1 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 136: 9-bromo-8-metoxi-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



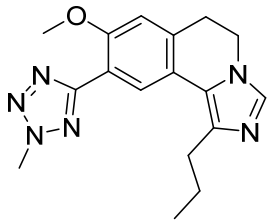
Una mezcla de P_2O_5 (794.67 mg, 5.60 mmol) en ácido metanosulfónico (2.5 ml) se agitó a 75 °C durante 0.5 h y después se añadió *Intermedio 135* (500 mg, 1.40 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió y se inactivó con agua helada, después se añadió Na_2CO_3 para ajustar a pH = 8, se extrajo con EtOAc (5 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1) para proporcionar *el compuesto del título* (280 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.58 (d, *J*=7.88 Hz, 2 H) 7.15 (s, 1 H) 4.05 - 4.13 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 2.98 (t, *J*=6.38 Hz, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.57 Hz, 2 H) 1.66 (sxt, *J*=7.45 Hz, 2 H) 0.87 - 0.99 (m, 3 H) LCMS (*Método e.* ES$^+$, TR = 0.355 min) 322.9/321.9 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 137: 8-metoxi-1-propil-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



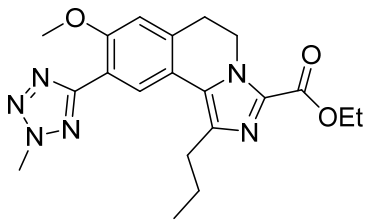
A una solución de *Intermedio 136* (3 g, 9.34 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (23.72 g, 93.40 mmol) en DMSO (30 ml) se le añadió KOAc (13.75 g, 140.09 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (152.54 mg, 186.79 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EtOAc y se filtró, el filtrado se lavó con salmuera (20 ml × 6) para eliminar DMSO, se secó con Na_2SO_4 y se filtró, después se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar *el compuesto del título* (3.4 g, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 - 7.78 (m, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 2 H) 3.85 - 3.90 (m, 3 H) 3.59 - 3.74 (m, 2 H) 2.91 - 3.00 (m, 2 H) 1.33 - 1.41 (m, 3 H) LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.314 min) 369.4/370.3 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 138: 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



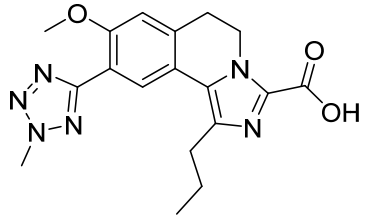
A una solución de *Intermedio 137* (3.38 g, 9.18 mmol) y 5-bromo-2-metil-tetrazol (1.50 g, 9.18 mmol) en dioxano (30 ml) y H_2O (6 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (8.97 g, 27.53 mmol) y XPHOS-Pd-G_2 (361.06 mg, 458.89 µmol) a 20 °C. Después, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se le añadieron 30 ml de agua y se extrajo con DCM (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EA/DCM/MeOH) para proporcionar *el compuesto del título* (940 mg, 32 %) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 0.097 min) 325.3/326.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 139: 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



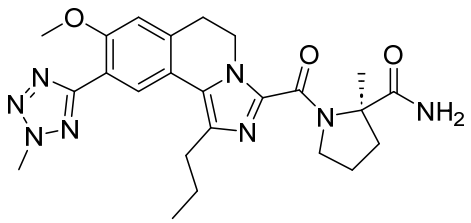
Se cargó THF (45 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml, después se añadió *Intermedio 138* (1.4 g, 4.32 mmol) a 20 °C. A una temperatura interna de -60 °C, se añadió gota a gota LDA (2 M, 2.81 ml) a la mezcla de reacción a -60 °C en 2 min. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0.5 h. A una temperatura interna de -60 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (2.34 g, 21.58 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición, la mezcla se agitó a -60 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se añadió a 15 ml de $NaHCO_3$ a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (30 ml × 2). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml × 2). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La fase orgánica se concentró a presión reducida a 40 °C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar *el compuesto del título* (270 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 1 H) 6.98 - 7.02 (m, 1 H) 4.73 (t, *J*=6.62 Hz, 2 H) 4.42 - 4.51 (m, 5 H) 4.01 (s, 3 H) 3.14 (br t, *J*=6.50 Hz, 2 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 1.78 - 1.88 (m, 2 H) 1.44 - 1.48 (m, 4 H) 1.07 (t, *J*=7.33 Hz, 3 H) LCMS (*Método e.* ES^+, TR = 0.338 min) 397.1/398.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 140: Ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



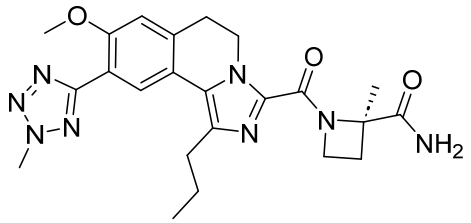
A una solución de *Intermedio 139* (80 mg, 201.79 µmol) en THF (0.8 ml) se le añadió TMSOK (51.78 mg, 403.59 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (74 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método e.* ES^+, TR = 0.302 min) 369.0/370.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 141: (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



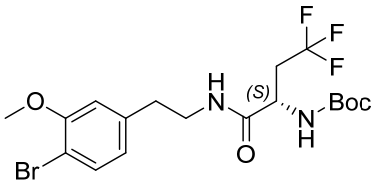
A una solución de *Intermedio 140* (120 mg, 325.74 µmol) en DMF (1.2 ml) se le añadió (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (64.35 mg, 390.89 µmol, HCl), DIEA (168.40 mg, 1.30 mmol) y HATU (136.24 mg, 358.32 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua helada, se añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml × 3), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (153 mg, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 4.57 (br d, *J*=0.98 Hz, 2 H) 4.46 (s, 3 H) 4.09 - 4.29 (m, 3 H) 4.01 (s, 3 H) 3.12 (br t, *J*=5.93 Hz, 2 H) 2.97 (s, 2 H) 2.88 - 2.93 (m, 3 H) 2.81 (s, 6 H) 2.00 - 2.07 (m, 3 H) 1.76 - 1.83 (m, 5 H) 1.21 - 1.29 (m, 4 H) 1.05 (t, *J*=7.34 Hz, 3 H) LCMS (*Método e.* ES^+, TR = 0.327 min) 479.2/480.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 142: (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



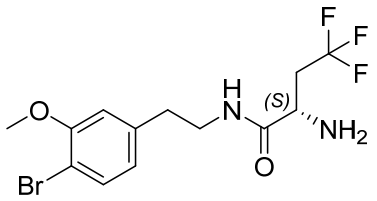
A una solución de *Intermedio 140* (130 mg, 352.89 µmol) en DMF (1.3 ml) se le añadió *Intermedio 124* (63.78 mg, 423.47 µmol, HCl), DIEA (182.43 mg, 1.41 mmol) y HATU (147.60 mg, 388.18 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió a 5 ml de agua helada y se añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 ml×3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml×6), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (177 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 - 8.32 (m, 2 H) 8.03 (s, 1 H) 6.96 - 7.01 (m, 1 H) 5.36 - 5.42 (m, 1 H) 4.67 - 4.78 (m, 3 H) 4.56 (td, *J*=10.02, 5.62 Hz, 1 H) 4.46 (s, 3 H) 4.13 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.07 - 3.15 (m, 2 H) 2.97 (s, 5 H) 2.83 - 2.92 (m, 8 H) 2.81 (s, 6 H) 2.06 (s, 3 H) 1.90 (s, 3 H) 1.79 - 1.87 (m, 2 H) 1.19 - 1.32 (m, 9 H) 1.05 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H) 0.81 - 0.91 (m, 3 H) LCMS (*Método e.* ES^+, TR = 0.357 min) 465.1/466.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 143: (S)-(1-((4-bromo-3-metoxifenetil)amino)-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo



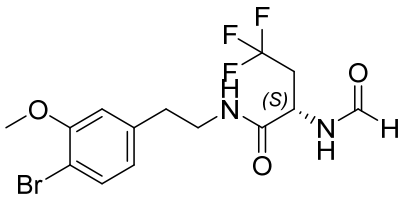
A una solución de ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluoro-butanoico (3.82 g, 14.86 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió CDI (3.28 g, 20.26 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió *Intermedio 212* (3.6 g, 13.51 mmol, HCl) y DIEA (3.49 g, 27.01 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (20 ml) para proporcionar *el compuesto del título* (2.9 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (br s, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 6.94 (d, *J*=1.50 Hz, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 4.18 - 4.27 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.27 - 3.31 (m, 2 H) 2.69 (br t, *J*=7.00 Hz, 2 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 2.45 (br s, 1 H) 1.37 (s, 9 H) LCMS (*Método e.* ES^+, TR = 0.528 min) 490.9/492.9 $(M+Na)^+$

INTERMEDIO 144: (S)-2-amino-N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-4,4,4-trifluorobutanamida



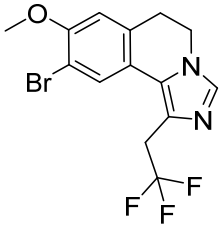
A una solución de *Intermedio 143* (4.5 g, 9.59 mmol) en EtOAc (50 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 50 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (7.7 g, 99 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.90 (br t, J = 5.0 Hz, 1H), 8.66 (br s, 3H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.65 - 3.23 (m, 3H), 2.92 - 2.67 (m, 4H) LCMS (*Método g.* ES^+, TR = 0.337 min) 369.0/371.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 145: (S)-N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-4,4,4-trifluoro-2-formamidobutanamida



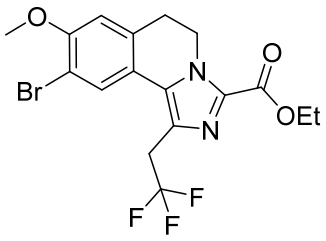
A una solución de *Intermedio 144* (7.7 g, 20.86 mmol) en formiato de etilo (69.78 g, 941.91 mmol) se le añadió TEA (6.33 g, 62.57 mmol) y MeOH (5 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. A la mezcla se le añadió HCl (0.5 mol) para ajustar a pH = 5, después la mezcla se diluyó con 90 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de salmuera (25 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (7.5 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.61 (m, 1 H) 8.31 (br t, *J*=5.26 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.07 Hz, 1 H) 6.93 (d, *J*=1.71 Hz, 1 H) 6.72 (dd, *J*=8.01, 1.65 Hz, 1 H) 4.51 - 4.70 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.24 - 3.32 (m, 2 H) 2.57 - 2.76 (m, 4 H) LCMS (*Método g.* ES^+, TR = 0.413 min) 397.1/399.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 146: 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



Una mezcla de P_2O_5 (10.72 g, 75.53 mmol) en ácido metanosulfónico (60 ml) a 20 °C se agitó a 75 °C durante 0.5 h. Después se añadió *Intermedio 145* (6 g, 15.11 mmol) y se agitó a 75 °C durante 1.5 h. La mezcla se enfrió y se vertió en agua helada, después se añadió NaOH para ajustar a pH = 8, después se extrajo con EtOAc (35 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (5.1 g, 93 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.00 (br t, J = 6.4 Hz, 2H) LCMS (*Método h.* ES^+, TR = 1.847 min) 361.0/363.2 $(M+H)^+$

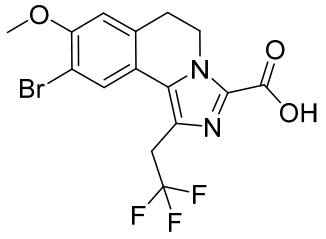
INTERMEDIO 147: 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



Se realizaron tres lotes en paralelo.

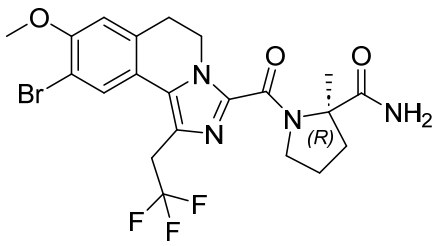
A una solución de *Intermedio 146* (0.2 g, 553.78 µmol) en THF (3 ml) se le añadió LDA (2 M, 332.27 µl) a -60 °C en atmósfera de N_2 y se agitó a -60 °C durante 0.5 h en atmósfera de N_2. Después se añadió cloroformiato de etilo (0.35 g, 3.23 mmol) a -60 °C en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a -60 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en solución de $NaHCO_3$ sat. (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (0.2 g, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 - 7.78 (m, 1 H) 6.76 - 6.79 (m, 1 H) 4.56 - 4.66 (m, 2 H) 4.34 - 4.45 (m, 2 H) 3.85 - 3.90 (m, 3 H) 3.59 - 3.74 (m, 2 H) 2.91 - 3.00 (m, 2 H) 1.33 - 1.41 (m, 3 H). LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.808 min) 433.1/435.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 148: 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de potasio



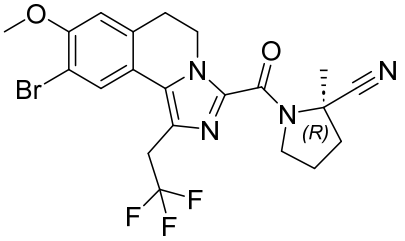
A una solución de *Intermedio 147* (130 mg, 300.08 µmol) en THF (3 ml) se le añadió TMSOK (76.99 mg, 600.16 µmol) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (260 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método h.* ES^+, TR = 1.448 min) 405.0/407.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 149: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 148* (130 mg, 293.28 µmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (223.03 mg, 586.57 µmol), DIEA (227.42 mg, 1.76 mmol) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 0.5 h. Después se añadió (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (72.43 mg, 439.93 µmol HCl) a 25 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (120 mg, 79 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (s, 0.25 H) 7.72 - 7.80 (m, 1 H) 6.78 - 6.89 (m, 1.7 H) 5.33 - 5.48 (m, 1 H) 4.49 - 4.63 (m, 2.7 H) 4.07 - 4.35 (m, 4.4 H) 3.91 - 3.96 (m, 4.8 H) 3.60 - 3.74 (m, 2.5 H) 2.93 - 3.05 (m, 3.6 H) 2.39 - 2.52 (m, 1.5 H) 1.86 - 2.03 (m, 4.4 H) 1.77 (br s, 4.8 H) LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.588 min) 515.1/517.1 $(M+H)^+$

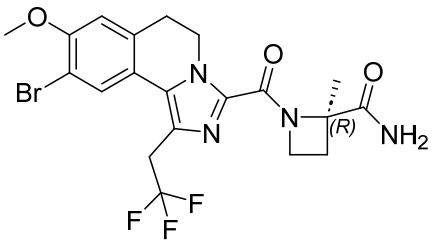
INTERMEDIO 150: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 149* (90 mg, 174.65 µmol) en THF (1 ml) se le añadió reactivo de Burgess (83.24 mg, 349.30 µmol) en DCM (1 ml) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1//1) para proporcionar *el compuesto del título* (70 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.85 (s, 0.2 H) 7.77 (s, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 6.81 - 6.84 (m, 0.3 H) 5.38 (d, *J*=5.3 Hz, 0.3 H) 4.68 (br t, *J*=6.5 Hz, 2.4 H) 4.10 - 4.30 (m, 3.6 H) 3.91 - 3.98 (m, 4.5 H) 3.66 (qd, *J*=10.1, 4.6 Hz, 2 H) 3.03 (br t, *J*=6.4 Hz, 3 H) 2.53 - 2.63 (m, 1.5 H) 2.02 - 2.16 (m,

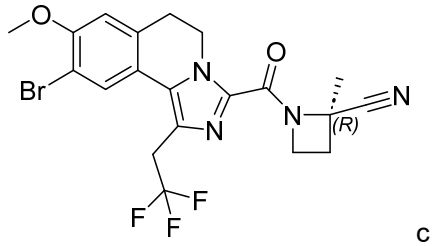
4.6 H) 1.83 - 1.91 (m, 4.4 H) 1.23 - 1.32 (m, 3.6 H) LCMS (*Método s.* ES^+, TR = 3.247 min) 496.9/498.9 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 151: 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



A una solución de *Intermedio 148* (130 mg, 293.28 µmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (223.03 mg, 586.57 µmol), DIEA (227.42 mg, 1.76 mmol) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 0.5 h. Después se añadió *Intermedio 124* (66.26 mg, 439.93 µmol, HCl) a 25 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (110 mg, 75 %) en forma de un sólido de color pardo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 - 8.19 (m, 0.8 H) 7.74 - 7.78 (m, 0.3 H) 7.66 - 7.72 (m, 0.8 H) 6.78 (s, 0.7 H) 6.73 - 6.76 (m, 0.5 H) 5.24 - 5.35 (m, 1 H) 4.57 - 4.76 (m, 3 H) 4.40 - 4.52 (m, 1 H) 4.01 - 4.19 (m, 1 H) 3.83 - 3.92 (m, 4 H) 3.50 - 3.63 (m, 1.8 H) 2.89 - 2.97 (m, 2.4 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.71 - 2.74 (m, 0.6 H) 2.04 - 2.14 (m, 0.7 H) 1.82 (s, 3 H) LCMS (*Método s.* ES^+, TR = 2.921 min) 500.9/502.9 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 152: 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina

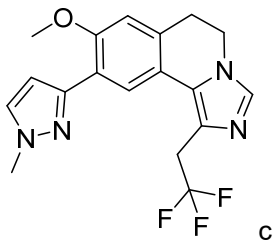


c

A una solución de *Intermedio 151* (90 mg, 179.53 µmol) en THF (1 ml) se le añadió reactivo de Burgess (85.57 mg, 359.07 µmol) en DCM (1 ml) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 horas. El residuo se vertió en agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

(SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (60 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (s, 0.4 H) 7.79 (s, 0.2 H) 7.76 (s, 1 H) 6.93 - 7.03 (m, 1.5 H) 6.86 (s, 1.3 H) 6.82 (s, 0.5 H) 5.37 (d, *J*=5.4 Hz, 0.4 H) 5.02 (s, 0.6 H) 4.63 - 4.88 (m, 6.7 H) 4.14 - 4.23 (m, 1 H) 3.92 - 3.98 (m, 5.53 H) 3.76 (br t, *J*=6.4 Hz, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 2.6 H) 2.95 - 3.06 (m, 4 H) 2.86 (ddd, *J*=11.5, 8.8, 6.3 Hz, 1.6 H) 2.38 - 2.47 (m, 1.7 H) 2.28 (s, 1.9 H) 1.92 - 1.98 (m, 4.6 H) 1.84 - 1.90 (m, 2 H) 1.55 (s, 7 H) LCMS (*Método s.* ES^+, TR = 1.847 min) 361.0/363.2 $(M+H)^+$

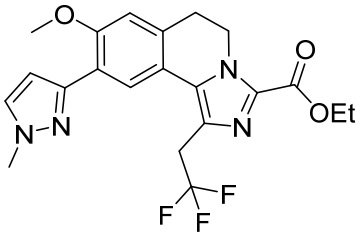
INTERMEDIO 153: 8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



c

A una solución de *Intermedio 146* (300 mg, 830.66 µmol) 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (190.11 mg, 913.73 µmol) en dioxano (6 ml) y H_2O (1.2 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (65.36 mg, 83.07 µmol), Cs_2CO_3 (1.08 g, 3.32 mmol) a 20 °C y se agitó a 80 °C durante 3 h. El residuo se vertió en agua helada (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (260 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 - 8.20 (m, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.41 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 6.72 (d, *J*=2.25 Hz, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 3.75 (q, *J*=10.51 Hz, 2 H) 3.09 (t, *J*=6.38 Hz, 2 H) LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.209 min) 363.3/364.3 $(M+H)^+$

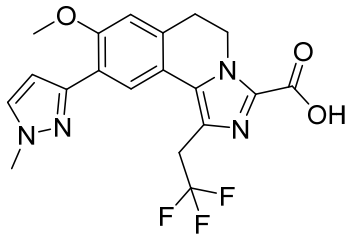
INTERMEDIO 154: 8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 153* (170 mg, 469.16 µmol) en THF (2 ml) se le añadió LDA (2 M, 351.87 µl) a -60 °C. A la mezcla se le añadió formiato de etilo (173.77 mg, 2.35 mmol)

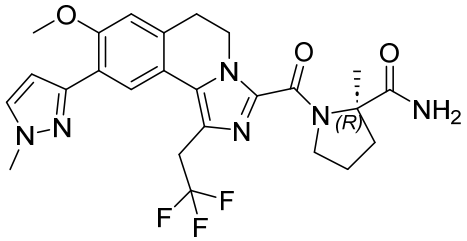
a -60 °C y la mezcla se agitó a -60 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (70 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ8.25 (s, 1H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.59 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.79 (m, 10H), 3.08 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método e.* ES$^+$, TR = 0.461 min) 435.2/436.2 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 155: Ácido 8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



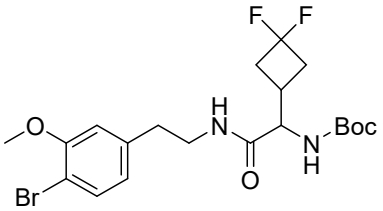
A una solución de *Intermedio 154* (70 mg, 161.14 µmol) en THF (1 ml) se le añadió TMSOK (41.34 mg, 322.28 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (65 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método e.* ES$^+$, TR = 0.342 min) 407.2/408.2 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 156: (R)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



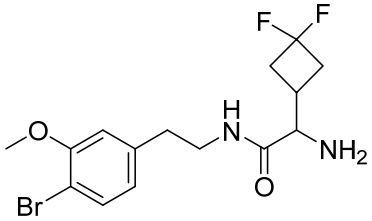
A una solución de *Intermedio 155* (65 mg, 159.96 µmol) y (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (31.60 mg, 191.95 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (66.90 mg, 175.95 µmol) y DIEA (62.02 mg, 479.87 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (60 mg, en bruto) en forma de un aceite de color amarillo. LCMS (*Método e.* ES$^+$, TR = 0.396 min) 517.3/518.3 (M+H)$^+$

INTERMEDIO 157: (2-((4-bromo-3-metoxifenetil)amino)-1-(3,3-difluorociclobutil)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo



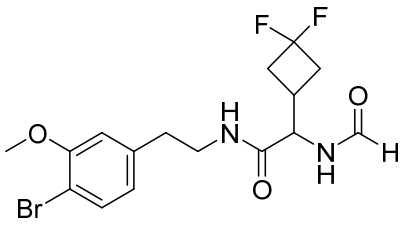
A una solución de ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-(3,3-difluorociclobutil)acético (7.31 g, 27.57 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió CDI (6.39 g, 39.39 mmol) a 20 °C durante 12 h, y se añadió *Intermedio 212* (7 g, 26.26 mmol, HCl), DIEA (6.79 g, 52.52 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadieron 30 ml de H2O. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=80/1 a 20/1) para proporcionar *el compuesto del título* (7 g, 56 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 6.74 (d, *J*=1.25 Hz, 1 H) 6.67 (dd, *J*=7.94, 1.44 Hz, 1 H) 6.11 - 6.21 (m, 1 H) 5.00 (br s, 1 H) 4.04 (br t, *J*=8.00 Hz, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.47 - 3.57 (m, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.07 Hz, 2 H) 2.54 - 2.71 (m, 2 H) 2.30 - 2.52 (m, 3 H) 1.44 (s, 9 H) LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.521 min) 479.1/477.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 158: 2-amino-N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida



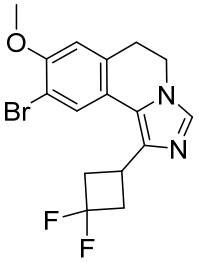
A una solución de *Intermedio 157* (7 g, 14.66 mmol) en EtOAc (35 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 75.35 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (6 g, 99 %, HCl) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (br t, *J*=5.44 Hz, 1 H) 8.41 (br s, 3 H) 7.46 (d, *J*=8.00 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 6.76 (dd, *J*=8.00, 1.75 Hz, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.78 (br d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 3.49 (dq, *J*=13.38, 6.88 Hz, 1 H) 3.22 - 3.40 (m, 2 H) 2.72 - 2.76 (m, 1 H) 2.56 - 2.65 (m, 2 H) 2.30 - 2.41 (m, 2 H) LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.357 min) 379.0/377.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 159: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-(3,3-difluorociclobutil)-2-formamidoacetamida



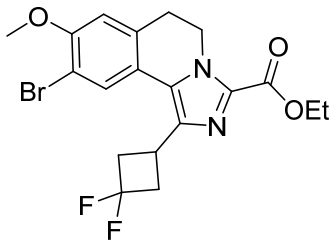
A una solución de *Intermedio 158* (1 g, 2.42 mmol, HCl) en formiato de etilo (8.14 g, 109.90 mmol) y MeOH (1 ml) se le añadió Et_3N (489.21 mg, 4.83 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se añadió HCl (0.5 mol) para ajustar a pH = 5, después la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera (5 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (0.7 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (br d, *J*=8.63 Hz, 1 H) 8.20 (br t, *J*=5.32 Hz, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.13 Hz, 1 H) 6.95 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H) 6.73 (dd, *J*=8.00, 1.50 Hz, 1 H) 4.40 (br t, *J*=7.75 Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.34 - 3.41 (m, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 2.69 (br t, *J*=6.94 Hz, 2 H) 2.26 - 2.47 (m, 5 H) LCMS (*Método l.* ES$^+$, TR = 0.413 min) 407.1/405.1 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 160: 9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



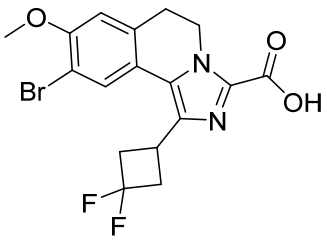
Una mezcla de P_2O_5 (1.23 g, 8.64 mmol) en ácido metanosulfónico (7 ml) se agitó a 75 °C durante 0.5 h y se añadió *Intermedio 159* (0.7 g, 1.73 mmol). La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h. El residuo se vertió en Na_2CO_3 sat. enfriado a pH = 8. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml×2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar *el compuesto del título* (580 mg, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 4.10 (t, *J*=6.38 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.54 - 3.65 (m, 1 H) 2.78 - 3.03 (m, 6 H) LCMS (*Método l.* ES$^+$, TR = 0.367 min) 369.0/371.0 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 161: 9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



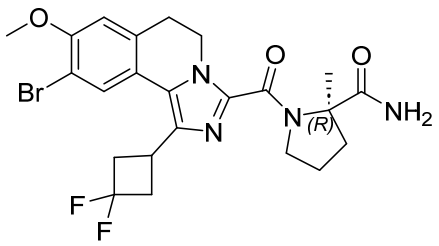
A una solución de *Intermedio 160* (0.25 g, 677.13 µmol) en THF (2.5 ml) se le añadió LDA (2 M, 406.28 µl) a -60 °C en atmósfera de N_2 y se agitó a -60 °C durante 0.5 h en atmósfera de N_2. Después se añadió cloroformiato de etilo (0.37 g, 3.41 mmol) a -60 °C en atmósfera de N_2 y la mezcla se agitó a -60 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en solución sat. de $NaHCO_3$ (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (0.2 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.59 - 7.64 (m, 1 H) 6.83 - 6.88 (m, 1 H) 4.60 - 4.71 (m, 2 H) 4.46 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 3.92 - 3.99 (m, 3 H) 3.53 - 3.66 (m, 1 H) 2.94 - 3.18 (m, 6 H) 1.46 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H) LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.945 min) 444.1/443.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 162: Ácido 9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



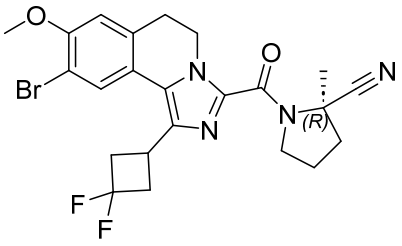
A una solución de *Intermedio 161* (150 mg, 339.93 µmol) en THF (3 ml) se le añadió TMSOK (87.22 mg, 679.86 µmol) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (150 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.394 min) 415.0/417.0 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 163: (R)-1-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 162* (150 mg, 332.37 µmol), (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (82.08 mg, 498.56 µmol, HCl) en DMF (3 ml) se le añadió HATU (139.02 mg, 365.61 µmol), DIEA (171.82 mg, 1.33 mmol) a 20 °C y se agitó a 40 °C durante 12 h. Después se añadió (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (54.72 mg, 332.37 µmol, HCl), HATU (88.46 mg, 232.66 µmol), DIEA (85.91 mg, 664.74 µmol) a 40 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (130 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.52 (br d, *J*=5.9 Hz, 1 H) 5.35 - 5.51 (m, 1 H) 4.47 - 4.70 (m, 2 H) 4.18 - 4.41 (m, 2 H) 3.90 - 3.97 (m, 3 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 2.93 - 3.12 (m, 6 H) 2.48 (dt, *J*=12.2, 6.2 Hz, 1 H) 2.00 - 2.14 (m, 3 H) 1.72 - 1.82 (m, 3 H) LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.700 min) 545.1/547.1 $(M+H)^+$

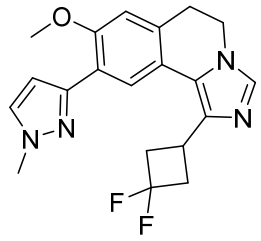
INTERMEDIO 164: (R)-1-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 163* (110 mg, 210.18 µmol) en THF (2 ml) se le añadió reactivo de Burgess (100.17 mg, 420.35 µmol) en DCM (2 ml) a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 2 horas. El residuo se vertió en agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1//1) para proporcionar *el compuesto del título* (100 mg, 94 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 6.87 - 6.88 (m, 1 H) 4.69 - 4.82 (m, 1 H) 4.58 (dt, *J*=14.0, 7.0 Hz, 1 H) 4.16 - 4.35 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.61 (td, *J*=8.6, 2.7 Hz, 1 H)

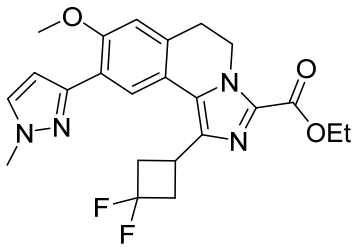
2.95 - 3.07 (m, 6 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 2.08 - 2.18 (m, 3 H) 1.89 (s, 3 H) 1.55 (s, 4 H). LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.595 min) 507.2/505.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 165: 1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



A una solución de *Intermedio 160* (300 mg, 812.56 µmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (185.97 mg, 893.82 µmol), XPHOS-Pd-G_2 (63.93 mg, 81.26 µmol), Cs_2CO_3 (1.06 g, 3.25 mmol) en dioxano (2.5 ml) y H_2O (0.5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 min, y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en atmósfera de N_2. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (200 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1 H) 7.71 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 6.70 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H) 4.13 (br t, *J*=6.25 Hz, 2 H) 3.86 - 3.96 (m, 6 H) 3.53 - 3.65 (m, 1 H) 2.87 - 3.06 (m, 6 H) LCMS (*Método h.* ES^+, TR = 1.787 min) 371.2/372.2 $(M+H)^+$

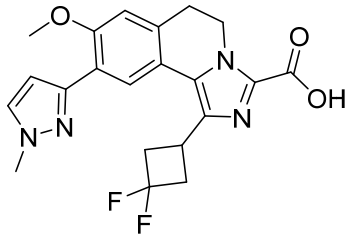
INTERMEDIO 166: 1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 165* (220 mg, 593.96 µmol) en THF (2 ml) se le añadió LDA (2 M, 326.68 µl) a -60 °C. A la mezcla se le añadió formiato de etilo (220.00 mg, 2.97 mmol) a -60 °C y la mezcla se agitó a -60 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1)

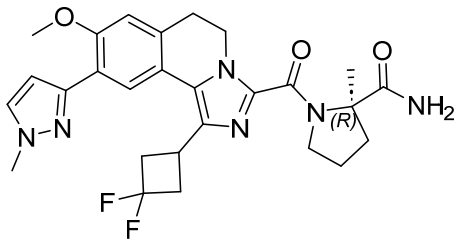
para proporcionar *el compuesto del título* (70 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (s, 1 H) 7.72 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 6.72 (d, *J*=1.91 Hz, 1 H) 4.58 (br t, *J*=6.56 Hz, 2 H) 4.30 - 4.39 (m, 2 H) 3.91 (d, *J*=3.34 Hz, 6 H) 2.94 - 3.11 (m, 6 H) 1.34 (t, *J*=7.03 Hz, 3 H) LCMS (*Método e.* ES$^+$, TR = 0.498 min) 443.2/444.3 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 167: Ácido 1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



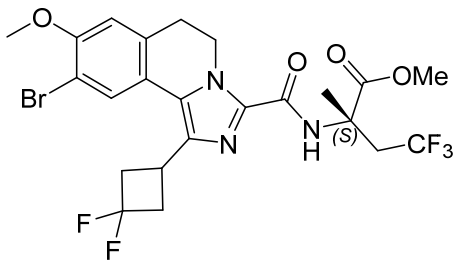
A una solución de *Intermedio 166* (70 mg, 158.21 µmol) en THF (1 ml) se le añadió TMSOK (40.59 mg, 316.41 µmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (65 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método e.* ES$^+$, TR = 0.358 min) 415.2/416.2 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 168: (R)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 167* (65 mg, 156.85 µmol) y (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (30.99 mg, 188.22 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (65.60 mg, 172.54 µmol) y DIEA (60.81 mg, 470.55 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (60 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método g.* ES$^+$, TR = 0.442 min) 525.2/526.2 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 169: (S)-2-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo

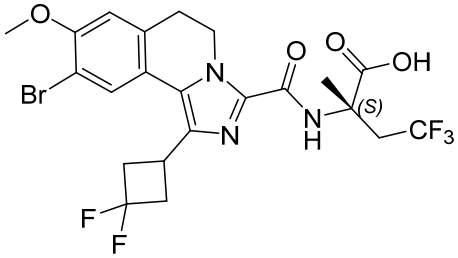


Etapa A: A una solución de *Intermedio 168* (1.5 g, 3.32 mmol) en THF (10 ml) se le añadió HATU (2.53 g, 6.65 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min.

Etapa B: A una solución de *Intermedio 115* (957.51 mg, 4.32 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió Na_2CO_3 (1.06 g, 9.97 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min.

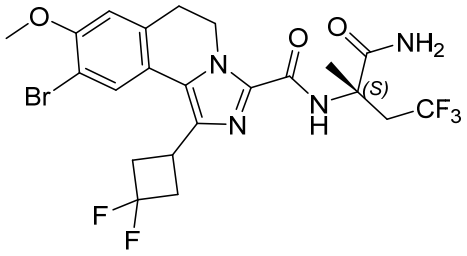
Etapa C: La mezcla de la etapa A se añadió gota a gota a la mezcla de mezcla B a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 11 h. A la mezcla se le añadieron 10 ml de H2O, después se extrajo con EtOAc (15 ml × 3), la fase orgánica combinada se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 100/0 a 50/50) para proporcionar *el compuesto del título* (1.35 g, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.68 (t, J = 6.6 Hz, 2H),3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 2H), 1.79 (s, 3H),1.62 (s, 2H) LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.623 min) 580.2/582.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 170: Ácido (S)-2-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



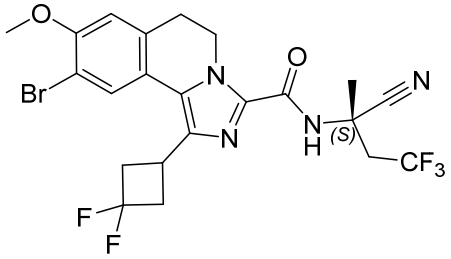
A una solución de *Intermedio 169* (0.5 g, 861.56 µmol) en THF (5 ml) se le añadió TMSOK (221.05 mg, 1.72 mmol). A la mezcla se le añadió HCl (0.5 mol) para ajustar a pH = 5, después la mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera (5 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (900 mg, en bruto) en forma de una espuma amarilla. LCMS (*Método g.* ES^+, TR = 0.564 min) 566.1/568.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 171: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



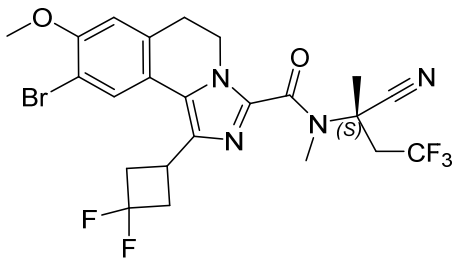
A una solución de *Intermedio 170* (0.8 g, 1.41 mmol) en THF (1 ml) se le añadió CDI (343.59 mg, 2.12 mmol) y $NH_3.H_2O$ (247.54 mg, 4.24 mmol, 60 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (700 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método g.* ES^+, TR = 0.559 min) 565.1/567.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 172: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



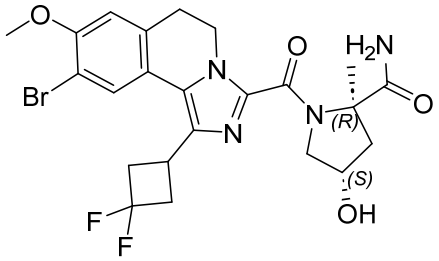
A una solución de *Intermedio 171* (0.6 g, 1.06 mmol) en THF (3 ml) y DCM (3 ml) se le añadió reactivo de Burgess (505.84 mg, 2.12 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (450 mg, 78 %) en forma de un sólido de color blanco.

INTERMEDIO 173: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-N-metil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



Se cargó DMF (3 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas y después se añadió *Intermedio 172* de partida (0.3 g, 548.13 µmol) a la mezcla a 0 °C durante 10 min. A una temperatura interna de 0 °C, se añadió NaH (32.88 mg, 822.20 µmol, pureza del 60 %) a la mezcla de reacción a 0 °C en 10 min. Después se añadió CH_3I (155.60 mg, 1.10 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EA=1/0 a 2/1) para proporcionar *el compuesto del título* (200 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.04 - 2.10 (m, 3 H) 2.94 - 3.08 (m, 6 H) 3.11 - 3.23 (m, 1 H) 3.25 -3.36 (m, 1 H) 3.58 - 3.64 (m, 4 H) 3.95 (s, 3 H) 4.37 - 4.55 (m, 2 H) 6.85 (s, 1 H) 7.58 - 7.62 (m, 1 H) LCMS (*Método l.* ES^+, TR = 0.600 min) 561.2/563.2 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 174: (2R,4S)-1-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida

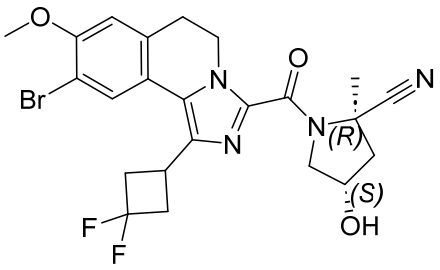


A una solución de *Intermedio 162* (1 g, 2.22 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1.69 g, 4.43 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min (mezcla A).

A una solución de *Intermedio 256* (520.32 mg, 2.88 mmol, HCl) en DMF (10 ml) se le añadió Na_2CO_3 (469.70 mg, 4.43 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min (mezcla B). La mezcla A se añadió gota a gota a la mezcla B a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con 20 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con MTBE a 20 °C durante 30 min para proporcionar *el compuesto del título* (700 mg, 59 %) en forma de un sólido

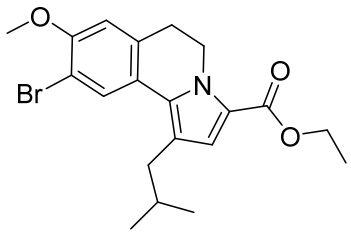
de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.11 (br s, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 5.13 (d, J=3.70 Hz, 1 H), 4.27 - 4.45 (m, 3 H), 4.13 - 4.23 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.69 (m, 1 H), 2.84 - 3.06 (m, 6 H), 2.19 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H) LCMS (*Método l.* ES$^+$, TR = 0.426 min) 539.1/541.1 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 175: (2R,4S)-1-(9-bromo-1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 174* (250 mg, 463.50 µmol) en piridina (2.5 ml) se le añadió TFAA (778.80 mg, 3.71 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, después a la mezcla se le añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 3 y se extrajo con MTBE (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml×3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (200 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.65 - 4.70 (m, 1 H), 4.54 - 4.64 (m, 2 H), 4.42 (br d, J=13.35 Hz, 1 H), 4.17 (m, 1 H), 3.94 - 3.99 (m, 3 H), 3.68 (m, 1 H), 3.06 (br t, J=6.32 Hz, 4 H), 2.76 (m, 1 H), 2.35 (m, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H) LCMS (*Método l.* ES$^+$, TR = 0.519 min) 521.2/523.2 (M+H) $^+$

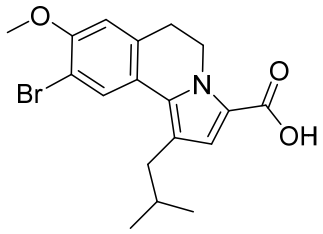
INTERMEDIO 176: 9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 39* (11.97 g, 30.99 mmol) en Ac_2O (70 ml) se le añadió 4-metilpent-1-ino (3.31 g, 40.29 mmol, 4.74 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. Al residuo se le añadió Na_2CO_3 para ajustar a pH = 8, después la mezcla se extrajo con 100 ml de EtOAc (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 80 ml de salmuera (40 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó

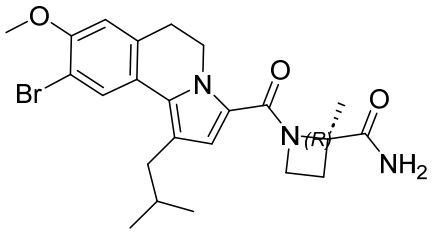
mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 0/1). El producto en bruto se trituró con PE a 20 °C durante 30 min. A continuación se filtró para proporcionar *el compuesto del título* (17 g, 67.49 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.94 (d, J=6.63 Hz, 6 H), 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.82 (dt, J=13.26, 6.63 Hz, 1 H), 2.53 (br s, 2 H), 2.99 (br t, J=6.44 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 4.22 (q, J=7.13 Hz, 2 H), 4.37 - 4.59 (m, 2 H), 6.75 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H). LCMS (***Método I***. ES^+, TR = 0.74 min) 406.1/408.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 177: Ácido 9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 176* (2.5 g, 6.15 mmol) en EtOH (10 ml) y THF (10 ml) se le añadió KOH (1.04 g, 18.46 mmol) en H_2O (10 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3 con HCl 1 M. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. La torta de filtración se lavó tres veces con tolueno y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (2.06 g, en bruto) que se obtuvo en forma de un sólido rosa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 12.25 (br s, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.67 - 6.74 (m, 1 H), 4.40 - 4.58 (m, 2 H), 3.82 - 3.93 (m, 4 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.52 (br s, 1 H), 1.72 - 1.91 (m, 1 H), 0.92 - 1.00 (m, 6 H), 0.87 - 0.91 (m, 1 H). LCMS (***Método e.*** ES^+, TR = 0.57 min) 378.0/380.0 $(M+H)^+$

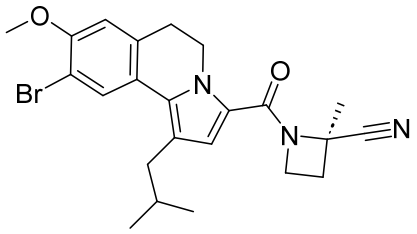
INTERMEDIO 178: (R)-1-(9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 177* (1.65 g, 4.36 mmol) e *Intermedio 124* (597.49 mg, 5.23 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió HATU (1.99 g, 5.23 mmol) y DIEA (2.26 g, 17.45 mmol, 3.04 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción combinada se vertió

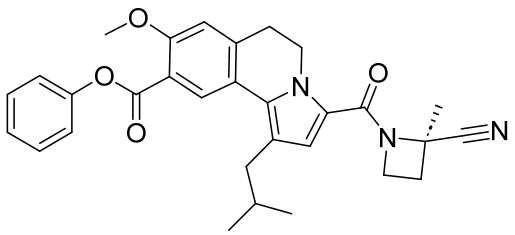
en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M a pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con 60 ml de EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con PE a 20 ºC durante 10 min. Luego se filtró, la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.8 g, 86.98 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.73 - 7.55 (m, 2H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.56 - 4.24 (m, 4H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.67 (br s, 3H), 1.40 (s, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 7H). LCMS (***Método I***. ES$^+$ TR = 0.563 min) 474.2/476.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 179: (R)-1-(9-bromo-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo



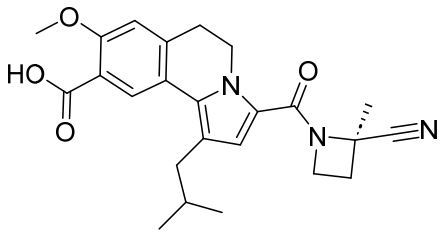
A una solución de *Intermedio 178* (1.8 g, 3.79 mmol) en piridina (17 ml) se le añadió TFAA (6.38 g, 30.35 mmol, 4.22 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M a pH = 2-3. La mezcla de reacción se extrajo con 60 ml de EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con PE a 20 ºC durante 10 min. Luego se filtró, la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.6 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 6.57 - 6.47 (m, 1H), 4.57 - 4.34 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 6.0, 9.0, 11.5 Hz, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 1H), 2.52 (br d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 0.98 - 0.90 (m, 6H). LCMS (*Método I*. ES$^+$ TR = 0.643 min) 456.2/458.1 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 180: (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo



Una solución de *Intermedio 179* (500 mg, 1.10 mmol), 2-fenilacetaldehído (789.80 mg, 6.57 mmol, 512.86 µl), TEA (665.17 mg, 6.57 mmol, 914.95 µl), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (89.47 mg, 109.56 µmol) en DMF (5 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 20 °C, y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con 60 ml de EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 40 ml de salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/EtOAc = 3/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (1.2 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.21 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 6.62 - 6.52 (m, 1H), 5.81 - 5.71 (m, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 1H), 2.57 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 4H), 0.98 - 0.89 (m, 6H). LCMS (***Método g.*** ES^+ TR = 0.609 min) 498.2/499.3 $(M+H)^+$.

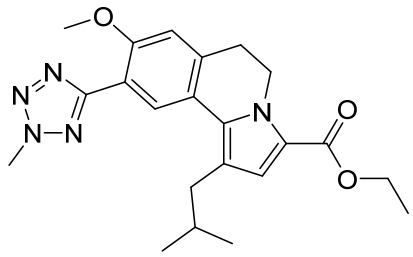
INTERMEDIO 181: Ácido (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-isobutil-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



A una solución de *Intermedio 180* (600 mg, 1.21 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TMSOK (309.38 mg, 2.41 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (10 ml) y se añadió HCl 1 M a pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 40 ml (20 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (450 mg, 88 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.99 (br d, J=6.38 Hz, 6 H), 1.81 (s, 3 H), 1.84 - 1.94 (m, 1 H), 2.39 - 2.47 (m, 1 H), 2.60 (br d, J=6.75 Hz, 2 H), 2.68 - 2.74 (m, 1 H), 3.07 (br t, J=6.25 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 4.37 - 4.60 (m, 4 H), 6.27 (t, J=6.88 Hz, 1 H), 6.56 (s, 1 H),

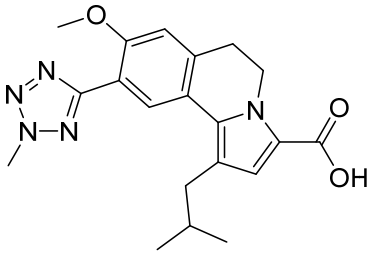
7.13 (dd, J=6.50, 1.38 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 8.31 - 8.55 (m, 2 H), 10.88 (s, 1 H), 11.99 (br s, 1 H). LCMS (*Método g.* TR = 0.493 min) 422.2/423.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 182: 1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de *Intermedio 176* (2 g, 4.92 mmol), *Intermedio 26* (3.67 g, 9.84 mmol) y XPHOS-Pd-G2 (387.29 mg, 492.23 µmol) en DMF (5 ml) se desgasificó y se purgó con Ar 3 veces, y después la mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 ml) y se añadió KF al 10 % (20 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y se filtró. Después, se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/0 a 61/39). Después, las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (1.06 g, 53 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 6.73 - 6.80 (m, 1 H), 4.49 - 4.59 (m, 2 H), 4.38 - 4.45 (m, 3 H), 4.17 - 4.28 (m, 2 H), 3.84 - 3.98 (m, 3 H), 3.07 - 3.15 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 1.22 - 1.36 (m, 3 H), 0.91 - 1.00 (m, 6 H). LCMS (*Método a.* TR = 2.144 min) 409.2/410.2 $(M+H)^+$

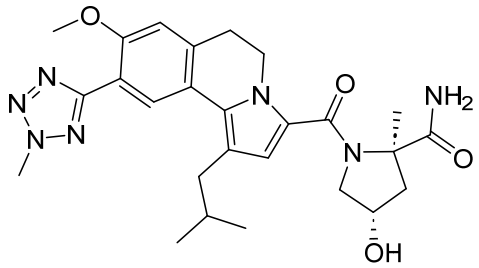
INTERMEDIO 183: Ácido 1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 182* (0.8 g, 1.95 mmol) en EtOH (3 ml), THF (3 ml) y H_2O (3 ml) se le añadió KOH (328.84 mg, 5.86 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se ajustó a pH = 3 con HCl 1 M. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas

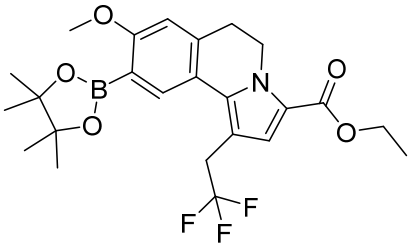
se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. La torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (0.7 g, 94 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.23 (br s, 1 H), 7.99 - 8.33 (m, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.63 - 6.85 (m, 1 H), 4.49 - 4.60 (m, 2 H), 4.37 - 4.45 (m, 3 H), 3.85 - 3.94 (m, 3 H), 3.01 - 3.13 (m, 2 H), 2.52 - 2.62 (m, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 0.88 - 1.02 (m, 6 H). LCMS (*Método a.* TR = 1.161 min) 381.2/382.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 184: (2R,4S)-4-hidroxi-1-(1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



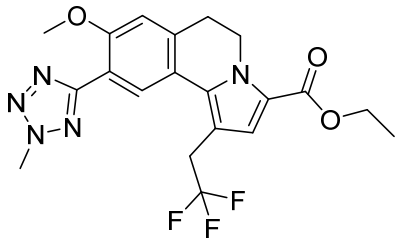
A una solución de *Intermedio 183* (350 mg, 917.61 µmol) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (418.68 mg, 1.10 mmol) y TEA (278.55 mg, 2.75 mmol, 383.16 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. Después a la mezcla se le añadió *Intermedio 256* (215.47 mg, 1.19 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de H_2O y se ajustó a pH = 7 con HCl 1 M. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 ml ×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/ EtOAc =100/0 a 5/95). *El compuesto del título* (200 mg, 43 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.09 (br s, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.38 - 4.44 (m, 3 H), 4.29 - 4.33 (m, 1 H), 4.25 (br t, *J*=5.75 Hz, 2 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.59 (dd, *J*=10.51, 4.77 Hz, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 2 H), 2.56 (br d, *J*=6.72 Hz, 2 H), 2.19 (dd, *J*=12.78, 5.68 Hz, 1 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 0.98 (dd, *J*=6.36, 1.59 Hz, 6 H). LCMS (*Método a.* TR = 1.306 min.) 507.2/508.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 185: 8-Metoxi-9-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (12 g, 27.76 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (35.25 g, 138.81 mmol) en heptano (100 ml) y dioxano (20 ml) se le añadió KOAc (20.44 g, 208.22 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (453.44 mg, 555.26 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y después se diluyó con 50 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con PE (100 ml) a 20 ºC durante 1 h. A continuación se filtró, la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (8 g, 60 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.95 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.59 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (q, J = 10.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.40 - 1.34 (m, 15H), 1.27 (s, 3H). LCMS (*Método l.* TR = 0.67 min) 480.2(M+H) $^{+.}$

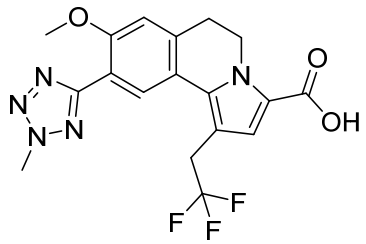
INTERMEDIO 186: 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 185* (8 g, 16.69 mmol) y 5-bromo-2-metil-tetrazol (2.99 g, 18.36 mmol) en dioxano (80 ml) y H_2O (40 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (656.63 mg, 834.56 µmol) y Cs_2CO_3 (16.31 g, 50.07 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y después se diluyó con 30 ml de H_2O y se extrajo con DCM (50 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con PE (50 ml) a 20 ºC durante 15 min. A continuación se filtró, la torta de filtro se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del*

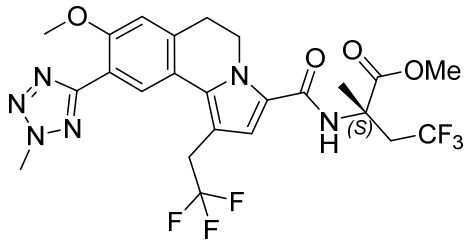
título (6.3 g, 86 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.11 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.43 (s, 3H), 4.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.68 (m, 2H), 3.10 (br t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LCMS (*Método l.* TR = 0.54 min) 436.2/437.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 187: Ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 186* (6.3 g, 14.47 mmol) en THF (25 ml), EtOH (25 ml) y H_2O (13 ml) se le añadió KOH (1.62 g, 28.94 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar THF y EtOH, se diluyó con 50 ml de H_2O y se ajustó el pH a 3-4, que se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. *El compuesto del título* (5.7 g, 96 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.49 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 4.56 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 3.08 (br t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.29 - 1.08 (m, 1H). LCMS (***Método l.*** TR = 0.41 min) 408.2/409.2(M+H) +.

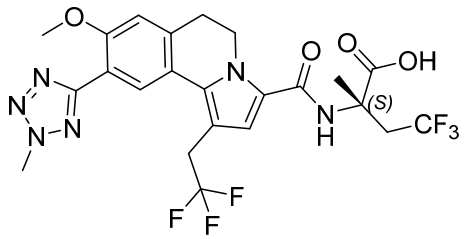
INTERMEDIO 188: (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoato de metilo



A una solución de *Intermedio 187* (1 g, 2.45 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1.12 g, 2.95 mmol) y DIEA (1.27 g, 9.82 mmol, 1.71 ml) a 25 °C durante 3 h, después se añadió *Intermedio 115* (785.81 mg, 3.19 mmol, sal de HCl). La mezcla se agitó a 80 °C durante 9 h. Se vertió en agua helada, se añadió HCl para ajustar a pH = 6 y se filtró a presión reducida. La torta de filtro se disolvió con EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc =1/1). *El compuesto del título* (920 mg, 65 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}HNMR

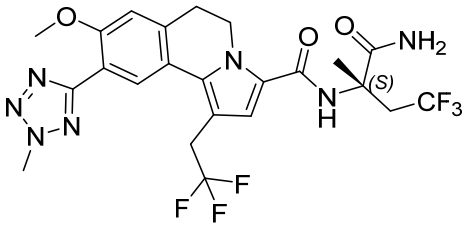
(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.59 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 4.49 (br t, J=6.38 Hz, 2 H) 4.43 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.72 (q, J=11.17 Hz, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H) 3.04 (br t, J=6.25 Hz, 2 H) 2.77 - 2.88 (m, 1 H) 2.65 - 2.71 (m, 5 H) 1.57 (s, 3 H). LCMS (*Método a*. TR = 1.81 min) 575.2/576.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 189: Ácido (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 188* (100 mg, 174.07 µmol) en THF (1 ml) se le añadió TMSOK (44.66 mg, 348.14 µmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH = 3 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (60 mg, 61 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.21 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.70 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 4.55 - 4.66 (m, 2 H) 4.46 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 3.75 - 3.80 (m, 1 H) 3.57 - 3.68 (m, 2 H) 3.03 - 3.09 (m, 3 H) 1.78 - 1.85 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 2 H). LCMS (*Método I.* TR = 0.459 min) 561.3/562.3 $(M+H)^+$.

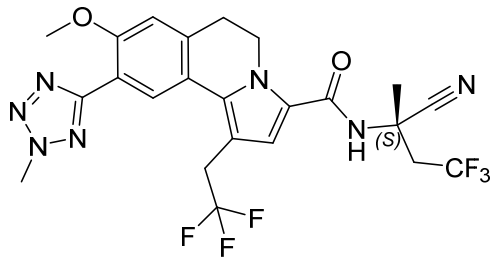
INTERMEDIO 190: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 189* (60 mg, 107.06 µmol) en THF (1 ml) se le añadió CDI (26.04 mg, 160.59 µmol) y $NH_3.H_2O$ (45.02 mg, 321.17 µmol, 49.48 µl, pureza del 25 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar *el compuesto del título* (42.69 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.12 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.48 (br s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.14 (br s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 4.46 - 4.54 (m, 2 H) 4.43 (s, 3

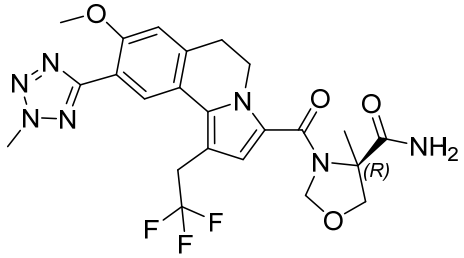
H) 3.89 (s, 3 H) 3.72 (q, J=11.34 Hz, 2 H) 3.18 - 3.29 (m, 1 H) 2.93 - 3.07 (m, 3 H) 1.55 (s, 3 H).LCMS (*Método r*. TR = 2.785 min) 560.0/561.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 191: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 190* (490 mg, 875.84 µmol) en THF (5 ml) se le añadió reactivo de Burgess (417.43 mg, 1.75 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dividió entre 5 ml de H_2O y 10 ml de DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con 10 ml de salmuera (5 ml × 2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 1/1). *El compuesto del título* (300 mg, 63 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.60 - 8.68 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 4.56 (br t, *J*=6.25 Hz, 2 H) 4.43 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.73 (q, J=11.34 Hz, 2 H) 3.17 - 3.29 (m, 2 H) 2.99 - 3.13 (m, 3 H) 1.83 (s, 3 H). LCMS (*Método l.* TR= 0.51 min) 542.2/543.3 $(M+H)^+$.

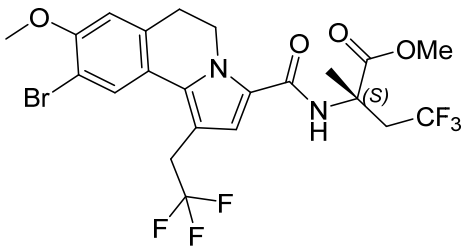
INTERMEDIO 192: Rel-(R)-3-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidina-4-carboxamida



A una solución de *Intermedio 187* (300 mg, 736.47 µmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIEA (285.55 mg, 2.21 mmol, 384.83 µl) y HATU (308.03 mg, 810.12 µmol) a 20 °C durante 30 min en atmósfera de N_2. Después se añadió el *Intermedio 10 8* (115.02 mg, 883.77 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. El disolvente se evaporó y el pH se ajustó a 5-6 con HCl 1 M. El residuo se vertió en agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

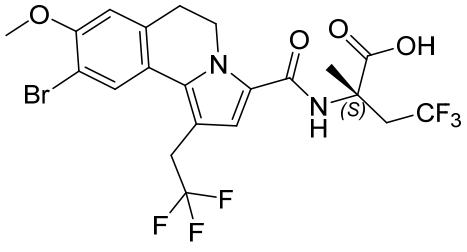
cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc **=10/1** a EtOAc/MeOH=50/1) para proporcionar *el compuesto del título* (250 mg, 65 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.13 - 8.06 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 1H), 6.60 - 6.54 (m, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.38 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 3H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.52 (s, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H). LCMS (*Método a.* TR = 1.355 min)519.2/520.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 193: (S)-2-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoato de metilo



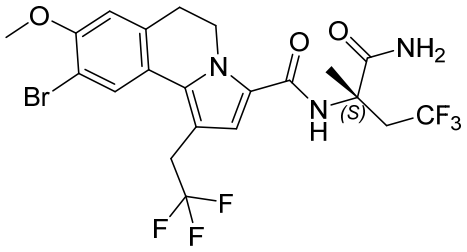
A una solución de ácido 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico (800 mg, 1.98 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió DIEA (1.02 g, 7.92 mmol, 1.38 ml) y HATU (903.12 mg, 2.38 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. A continuación se añadió el *Intermedio 115* (526.35 mg, 2.38 mmol, sal de HCl) y se agitó a 80 °C durante 9 h. Se vertió la mezcla en agua helada, se filtró y el sólido se recogió, y se disolvió la torta con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 5/1). *El compuesto del título* (750 mg, 66 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1 H) 6.83 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 4.52 - 4.58 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.41 - 3.60 (m, 3 H) 2.88 - 3.04 (m, 3 H) 1.77 (s, 3 H). LCMS (*Método a.* TR = 2.10 min) 571.1/572.9 (M+H) +

INTERMEDIO 194: Ácido (S)-2-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoico



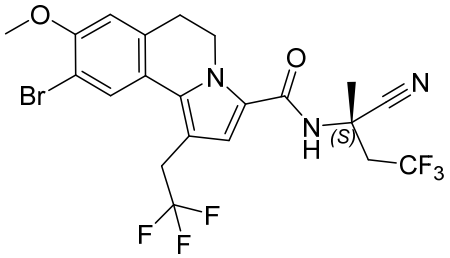
A una solución de *Intermedio 193* (650 mg, 1.14 mmol) en THF (7 ml) se le añadió TMSOK (291.92 mg, 2.28 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5-6 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (550 mg, 86 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.61 - 6.68 (m, 2 H) 4.55 (br t, J=6.38 Hz, 2 H) 3.92 - 3.95 (m, 3 H) 3.53 (q, J=10.55 Hz, 2 H) 3.21 - 3.38 (m, 1 H) 3.06 - 3.19 (m, 1 H) 2.96 (br t, J=6.44 Hz, 2 H) 1.78 - 1.85 (m, 3 H).LCMS (***Método a.*** TR = 1.905 min) 557.2/558.7 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 195: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



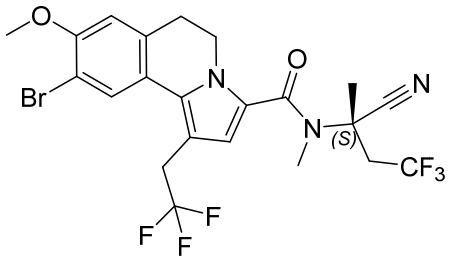
A una solución de *Intermedio 194* (550 mg, 986.94 µmol) en THF (6 ml) se le añadió CDI (240.05 mg, 1.48 mmol) a 25 °C durante 5 min. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Después se añadió $NH_3.H_2O$ (415.06 mg, 2.96 mmol, 456.11 µl, pureza del 25 %). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (545 mg, 99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.11 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.47 (br s, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 2 H) 6.92 (s, 1 H) 4.43 (br t, J=6.02 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.75 (q, J=11.25 Hz, 3 H) 3.17 - 3.28 (m, 2 H) 2.88 - 3.02 (m, 4 H) 1.55 (s, 3 H). LCMS (*Método a*. TR = 1.819 min) 568.1/570.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 196: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



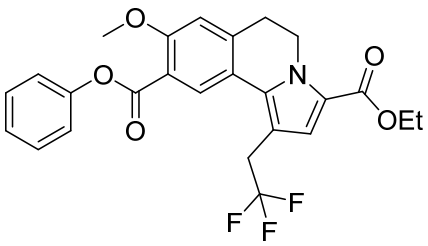
A una solución de *Intermedio 195* (450 mg, 808.92 µmol) en THF (1 ml) se le añadió reactivo de Burgess (385.54 mg, 1.62 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar *el compuesto del título* (180 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.71 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 4.54 - 4.68 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 3.54 (q, J=10.42 Hz, 2 H) 3.13 - 3.24 (m, 1 H) 3.02 - 3.13 (m, 1 H) 2.98 (t, J=6.44 Hz, 2 H) 1.96 (s, 3 H). LCMS (*Método a.* TR = 2.032 min) 538.1/540.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 197: (S)-9-bromo-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



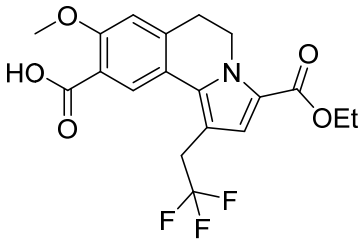
Se cargó DMF (10 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas, después se añadió *Intermedio 196* (280 mg, 520.18 µmol) a la mezcla a 25 °C durante 5 min. A 0 °C, se añadió NaH (31.21 mg, 780.26 µmol, pureza del 60 %) a la mezcla de reacción a 0 °C en atmósfera de Ar. Después se añadió CH_3I (147.67 mg, 1.04 mmol, 64.77 µl) a 0 °C en atmósfera de Ar. Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en atmósfera de Ar. La reacción se interrumpió con NH_4Cl (10 ml) en atmósfera de Ar y se extrajo con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 1/1). *El compuesto del título* (230 mg, 80 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.72 (s, 1 H) 6.84 (s, 1 H) 6.53 (s, 1 H) 4.31 (qt, J=12.62, 6.25 Hz, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 3.53 (q, J=10.47 Hz, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.22 - 3.33 (m, 1 H) 3.14 - 3.22 (m, 1 H) 2.99 (br t, J=6.48 Hz, 2 H) 2.05 (s, 3 H). LCMS (*Método a*. TR = 2.10 min) 552.1/554.0 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 198: 8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3,9-dicarboxilato de 3-etilo y 9-fenilo



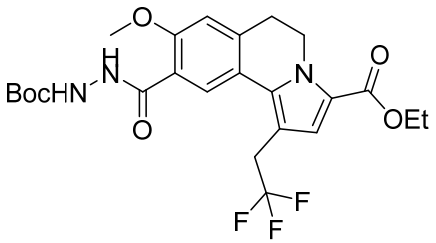
A una solución de 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (8 g, 18.51 mmol) y se añadió formiato de fenilo (15.57 g, 129.56 mmol, 10.11 ml) en DMF (40 ml) TEA (13.11 g, 129.56 mmol, 18.03 ml) y $Pd(dppf)Cl_2$. CH_2Cl_2 (3.02 g, 3.70 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (30 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 5/1 a 4/1). *El compuesto del título* (6 g, 68.47 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.25 (s, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (s, 3H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 2H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 3H). LCMS (*Método l.* TR = 0.63 min) 474.3/475.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 199: Ácido 3-(etoxicarbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



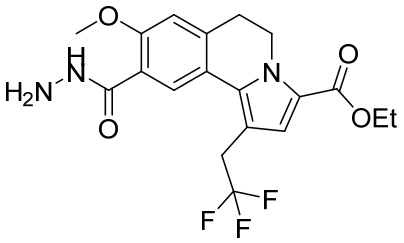
A una solución de *Intermedio 198* (5.5 g, 11.62 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TMSOK (2.98 g, 23.23 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (20 ml) y se añadió HCl 1 M a pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con 60 ml de EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 60 ml de salmuera (30 ml × 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El compuesto del título (4 g, 86 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.57 - 10.42 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 - 6.83 (m, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 3H). LCMS (*Método g.* TR = 0.505 min) 398.1/399.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 200: 9-(2-(terc-butoxicarbonil)hidrazina-1-carbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



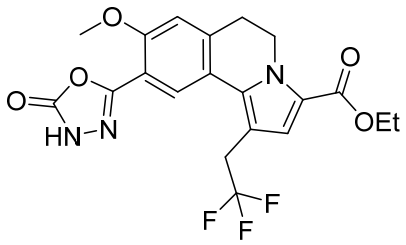
A una solución de *Intermedio 199* (1 g, 2.52 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1.15 g, 3.02 mmol), DIEA (1.30 g, 10.07 mmol, 1.75 ml) y N-aminocarbamato de terc-butilo (432.39 mg, 3.27 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se añadió al agua helada, apareció un sólido de color blanco y después se filtró. La torta de filtro se disolvió con 30 ml de EtOAc y se lavó con salmuera (30 ml x 3), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (1.2 g, 93 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.51 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.62 (t, *J* = 6.50 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.13 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.63 (q, *J* = 10.59 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.44 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H). LCMS (*Método l.* TR = 0.550 min) 456.2 $(M\text{-}t\text{-}Bu)^+$.

INTERMEDIO 201: 9-(hidrazincarbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



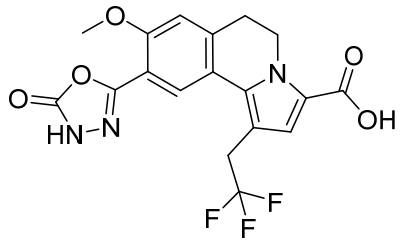
A una solución de *Intermedio 200* (1.26 g, 2.46 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 15 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se disolvió en 50 ml de EtOAc y 10 ml de THF, la solución se lavó con $NaHCO_3$ sat. a pH = 9. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (950 mg, 93 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.26 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.46 - 4.63 (m, 4H), 4.24 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (q, *J* = 11.09 Hz, 2H), 3.05 (br t, *J* = 6.31 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.05 Hz, 3H). LCMS (*Método l.* TR = 0.424 min) 412.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 202: 8-metoxi-9-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



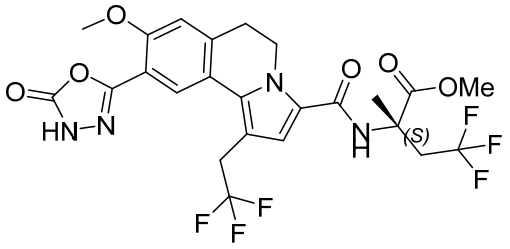
A una solución de *Intermedio 201* (700 mg, 1.70 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió CDI (358.69 mg, 2.21 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con H_2O (20 ml x 2), se lavó con salmuera (30 ml), la fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (720 mg, 96 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.51 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.46 - 4.63 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.09 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (q, *J* = 11.09 Hz, 2H), 2.98 - 3.18 (m, 2H), 1.19 - 1.40 (m, 3H). LCMS (*Método l.* TR = 0.511 min) 438.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 203: Ácido 8-metoxi-9-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



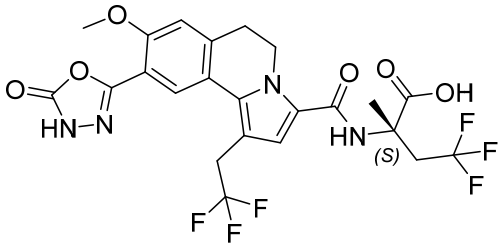
A una solución de *Intermedio 202* (2.2 g, 4.64 mmol, sal de HCl) en THF (20 ml) y EtOH (20 ml) se le añadió $LiOH.H_2O$ (584.51 mg, 13.93 mmol) y H_2O (20 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a 10 ml de agua helada y se añadió HCl 0.2 N para ajustar a pH = 3-4, después la suspensión se filtró para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (1.85 g, en bruto) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27 - 12.72 (m, 2H), 7.84 - 7.93 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.55 (br t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (q, J = 11.17 Hz, 2H), 3.07 (br t, J = 6.26 Hz, 2H). LCMS (***Método l.*** TR = 0.385 min) 410.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 204: (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoato de metilo



A una solución de *Intermedio 203* (230 mg, 561.91 µmol) en DMF (2.3 ml) se le añadió HATU (256.39 mg, 674.30 µmol) y DIEA (290.49 mg, 2.25 mmol, 391.50 µl) a 20 °C durante 2 h. Se añadió *Intermedio 115* (161.88 mg, 730.49 µmol, sal de HCl) a la mezcla de reacción a 20 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se ajustó a pH = 3-4 con HCl 1 M, después la suspensión se extrajo con EtOAc (15 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 5), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, PE/EtOAc = 100/1 a 1/1). *El compuesto del título* (133 mg, 41 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.50 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.47 (br t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (q, J = 11.34 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.18 - 3.26 (m, 1H), 3.03 (br t, J = 6.19 Hz, 2H), 2.79 - 2.90 (m, 1H), 1.56 (s, 3H). LCMS (*Método o*. TR = 1.561 min) 577.2 $(M+H)^+$.

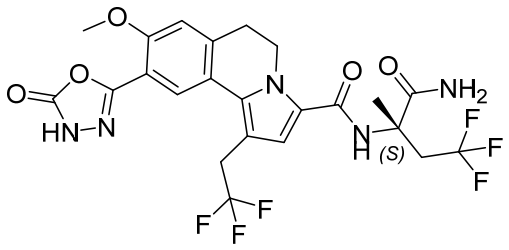
INTERMEDIO 205: Ácido (S)-4,4,4-trifluoro-2-(8-metoxi-9-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 204* (350 mg, 607.17 µmol) en THF (3.5 ml) se le añadió TMSOK (155.78 mg, 1.21 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. Después se añadió TMSOK (38.95 mg, 303.59 µmol) y se agitó a 50 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se añadió al agua helada, se añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 3-4. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (300 mg, 87 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.61 - 13.06 (m, 1H), 12.50 (s, 1H), 8.31 - 8.48 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.50 (quin, J = 7.21 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H),

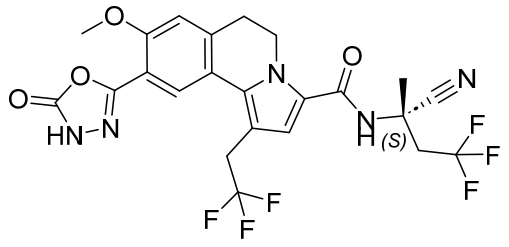
3.73 (q, J = 11.25 Hz, 2H), 3.19 - 3.26 (m, 1H), 2.99 - 3.07 (m, 2H), 2.77 - 2.88 (m, 1H), 1.56 (s, 3H). LCMS (*Método e.* TR = 0.437 min) 563.1 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 206: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-8-metoxi-9-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 205* (280 mg, 497.85 µmol) en THF (2.9 ml) se le añadió CDI (121.09 mg, 746.78 µmol) a 20 °C y se agitó durante 2 h. Después se añadió $NH_3.H_2O$ (209.37 mg, 1.49 mmol, 230.08 µl, pureza del 25 %) y se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de agua y se añadió HCl 0.2 M a la mezcla de reacción para ajustar a pH = 6-7. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con 20 ml de salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (230 mg, 82 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.29 - 12.65 (m, 1H), 8.07 - 8.20 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.41 - 4.54 (m, 2H), 3.89 - 3.94 (m, 3H), 3.64 - 3.78 (m, 2H), 3.25 (br dd, J = 15.56, 12.34 Hz, 1H), 3.02 (br d, J = 3.58 Hz, 2H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 1.55 (s, 3H). LCMS (*Método e.* TR = 0.417 min) 562.0 $(M+H)^+$.

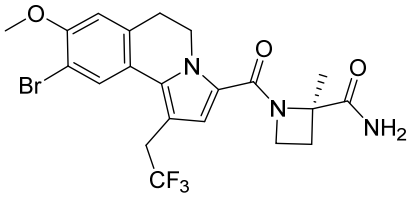
INTERMEDIO 207: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-9-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 206* (95 mg, 169.21 µmol en piridina (1.9 ml) se le añadió TFAA (284.32 mg, 1.35 mmol, 188.16 µl). La mezcla se agitó a 20 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se añadió HCl 1 M para ajustar a pH = 2-3. La suspensión se extrajo con EtOAc (15 ml x 3) y se lavó con 20 ml de salmuera, después la fase orgánica se

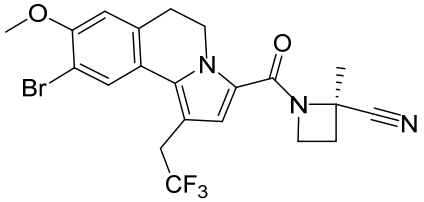
concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió K_2CO_3 (28.06 mg, 203.05 µmol) a la mezcla de reacción y la suspensión se agitó a 20 °C durante 6 h. La suspensión se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 1/0 a 0/1). *El compuesto del título* (110 mg, 59 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2 lotes en total). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.51 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.54 (br t, J = 6.32 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (q, J = 11.17 Hz, 2H), 3.16 - 3.29 (m, 2H), 3.06 (br t, J = 6.19 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H). LCMS (*Método g.* TR = 0.489 min) 544.2 $(M+H)^+$.

INTERMEDIO 208: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



A una solución de ácido 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (1.6 g, 3.96 mmol) e *Intermedio 124* (715.44 mg, 4.75 mmol, sal de HCl) en DMF (16 ml) se le añadió HATU (1.66 g, 4.35 mmol) y DIEA (2.05 g, 15.83 mmol, 2.76 ml, 4 eq). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h en atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en agua helada (50 ml). Se filtró y la torta de filtro se disolvió con EtOAc (50 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (1.88 g, 94 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.76 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.29 (br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 2.94 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.67 (br s, 3H). LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.74 min) 500.3/502.0 $(M+H)^+$

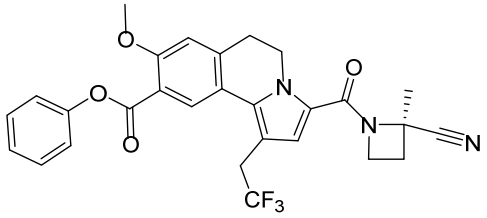
INTERMEDIO 209: (R)-1-(9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 208* (1.6 g, 3.20 mmol) en THF (16 ml) se le añadió reactivo de Burgess (1.52 g, 6.40 mmol) en DCM (16 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante

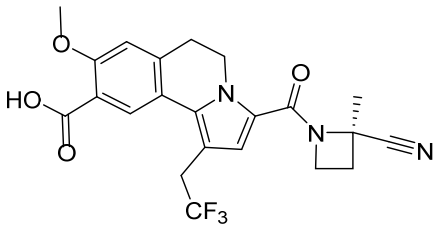
2 h en atmósfera de N_2. A la mezcla se le añadieron 10 ml de H_2O. La capa orgánica se lavó con 5 ml de salmuera y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 100/1 a 5/1). *El compuesto del título* (1.5 g, 97.25 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.79 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.39 (br t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 2.97 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H),1.81 (s, 3H). LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.99 min) 482.2/484.1 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 210: (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo



A una solución de *Intermedio 209* (500 mg, 1.04 mmol) y formiato de fenilo (1.14 g, 9.33 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió TEA (944.15 mg, 9.33 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (253.99 mg, 311.01 µmol). La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h en atmósfera de N_2. La mezcla se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml × 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 1/1). *El compuesto del título* (450 mg, 82 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.22 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.54 (br t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.41 (br t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.09 (br t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.82 (s, 3H). LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.99 min) 524.4 $(M+H)^+$

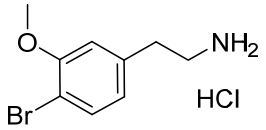
INTERMEDIO 211: Ácido (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



A una solución de *Intermedio 210* (200 mg, 382.04 µmol) en THF (4 ml) se le añadió TMSOK (98.02 mg, 764.08 µmol). La mezcla se agitó a 15°C durante 3 h en atmósfera de N_2.

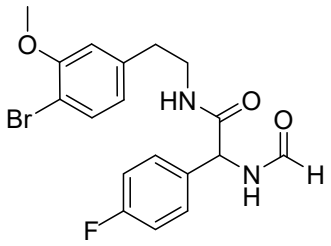
A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) y se extrajo con MTBE (5 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH = 2 y se extrajo con EtOAc (5 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con 5 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. *El compuesto del título* (150 mg, 87.76 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.61 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 6.78 - 6.69 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 4.50 (br t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.39 (br t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.03 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 1.81 (s, 3H). LCMS (*Método a.* ES^+, TR = 1.49 min) 448.3 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 212: 2-(4-bromo-3-metoxifenil)etan-1-amina (sal de HCl)



Una solución de *Intermedio 2* (225 g, 977.83 mmol, 1 eq) en HCl/EtOAc (2 M, 2.25 l) se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró, la torta de filtro se secó a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (220 g, 825.32 mmol, rendimiento del 84.40 %, pureza del 100 %, HCl)) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.06 (br s, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 1.8, 8.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (br s, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H).

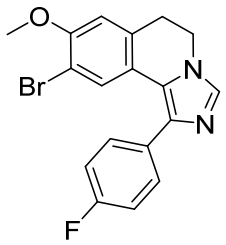
INTERMEDIO 213: N-(4-bromo-3-metoxifenetil)-2-(4-fluorofenil)-2-formamidoacetamida



A una solución de *Intermedio 4* (24 g, 99.96 mmol) en MeOH (240 ml) se le añadió $HCOONH_4$ (12.61 g, 199.92 mmol) y 4-fluorobenzaldehído (13.03 g, 104.96 mmol, 11.04 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (100 ml) y se filtró para proporcionar *el compuesto del título* (51 g, 124.62 mmol, rendimiento del 62.33 %) en forma de un sólido de color rosa. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (br t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 1.7, 8.0 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H),

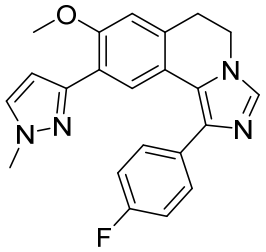
3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). LCMS (*Método l*. ES+, TR = 0.629 min) 431.1/433.1 (M+H) +

INTERMEDIO 214: 9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



Una solución de P_2O_5 (44.22 g, 311.55 mmol, 19.23 ml) en ácido metanosulfónico (250 ml) se agitó a 75 °C durante 0.5 horas. A la mezcla se le añadió *Intermedio 213* (25.5 g, 62.31 mmol) a 75 °C y la mezcla se agitó a 75 °C durante 1.5 horas. La reacción se enfrió y se vertió en solución fría de Na_2CO_3 (500 ml) lentamente para ajustar a pH = 8 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se trituró con MTBE (150 ml) a 20 °C para proporcionar *el compuesto del título* (42 g, 90.30 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.79 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H). LCMS (*Método d*. ES+, TR = 0.553 min) 373.1/375.1 (M+H) +

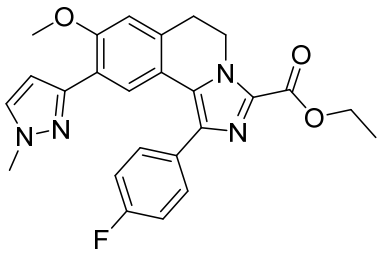
INTERMEDIO 215: 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



A una solución de *Intermedio 214* (500 mg, 1.34 mmol) y 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol (334.49 mg, 1.61 mmol) en dioxano (2 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (105.41 mg, 133.97 µmol) y Cs_2CO_3 (1.75 g, 5.36 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (8 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con MTBE (4 ml) a 20 °C durante 15 min para proporcionar *el compuesto del título* (1.5 g, 74.76 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H

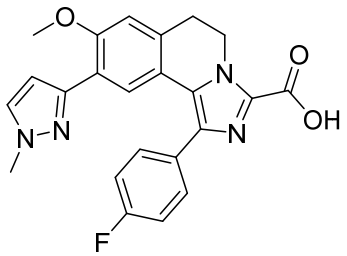
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.09 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H). LCMS (*Método a*. ES+, TR = 1.146 min) 375.3/376.3 $(M+H)^+$

INTERMEDIO 216: 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



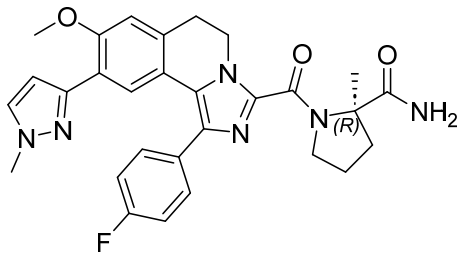
A una solución de *Intermedio 215* (400 mg, 1.07 mmol) en THF (5 ml) se le añadió n-BuLi (2.5 M, 512.81 µl) a -60 °C. A la mezcla se le añadió formiato de etilo (395.71 mg, 5.34 mmol, 429.65 µl) a -60 °C y la mezcla se agitó a -60 °C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió H_2O (3 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (310 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.00 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método g*. ES^+, TR = 0.480 min) 447.1/448.1 (M+H)

INTERMEDIO 217: Ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



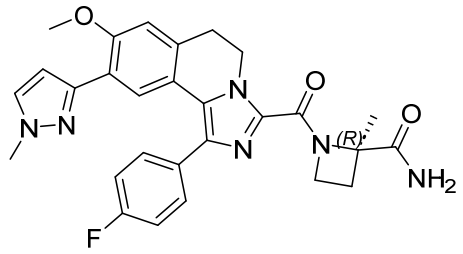
A una solución de *Intermedio 216* (150 mg, 335.97 µmol) en THF (1 ml) se le añadió TMSOK (86.20 mg, 671.93 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (281 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (*Método g*. ES^+, TR = 0.347 min) 419.3/420.1 (M+H)

INTERMEDIO 218: (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 217* (140 mg, 334.59 µmol) y (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (66.10 mg, 401.51 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (139.94 mg, 368.05 µmol) y DIEA (129.73 mg, 1.00 mmol, 174.84 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con MTBE (5 ml) para proporcionar *el compuesto del título* (110 mg, 62.20 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07 (s, 1H), 7.75 (br dd, *J* = 5.8, 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.15 (br t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.15 (br t, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.56 - 2.41 (m, 1H), 2.21 - 1.90 (m, 4H). LCMS (*Método g*. ES$^+$, TR = 0.435 min) 529.2/530.2 (M+H)

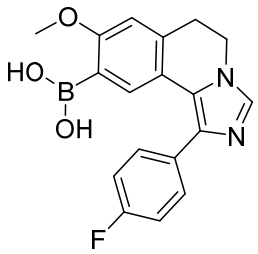
INTERMEDIO 219: (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 217* (140 mg, 334.59 µmol) e *Intermedio 124* (60.47 mg, 401.51 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (139.94 mg, 368.05 µmol) y DIEA (129.73 mg, 1.00 mmol, 174.84 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con MTBE (5 ml) para proporcionar *el compuesto del título* (70 mg, 40.66 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.28 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.81 - 4.70 (m, 2H), 4.62 (dt, *J* = 5.8, 10.2 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 3H), 3.91

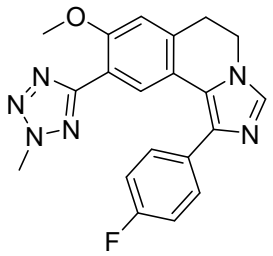
- 3.83 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.20 (s, 3H). LCMS (*Método g*. ES+, TR = 0.458 min) 515.2/516.2 (M+H)

INTERMEDIO 220: Ácido (1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)borónico



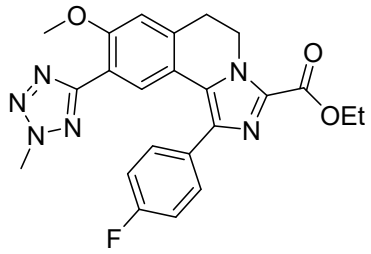
A una solución de *Intermedio 214* (2.5 g, 6.70 mmol) en EtOH (25 ml) se le añadió ácido hipobórico (1.80 g, 20.10 mmol) DIEA (4.33 g, 33.49 mmol, 5.83 ml) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (218.29 mg, 334.92 µmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. La solución de reacción se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS (*Método a*. ES+, TR = 0.959 min) 339.3 (M+H)

INTERMEDIO 221: 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolina



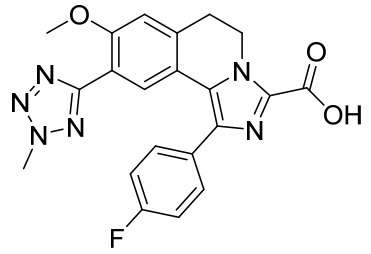
A una solución de *Intermedio 220* (una solución de la etapa anterior), 5-bromo-2-metil-tetrazol (697.90 mg, 4.28 mmol) en H_2O (0.3 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (126.35 mg, 160.58 µmol) y Cs_2CO_3 (5.23 g, 16.06 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, EA: MeOH = 20/1 a 5/1) para proporcionar *el compuesto del título* (850 mg, 42.19 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.09 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.38 (s, 3H), 4.21 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.19 (br t, *J* = 5.6 Hz, 2H). LCMS (*Método e*. ES+, TR = 0.305 min) 377.1/378.1 (M+H)

INTERMEDIO 222: 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



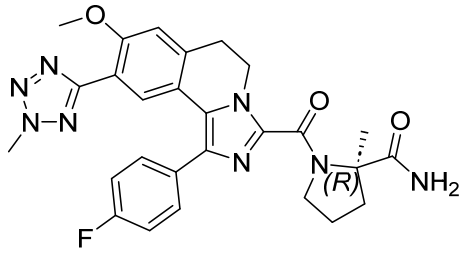
Se cargó THF (75 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml, después se añadió *Intermedio 221* (1.3 g, 3.45 mmol) a 20 °C. A una temperatura interna de -65 °C, se añadió gota a gota n-BuLi (2.5 M, 2.76 ml) a la mezcla de reacción a -65 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65 °C durante 1 h. A una temperatura interna de -65 °C, se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1.93 g, 17.78 mmol, 1.70 ml) a la mezcla de reacción a -65 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -65 °C durante 0.5 h, después la mezcla se agitó a 0 °C durante 3.5 h. El residuo se vertió en agua helada (30 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 10/1) para proporcionar *el compuesto del título* (310 mg, 32.50 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.06 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.75 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.37 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método a*. ES$^+$, TR = 1.543 min) 449.3/450.3 (M+H)

INTERMEDIO 223: Ácido 1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



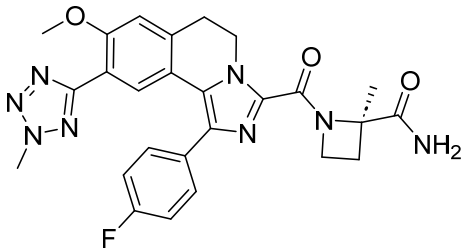
A una solución de *Intermedio 222* (110 mg, 245.29 µmol) en THF (2 ml) se le añadió TMSOK (62.94 mg, 490.58 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el *compuesto del título* (100 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método c*. ES$^+$, TR = 0.494 min) 421.1/422.1 (M+H)

INTERMEDIO 224: (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



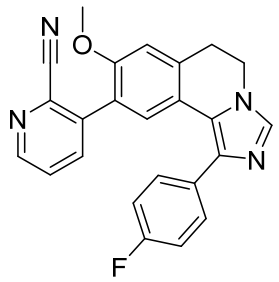
A una solución de *Intermedio 223* (180 mg, 428.17 µmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (211.64 mg, 556.62 µmol), (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (98.69 mg, 599.44 µmol, HCl) y DIEA (221.35 mg, 1.71 mmol, 298.32 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (180 mg, en bruto) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*Método e*. ES^+, TR = 0.387 min) 531.1/532.1 (M+H)+.

INTERMEDIO 225: (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



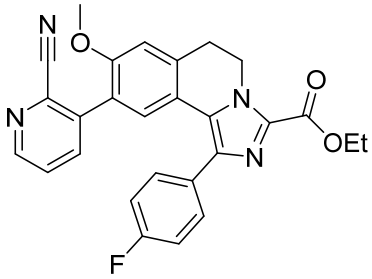
A una solución de *Intermedio 223* (185 mg, 440.06 µmol) en DMF (3 ml) se le añadió *Intermedio 124* (79.53 mg, 528.07 µmol, HCl), HATU (184.06 mg, 484.07 µmol) DIEA (227.50 mg, 1.76 mmol, 306.60 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. Después, otro lote de *Intermedio 124* (19.88 mg, 132.02 µmol, HCl), HATU (50.20 mg, 132.02 µmol), DIEA (56.87 mg, 440.06 µmol, 76.65 µl) a 20 °C y se agitó a 80 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (5 ml), se ajustó a pH 5-6 con HCl 1 M, se filtró, el sólido se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, filtrado y concentrado a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (140 mg, 61.59 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.28 - 8.22 (m, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 4.84 - 4.73 (m, 3H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 3H), 4.02 - 3.96 (m, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.96 - 1.89 (m, 3H). LCMS (*Método a*. ES^+, TR = 1.464 min) 517.4/518.4 (M+H)

INTERMEDIO 226: (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 220* (una solución de la etapa anterior), 3-bromopiridin-2-carbonitrilo (1.35 g, 7.38 mmol, 1.1 eq) en H_2O (10 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G2 (158.46 mg, 201.40 µmol, 0.03 eq) y Cs_2CO_3 (6.56 g, 20.14 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. El residuo se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, DCM/MeOH=1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (1.9 g, 71.40 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.64 (dd, *J* = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 7.64 - 7.60 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H). LCMS (*Método h*. ES$^+$, TR = 1.831 min) 397.2/398.2 (M+H)

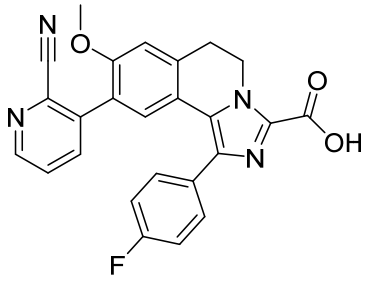
INTERMEDIO 227: 9-(2-cianopiridin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



Se cargó THF (40 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 ml, después se añadió *Intermedio 226* (1.2 g, 3.03 mmol) a 25 °C. Después se añadió gota a gota LDA (2 M, 4.54 ml) a la mezcla de reacción a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. A -60 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (1.64 g, 15.14 mmol, 1.45 ml) a la mezcla de reacción a -60 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min. Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió a agua helada. La mezcla se extrajo mediante DCM (20 ml x 2). Después, la fase orgánica se lavó con H_2O (20 ml x 3), salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. La fase orgánica se concentró a presión

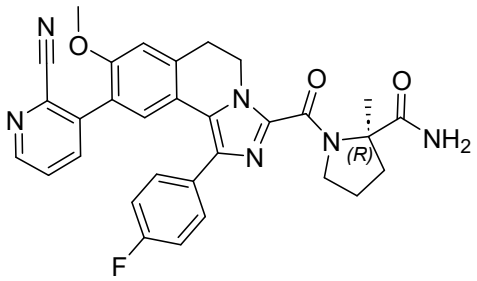
reducida a 40 °C para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 1/0 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (600 mg, 42.31 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.64 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.7, 7.8 Hz, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (br t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LCMS (*Método h*. ES$^+$, TR = 2.077 min) 469.2/470.2 (M+H)

INTERMEDIO 228: Ácido 9-(2-cianopiridin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 227* (150 mg, 320.19 µmol) en THF (1.5 ml) se le añadió TMSOK (82.15 mg, 640.37 µmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (141 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. LCMS (*Método h*. ES$^+$, TR = 1.431 min) 441.1/442.1 (M+H)

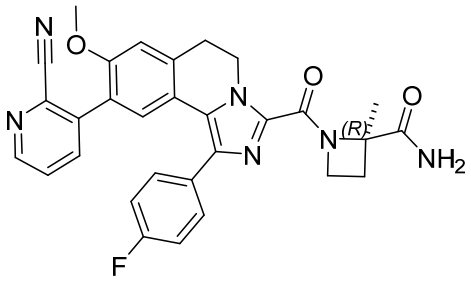
INTERMEDIO 229: (R)-1-(9-(2-cianopiridin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 228* (235 mg, 533.58 µmol) y (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (105.41 mg, 640.29 µmol, HCl) en DMF (2.5 ml) se le añadió HATU (223.17 mg, 586.93 µmol) y DIEA (275.84 mg, 2.13 mmol, 371.76 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla en agua helada, se filtró y el sólido se disolvió con EA. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (250 mg, 85.10 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.64 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz,

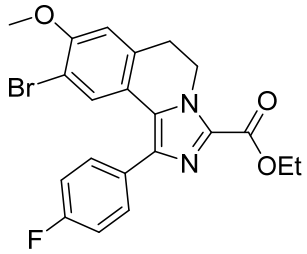
1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.75 - 4.55 (m, 2H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.47 (td, *J* = 5.8, 11.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.77 (s, 3H). LCMS (*Método h*. ES+, TR = 1.869 min) 551.2/552.2 (M+H)

INTERMEDIO 230: (R)-1-(9-(2-cianopiridin-3-il)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 227* (235 mg, 533.58 µmol) e *Intermedio 124* (96.43 mg, 640.29 µmol, HCl) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (223.17 mg, 586.93 µmol) y DIEA (275.84 mg, 2.13 mmol, 371.76 µl). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (3 ml) y EtOAc (3 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 ml x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (180 mg, 62.87 %) en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.64 (dd, *J* = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 4.8, 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.85 - 4.70 (m, 3H), 4.60 (dt, *J* = 5.8, 10.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 1H). LCMS (*Método h*. ES+, TR = 1.928 min) 537.2/538.2 (M+H)

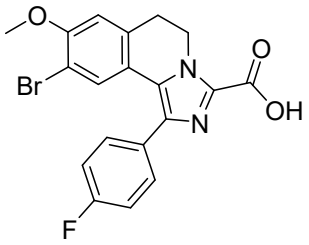
INTERMEDIO 231: 9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 214* (1.00 g, 2.68 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LDA (2 M, 1.61 ml) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 ºC durante 30 min. Después se añadió cloroformiato de etilo (1.45 g, 13.40 mmol, 1.28 ml) a la mezcla de reacción a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo

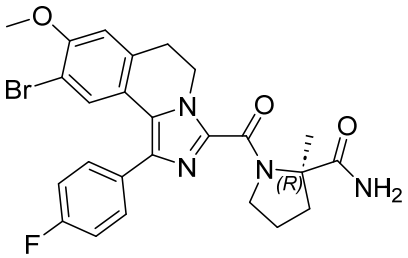
con EtOAc (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (500.00 mg, 42.00 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.45 (t, J=7.15 Hz, 3 H), 3.10 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.47 (q, J=7.09 Hz, 2 H), 4.70 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 7.12 (t, J=8.68 Hz, 2 H), 7.59 - 7.72 (m, 3 H). LCMS (*Método g*. ES$^+$, TR = 0.338 min) 445.1/447.1 (M+H)

INTERMEDIO 232: Ácido 9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



A una solución de *Intermedio 231* (530.00 mg, 1.19 mmol) en THF (6 ml) se le añadió TMSOK (305.40 mg, 2.38 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el *compuesto del título* (541.00 mg, 99.83 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.40 min) 417.1/419.0 (M+H)

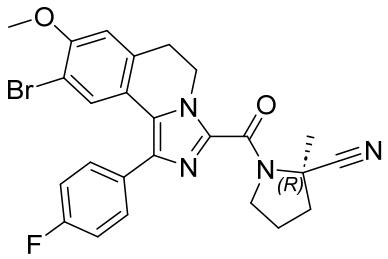
INTERMEDIO 233: (R)-1-(9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 232* (540.00 mg, 1.19 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió (2R)-2-metilpirrolidin-2-carboxamida (234.30 mg, 1.42 mmol, HCl), HATU (496.04 mg, 1.30 mmol) y DIEA (613.11 mg, 4.74 mmol, 826.29 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (4 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (520.00 mg, 83.14 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm

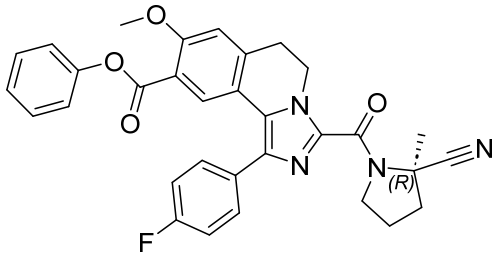
1.78 (s, 3 H), 1.86 - 2.04 (m, 3 H), 2.48 (dt, J=11.37, 5.81 Hz, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.19 - 4.28 (m, 1 H), 4.29 - 4.42 (m, 1 H), 4.49 - 4.60 (m, 1 H), 4.60 - 4.71 (m, 1 H), 5.19 - 5.41 (m, 1 H), 6.46 - 6.63 (m, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 7.13 (t, J=8.68 Hz, 2 H), 7.58 - 7.72 (m, 3 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.49 min) 527.2/529.2 (M+H)

INTERMEDIO 234: (R)-1-(9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 233* (300 mg, 568.84 µmol) en THF (3 ml) se le añadió reactivo de Burgess (271.12 mg, 1.14 mmol) y DCM (3 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo: Acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (220.00 mg, 75.93 %) en forma de un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.89 (s, 3 H), 2.02 - 2.17 (m, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.17 - 4.33 (m, 2 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 4.81 (ddd, J=13.23, 7.49, 5.56 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 7.13 (t, J=8.68 Hz, 2 H), 7.58 - 7.70 (m, 3 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.58 min) 509.1/511.1 (M+H)

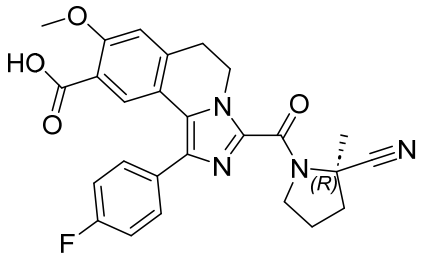
INTERMEDIO 235: (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxilato de fenilo



A una solución de *Intermedio 234* (220.00 mg, 215.95 µmol) en DMF (1.5 ml) se le añadió formiato de fenilo (158.23 mg, 1.30 mmol, 141.28 µl), TEA (131.11 mg, 1.30 mmol, 180.35 µl), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (44.09 mg, 53.99 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (8 ml) y se extrajo con DCM (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4,

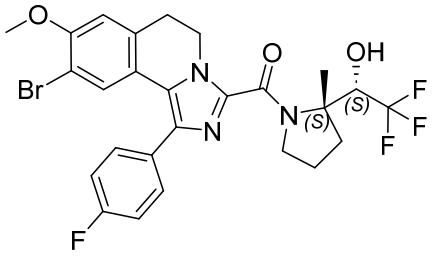
se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (140 mg, 58.87 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90 (s, 3 H), 2.05 - 2.18 (m, 3 H), 2.54 - 2.67 (m, 1 H), 3.12 - 3.29 (m, 2 H), 3.94 - 4.06 (m, 3 H), 4.20 - 4.38 (m, 2 H), 4.61 - 4.72 (m, 1 H), 4.81 - 4.95 (m, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.05 - 7.14 (m, 4 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2 H), 7.67 (br dd, J=8.51, 5.63 Hz, 2 H), 8.20 (s, 1 H). LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.58 min) 551.3/552.3 (M+H)

INTERMEDIO 236: Ácido (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



A una solución de *Intermedio 235* (120.00 mg, 217.95 µmol) en THF (2 ml) se le añadió TMSOK (55.92 mg, 435.91 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (0.5 mol) para ajustar a pH = 3, después la mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *el compuesto del título* (103.00 mg, 99.60 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.46 min) 475.3/476.3 (M+H)

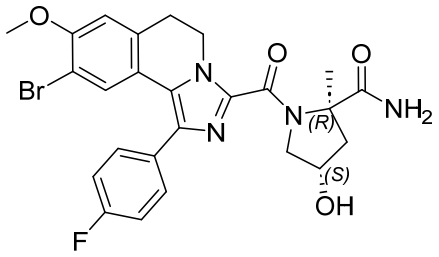
INTERMEDIO 237: Ácido (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxílico



A una solución de *Intermedio 232* (93 mg, 222.90 µmol) y (1S)-2,2,2-trifluoro-1-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (58.75 mg, 267.48 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (93.23 mg, 245.19 µmol) y DIEA (115.23 mg, 891.60 µmol, 155.30 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml

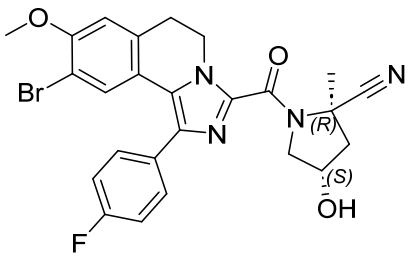
x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 10/1 a 2/1) para proporcionar *el compuesto del título* (23.6 mg, 49.54 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (dt, J = 6.6, 10.8 Hz, 1H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 2.40 (br dd, J = 4.1, 11.1 Hz, 1H), 1.93 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.57 (s, 3H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.611 min) 582.1/584.1 (M+H)

INTERMEDIO 238: (2R,4S)-1-(9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



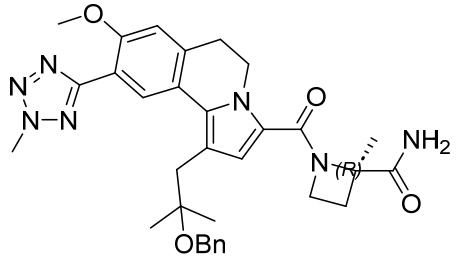
A una solución de *Intermedio 232* (350.00 mg, 419.44 µmol) en DMF (5 ml) se le añadió *Intermedio 256* (90.92 mg, 503.32 µmol, HCl), HATU (175.43 mg, 461.38 µmol) y DIEA (216.83 mg, 1.68 mmol, 292.23 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (0.5 mol) para ajustar a pH = 3, después la mezcla se diluyó con H_2O (8 ml) y se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Acetato de etilo: Metanol=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (270.00 mg, rendimiento del 59.23 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.26 (s, 3 H), 1.93 (s, 3 H), 1.97 - 2.09 (m, 1 H), 2.07 - 2.13 (m, 1 H), 2.68 (dd, J=13.26, 5.25 Hz, 1 H), 3.06 (t, J=6.38 Hz, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H), 4.42 - 4.51 (m, 1 H), 4.53 - 4.67 (m, 3 H), 6.83 (s, 1 H), 7.13 (t, J=8.63 Hz, 2 H), 7.59 - 7.70 (m, 3 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.43 min) 443.2/445.2 (M+H)

INTERMEDIO 239: (2R,4S)-1-(9-bromo-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2- metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 238* (210.00 mg, 386.47 µmol) en piridina (2 ml) se le añadió TFAA (811.70 mg, 3.86 mmol, 537.20 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, después se añadió HCl (0.5 moles) para ajustar a pH = 3 y se extrajo con MTBE (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se trituró con K_2CO_3 (30.00 mg) y MeOH (2 ml) a 20 °C durante 30 min. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (100.00 mg, rendimiento del 49.25 %) que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 (s, 3 H), 2.19 (dd, J=12.87, 3.58 Hz, 1 H), 2.57 - 2.65 (m, 1 H), 3.11 (br s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.07 - 4.13 (m, 1 H), 4.16 - 4.26 (m, 1 H), 4.33 - 4.40 (m, 1 H), 4.52 (br d, J=4.65 Hz, 2 H), 5.36 (d, J=3.10 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.31 (t, J=8.82 Hz, 2 H), 7.47 (s, 1 H), 7.63 (dd, J=8.64, 5.66 Hz, 2 H). LCMS (*Método l*. ES^+, TR = 0.53 min) 525.2/527.2 (M+H)

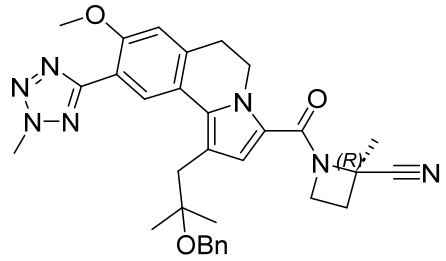
INTERMEDIO 240: (R)-1-(1-(2-(benciloxi)-2-metilpropil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carboxamida



A una solución de *Intermedio 52* (500 mg, 1.03 mmol) e *Intermedio 124* (185.34 mg, 1.23 mmol, HCl) en DMF (5 ml) se le añadió HATU (428.93 mg, 1.13 mmol) y DIEA (530.17 mg, 4.10 mmol, 714.52 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (30 ml) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. *El compuesto del título* (500 mg, 83.53 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.21 (br d, J = 3.7 Hz, 7H), 6.59 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.14 - 3.99 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 4H), 2.69 (d, J = 0.7

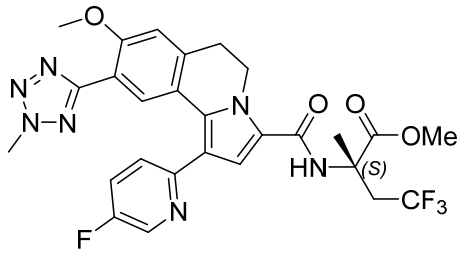
Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.65 (br s, 3H), 1.28 (s, 6H) LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.50 min) 584.3/585.4 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 241: 9-bromo-8-metoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 240* (480 mg, 822.37 µmol, 1 eq) en THF (2.5 ml) se le añadió reactivo de Burgess (391.95 mg, 1.64 mmol, 2 eq) en DCM (2.5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de H_2O y se extrajo con DCM (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 9/1 a 0/1). *El compuesto del título* (400 mg, 85.99 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.45 (s, 1H), 7.21 (s, 5H), 6.60 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 4H), 4.41 (s, 3H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.71 - 2.62 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.27 (s, 6H) LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.56 min) 458.3/459.2 (M+H) $^+$

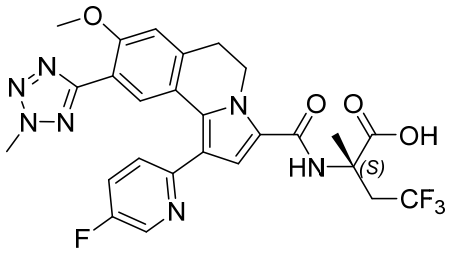
INTERMEDIO 242: (S)-4,4,4-trifluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoato de metilo



A una solución de ácido 1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolina-3-carboxílico (1 g, 2.38 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (1.36 g, 3.57 mmol), DIEA (1.23 g, 9.51 mmol, 1.66 ml) e *Intermedio 115* (790.70 mg, 3.57 mmol, HCl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía

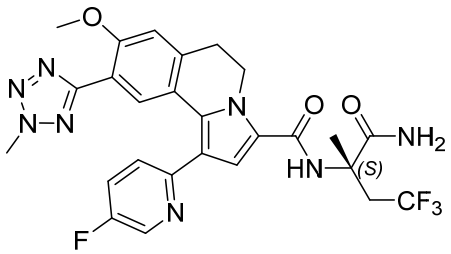
en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para proporcionar *compuesto del título* (900 mg, 64.40 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.05 (s, 1 H), 2.81 (s, 2 H), 2.94 - 3.06 (m, 1 H), 3.13 (br t, J = 6.38 Hz, 2 H), 3.33 - 3.46 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 4.37 (s, 3 H), 4.58 - 4.70 (m, 2 H), 6.87 - 6.99 (m, 3 H), 7.45 (td, J = 8.38, 2.88 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 8.69, 4.32 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 2.88 Hz, 1 H) LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.48 min) 588.4/589.3 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 243: Ácido (S)-4,4,4-trifluoro-2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamido)-2-metilbutanoico



A una solución de *Intermedio 242* (800 mg, 1.36 mmol) en THF (8 ml) se le añadió TMSOK (349.36 mg, 2.72 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de H2O y se ajustó a pH = 5 con HCl 1 M. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (750 mg, 96.04 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.56 (s, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 1 H), 3.11 (br t, J = 6.23 Hz, 2 H), 3.26 (br dd, J = 15.28, 12.59 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 4.36 (s, 3 H), 4.47 - 4.63 (m, 2 H), 7.19 - 7.32 (m, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.80, 4.40 Hz, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.53 (d, J = 2.93 Hz, 1 H). LCMS (*Método l*. ES+, TR = 0.43 min) 574.3/575.3 (M+H) +

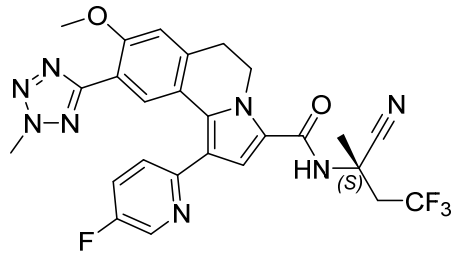
INTERMEDIO 244: (S)-N-(1-amino-4,4,4-trifluoro-2-metil-1-oxobutan-2-il)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 243* (730.0 mg, 636.45 µmol) en THF (8 ml) se le añadió CDI (154.80 mg, 954.67 µmol) a 20 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió $NH_3.H_2O$ (267.66 mg, 1.91 mmol, pureza del 25 %) a 20 °C durante 2 h. El residuo se vertió en agua

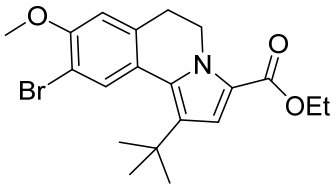
(20 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 82.33 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.73 (s, 3 H), 3.02 - 3.19 (m, 3 H), 3.31 (br dd, J = 16.01, 11.51 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 4.37 (s, 3 H), 4.57 (ddd, J = 13.35, 8.29, 5.00 Hz, 1 H), 4.53 - 4.63 (m, 1 H), 4.68 - 4.79 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.97 (d, J = 8.50 Hz, 2 H), 7.13 (s, 1 H), 7.39 (td, J = 8.38, 2.88 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 8.69, 4.32 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 2.75 Hz, 1 H) LCMS (*Método l*. ES+, TR = 0.42 min) 573.3/574.3 (M+H) +

INTERMEDIO 245: (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



A una solución de *Intermedio 244* (600 mg, 524.01 µmol) en THF (6 ml) se le añadió reactivo de Burgess (249.75 mg, 1.05 mmol) y DCM (6 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de H_2O y se extrajo con 15 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 0/1) para proporcionar *el compuesto del título* (500 mg, 86.04 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.92 (s, 3 H), 2.05 (s, 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 4.38 (s, 3 H), 4.62 - 4.74 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 6.98 (d, J = 3.38 Hz, 2 H), 7.40 - 7.50 (m, 1 H), 7.58 (dd, J = 8.76, 4.38 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.49 (d, J = 2.88 Hz, 1 H) LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.47 min) 555.3/556.4 (M+H) $^+$

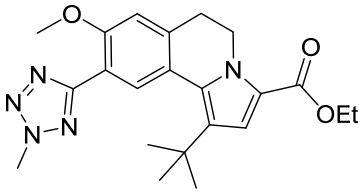
INTERMEDIO 246: 9-bromo-1-(terc-butil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



A una solución de *Intermedio 39* (3.3 g, 8.54 mmol) en Ac_2O (50 ml) se le añadió 3,3-dimetilbut-1-ino (1.40 g, 17.09 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. La

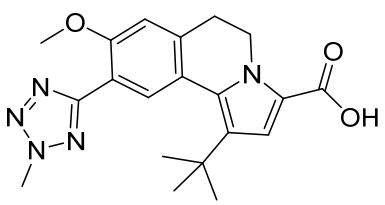
mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar Ac_2O. El residuo se diluyó con 100 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 10/1 a 0/1). *El compuesto del título* (8 g, 76.81 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.28 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.37 (s, 9 H), 2.90 (br t, J=6.25 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.22 (q, J=7.09 Hz, 2 H), 4.43 (t, J=6.25 Hz, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H). LCMS (*Método h*. ES$^+$, TR = 2.90 min) 406.1/408.2 (M+H) $^+$

INTERMEDIO 247: 1-(terc-butil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



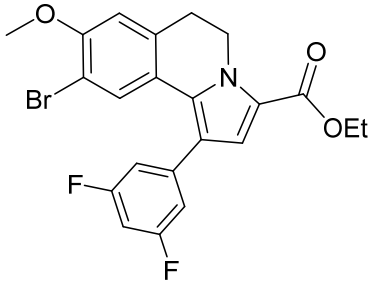
A una solución de *Intermedio 246* (1 g, 2.46 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió *Intermedio 26* (1.84 g, 4.92 mmol) y XPHOS-Pd-G_2 (387.29 mg, 492.23 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró. El residuo se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/EtOAc = 10/0 a 0/1). El producto en bruto se trituró con MTBE a 20 °C durante 30 min. *El compuesto del título* (800 mg, 79.38 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.29 (t, J=7.07 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 3.00 (br t, J=6.07 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.23 (q, J=7.13 Hz, 2 H), 4.42 (s, 3 H), 4.48 (br t, J=6.19 Hz, 2 H), 6.90 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 8.35 - 8.45 (m, 1 H). LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.60 min) 410.2/411.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 248: Ácido 1-(terc-butil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



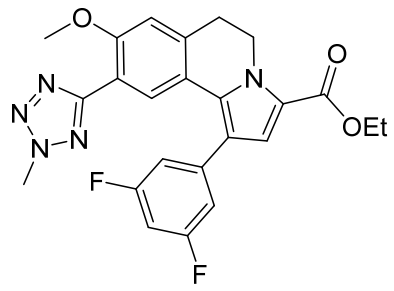
A una solución de *Intermedio 247* (340 mg, 830.32 µmol) en EtOH (0.5 ml) y THF (0.5 ml) se le añadió KOH (139.76 mg, 2.49 mmol) en H_2O (0.5 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a baja presión. El residuo se diluyó con 10 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. *El compuesto del título* (300 mg, 94.72 %) se obtuvo en forma de un sólido de color azul. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 1.40 (s, 9 H), 2.99 (br t, J=5.94 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.42 (s, 2 H), 4.47 - 4.52 (m, 2 H), 6.88 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 12.23 (br s, 1 H). LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.46 min) 382.1/383.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 249: 9-bromo-1-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



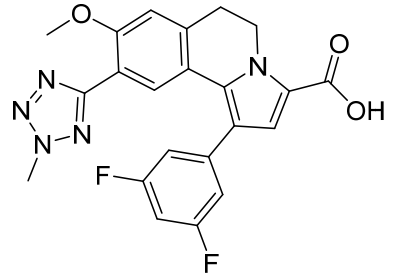
A una solución de *Intermedio 39* (6 g, 15.54 mmol) en Ac_2O (50 ml) se le añadió 1-etinil-3,5-difluorobenceno (3.22 g, 23.30 mmol, 1.5 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. La mezcla de reacción combinada se vertió en agua helada (100 ml) y se añadió Na_2CO_3 a pH = 8-9. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con MTBE a 20 ^{o}C durante 10 min. *El compuesto del título* (5.2 g, 72.40 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 3H), 6.74 - 6.66 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.91 - 3.78 (m, 3H), 2.97 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 3H). LCMS (*Método g*. ES$^+$, TR = 0.70 min) 462.2/464.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 250: 1-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxilato de etilo



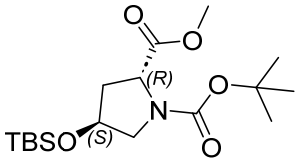
A una solución de *Intermedio 249* (2 g, 4.33 mmol) e *Intermedio 26* (3.23 g, 8.65 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (680.80 mg, 865.27 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h en atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se diluyó en H_2O (50 ml) y se añadió KF (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (50 ml × 4), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con MTBE a 20 ºC durante 5 min para proporcionar *el compuesto del título* (1.3 g, 64.56 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 (s, 1H), 6.98 - 6.84 (m, 4H), 6.72 - 6.58 (m, 1H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.30 - 4.21 (m, 5H), 3.93 - 3.88 (m, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 1.34 - 1.27 (m, 5H), 0.90 - 0.81 (m, 3H). LCMS (*Método l*. ES$^+$, TR = 0.61 min) 466.2/467.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 251: Ácido 1-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico



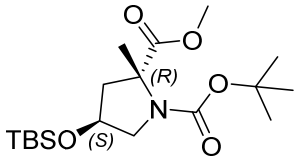
A una solución de *Intermedio 250* (1.2 g, 2.58 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) se le añadió TMSOK (992.23 mg, 7.73 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 ml) y se añadió HCl 1 M hasta pH = 5-6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se trituró con PE a 20 ºC durante 5 min para proporcionar *el compuesto del título* (800 mg, 70.94 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.88 - 7.72 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.07 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.17 (br t, J = 6.3 Hz, 2H). LCMS (*Método a*. ES$^+$, TR = 1.63 min) 438.2/439.2 (M+H) $^+$.

INTERMEDIO 252: (2R,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) y 2-metilo



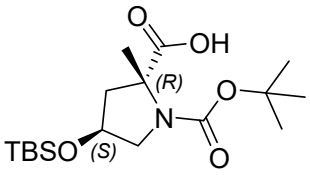
En atmósfera de argón, se añadió en porciones imidazol (42.47 g, 623.8 mmol) a una solución de (2R,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de O1-terc-butilo y O2-metilo (90 g, 366.94 mmol) y terc-butil-cloro-dimetil-silano (82.96 g, 550.41 mmol, 67.72 ml) en DCM (540 ml) a 0 °C. Después, la reacción se agitó a 15 °C durante 16 h. El residuo se vertió en agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (500 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 100/1 a 25/1). *El compuesto del título* (112 g, rendimiento del 84.90 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 (br s, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 1H), 3.25 (br t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 9H), 0.86 - 0.79 (m, 10H), 0.06 (d, J = 2.1 Hz, 6H)

INTERMEDIO 253: (2R,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) y 2-metilo



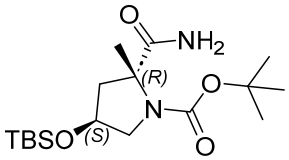
Se realizaron tres lotes en paralelo. Se disolvió *Intermedio 252* (30 g, 83.44 mmol) en THF seco (300 ml). La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 208.60 ml). La reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min. Después se añadió gota a gota MeI (47.37 g, 333.77 mmol, 20.78 ml). La mezcla se agitó de -78°C a 15 °C durante 12 h. El residuo se vertió en agua (1000 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (1000 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 50/1 a 20/1). *El compuesto del título* (33 g, rendimiento del 70.58 %) era un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.43 (qd, *J* = 2.3, 4.7 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 9H), 0.88-0.76 (m, 9H), 0.09-0.02 (m, 6H)

INTERMEDIO 254: Ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico



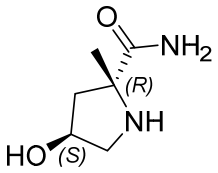
A una solución de *Intermedio 253* (17.5 g, 46.85 mmol) en THF (170 ml) se le añadió TMSOK (12.02 g, 93.69 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. A la reacción se le añadió H_2O (500 ml) y a la mezcla se le añadió solución de HCl 1 N para hacer el pH = 6 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto. *El compuesto del título* (33 g, rendimiento del 97.96 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.41 (br s, 1H), 3.54 (br dd, *J*=4.5, 11.3 Hz, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.40-1.31 (m, 9H), 0.89-0.81 (m, 9H), 0.06 (s, 6H)

INTERMEDIO 255: (2R,4S)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-carbamoil-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



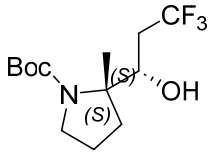
A una solución de *Intermedio 254* (15 g, 41.72 mmol) en THF (150 ml) se le añadió CDI (10.15 g, 62.58 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0.5 horas. A la mezcla se le añadió $NH_3 \cdot H_2O$ (26.11 g, 208.60 mmol, 28.70 ml, pureza del 28 %) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (500 ml) y a la reacción se le añadió solución de HCl 1 N para ajustar a pH = 7, la reacción se extrajo con MTBE (200 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se lavó con solución de $NaHCO_3$ (300 ml) y la mezcla se filtró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se disolvió con MTBE (500 ml) y las capas orgánicas se lavaron con H_2O y salmuera (100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y la mezcla se filtró. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto. *El compuesto del título* (25 g, rendimiento del 83.56 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 - 7.00 (m, 1H), 6.98-6.81 (m, 1H), 4.37 (br d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 3.68 (br dd, *J* = 4.9, 11.1 Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.20 (br dd, *J*= 5.5, 12.9 Hz, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.39-1.32 (m, 9H), 0.89-0.82 (m, 9H), 0.08-0.03 (m, 6H)

INTERMEDIO 256: (2R,4S)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carboxamida



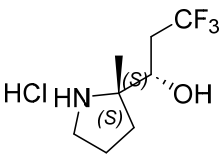
A una solución de *Intermedio 255* (2 g, 5.58 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió HCl/MeOH (40 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. *El compuesto del título* (1 g, rendimiento del 99.25 %, HCl) en forma de un aceite de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97-9.79 (m, 1H), 8.86-8.70 (m, 1H), 8.15-8.03 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)

INTERMEDIO 257: (S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



A una solución de *Intermedio 103* (20 g, 67.73 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió borohidruro de tetrabutilamonio (34.85 g, 135.46 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. Las dos reacciones se combinaron para la elaboración. La mezcla se diluyó con H_2O (300 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, Éter de petróleo/Acetato de etilo = 20/1 a 1/1) para proporcionar *el compuesto del título* (10.5 g, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.37-6.10 (m, 1H), 4.15 (br d, *J*= 7.5 Hz, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.32-2.11 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.50-1.35 (m, 12H)

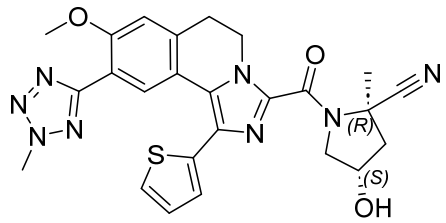
INTERMEDIO 258: (S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



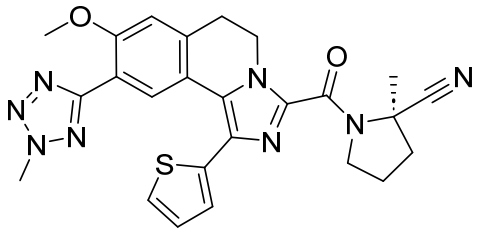
A una solución de *Intermedio 257* (200 mg, 672.69 µmol) en MeOH (0.5 ml) se le añadió HCl/MeOH (4 M, 5.00 ml, 29.73 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. *El compuesto del título* (150 mg, 641.96 µmol, rendimiento del 95.43 %, HCl) se obtuvo en forma de un sólido de color

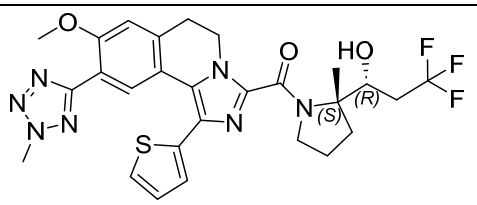
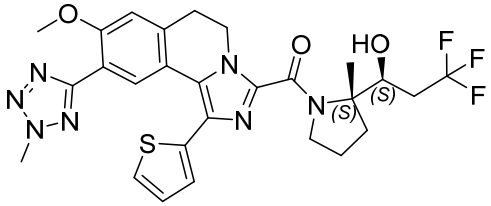
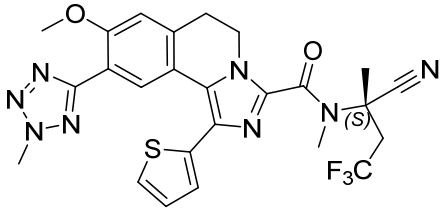
blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d) δ = 3.98-4.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.37-3.37(m, 2H), 2.39-2.44(m, 2H), 2.10-2.14(m, 2H), 1.89-1.93((m, 2H), 1.35(s, 3H).

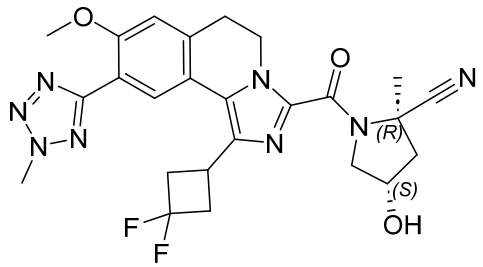
EJEMPLO 1 (*MÉTODO A*): (2R,4S)-4-hidroxi-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



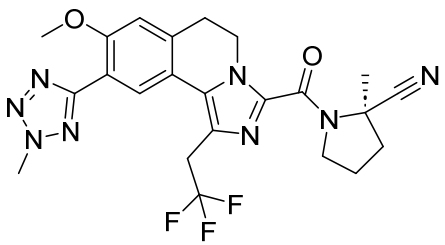
A una solución de *Intermedio 28* (80 mg, 155.82 µmol) en DMF (0.8 ml) se le añadió *Intermedio 2* (116.28 mg, 311.64 µmol) y XPHOS-Pd-G$_2$ (12.26 mg, 15.58 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió al agua helada y se extrajo con EtOAc (2 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con 3 ml de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*). El *EJEMPLO 1* (41.38 mg, rendimiento del 51.41 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 5.13, 1.00 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 3.56, 0.94 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 5.13, 3.63 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 3.38 Hz, 1H), 4.55 (br t, *J* = 6.38 Hz, 2H), 4.33-4.43 (m, 4H), 4.17 - 4.28 (m, 1H), 4.08 (dd, *J*= 11.69, 3.06 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.19 (br t, *J*=6.38 Hz, 2H), 2.62 (dd, *J*= 13.13, 5.13 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J*= 13.07, 3.94 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H) LCMS (*Método r*. ES$^+$, TR = 2.655 min) 517.0/518.0 (M+H) $^+$

N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
2	Int. 17	 (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método s*. ES+, TR = 2.976 min) 501.0 (M+H) $^+$

3	Int. 29	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método f*. ES$^+$, TR = 3.001 min) 588.2/589.2 (M+H)$^+$
4	Int. 30	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método f*. ES$^+$, TR = 3.110 min) 588.2/589.2 (M+H)$^+$
5	Int. 35	 (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carboxamida	LCMS (*Método f*. ES$^+$, TR = 3.055 min) 557.0/558.0 (M+H)$^+$

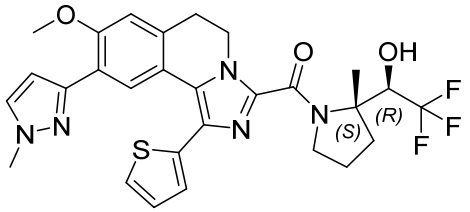
6	Int. 175	 (2R,4S)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método f.* ES^+, TR = 2.710 min) 525.2/526.2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 7 (*MÉTODO B*): (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo

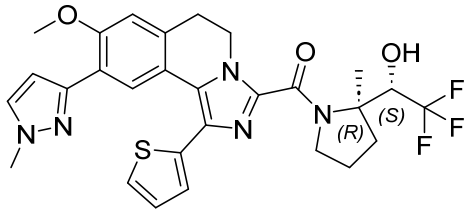
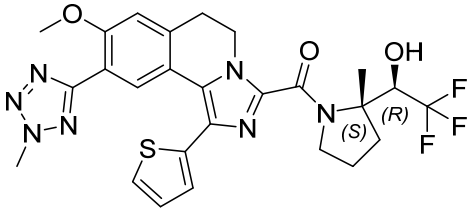


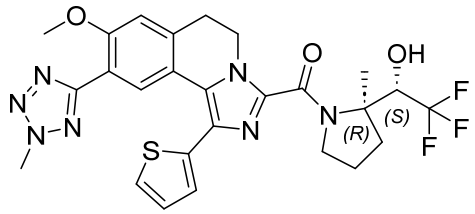
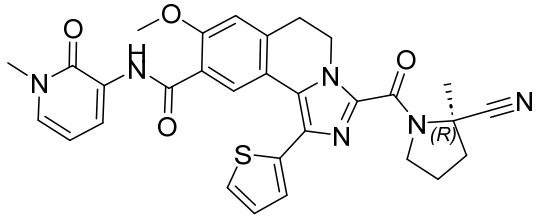
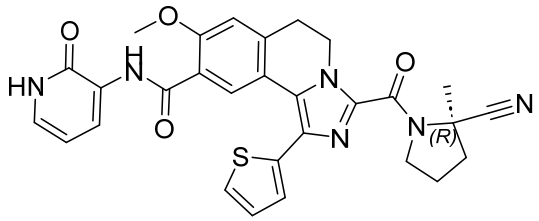
A una solución de *Intermedio 150* (55 mg, 110.60 µmol), *Intermedio 26* (82.53 mg, 221.19 µmol) en DMF (1 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (8.70 mg, 11.06 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 60 min. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 16*). El *EJEMPLO 7* (13.12 mg, rendimiento del 23.7 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 - 8.14 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 4.53 (br t, J=6.6 Hz, 2 H) 4.43 (s, 3H) 3.99 - 4.09 (m, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.83 (q, J=11.0 Hz, 2 H) 3.14 (br t, J=6.4 Hz, 2 H) 2.43 - 2.47 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 1 H) 2.07 - 2.08 (m, 1 H) 2.07 - 2.08 (m, 1 H) 1.87 - 2.06 (m, 2 H) 1.76 (s, 3 H) LCMS (*Método r.* ES^+, TR = 2.855 min) 501.1/502.1(M+H) $^+$

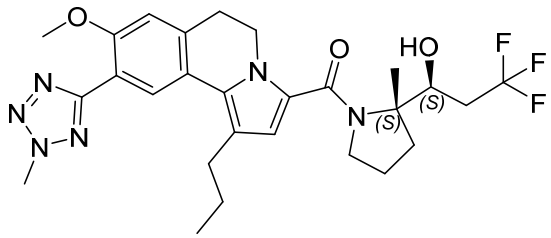
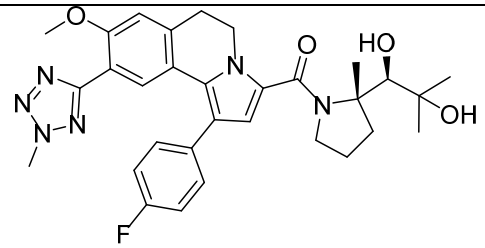
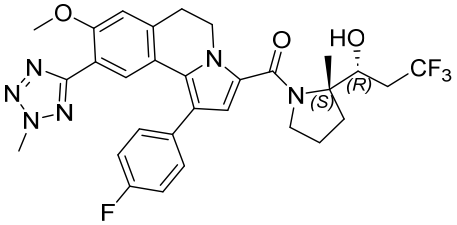
EJEMPLO 8 (*MÉTODO C*): (8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona

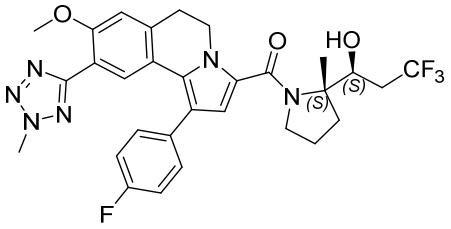
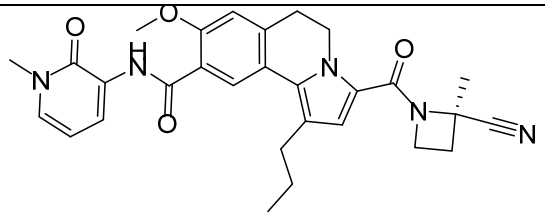
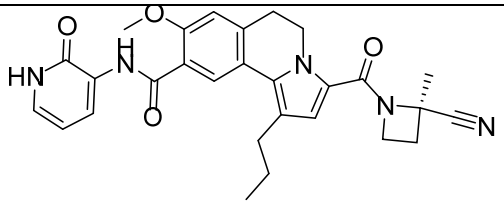


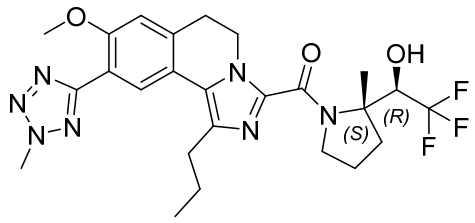
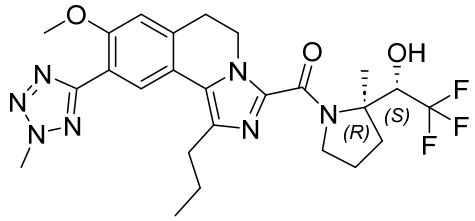
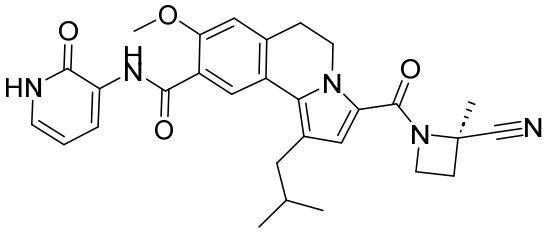
A una solución de *Intermedio 9* (90 mg, 221.43 µmol) y (1R)-2,2,2-trifluoro-1-[(2S)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (53.50 mg, 243.57 µmol, HCl) en DMF (0.5 ml) se le añadió HATU (92.61 mg, 243.57 µmol) y DIEA (85.85 mg, 664.28 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*) para proporcionar el *EJEMPLO 8* (46.37 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.44 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.39-2.36 (m, 1H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.74-1.69 (m, 1H), 1.61 (s, 3H). LCMS (*Método s.* ES+, TR = 3.22 min) 572.3 $(M+H)^+$

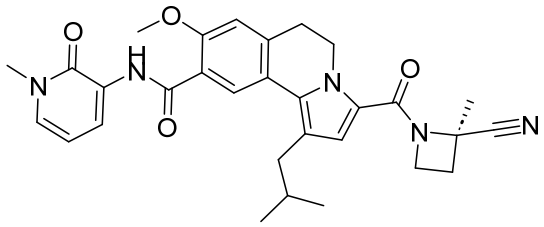
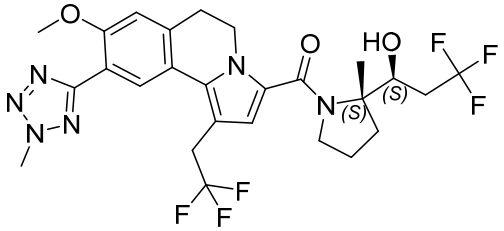
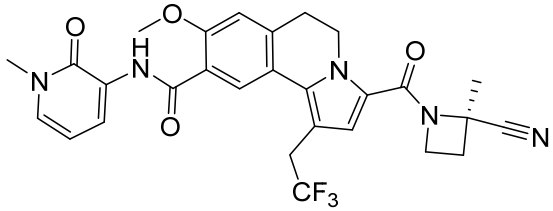
N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
9	Int. 9	 (8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método s.* ES^+, TR =3.224 min) 572.2 $(M+H)^+$
10	Int. 14	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método s.* ES+, TR = 3.07 min) 574.3 $(M+H)^+$

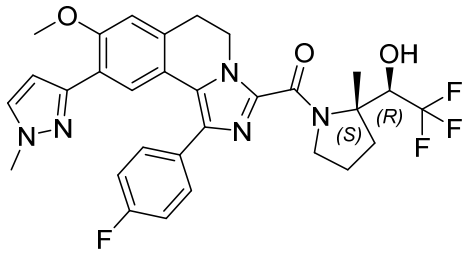
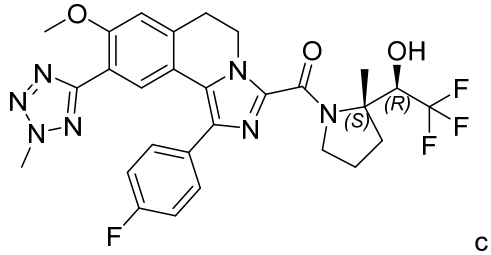
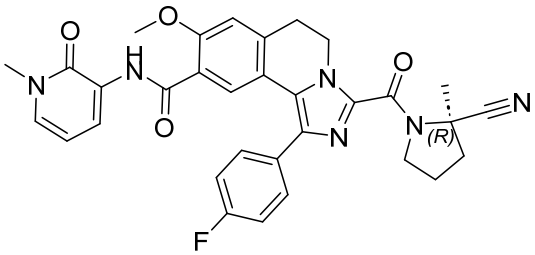
11	Int. 14	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método s.* ES+, TR =3.098 min) 574.3 $(M+H)^+$
12	Int. 24	 (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método s.* ES+, TR = 2.984 min) 569.0 $(M+H)^+$
13	Int. 24	 (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método s.* ES+, TR =2.864 min) 555.0 $(M+H)^+$

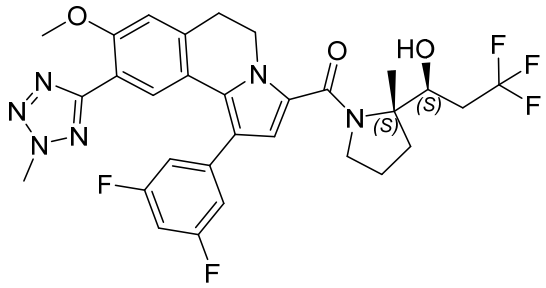
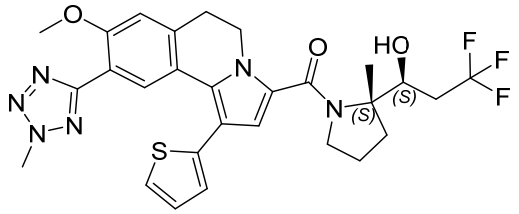
14	Int. 110B	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método f.* ES+, TR = 3.313 min) 547.2 (M+H)+.
15	Int. 109B	 ((S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-2-metilpropil)-2-metilpirrolidin-1-il)(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)metanona	LCMS (*Método r.* ES+, TR = 2.975 min) 575.1 (M+H)+
16	Int. 109B	 (1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método f.* ES+ TR = 3.209 min) 599.2 (M+H)+.

17	Int. 109B	 (1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método b.* ES+ TR = 2.965 min) 599.2 (M+H)+.
18	Int. 128	 (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método h.* ES^+, TR = 2.084 min) 514.2 $(M+H)^+$.
19	Int.128	 (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método r.* ES^+, TR = 2.913 min) 500.1 $(M+H)^+$

20	Int. 140	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método r.* ES^+, TR = 2.980 min) 534.1/535.1 $(M+H)^+$
21	Int. 140	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il) ((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il) metanona	LCMS (*Método k.* ES^+, TR = 2.495 min) 534.4 $(M+H)^+$
22	Int. 181	 (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-isobutil-8-metoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método r.* TR = 3.02 min) 514.2/515.2 $(M+H)^+$.

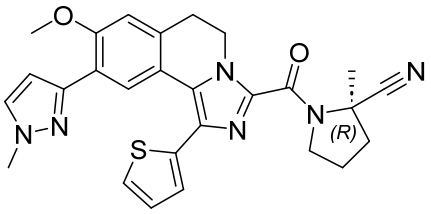
23	Int. 181	 (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-isobutil-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método q.* TR= 2.82 min) 528.3/529.3 $(M+H)^+$.
24	Int. 187	 (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método f*, TR = 3.06 min) 587.3/588.3 $(M+H)^+$.
25	Int. 211	 (R)-3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método r.* ES^+, TR = 2.60 min) 554.2 $(M+H)^+$

26	Int. 217	 (1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método s.* ES+, TR = 3.292 min) 584.3/585.3 (M+H) +
27	Int. 223	 c (1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método s.* ES^+, TR =3.107 min) 586.2/587.2 $(M+H)^+$
28	Int. 236	 (R)-3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-carboxamida	LCMS (*Método s.* ES+, TR = 3.051 min) 581.1/582.1 (M+H) +

29	Int. 251	 (1-(3,5-difluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*Método f.* ES^+, TR = 3.25 min) 617.2/618.2 $(M+H)^+$
30	***	 {(S)-2-[(S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil]-2-metil-1-pirrolidinil}{11-metoxi-12-(2-metil-2H-tetraazol-5-il)-3-(2-tienil)-6-azatriciclo[7.4.0.0²,⁶]trideca-1(13),2,4,9,11-pentaen-5-il}metanona	LCMS (*método M9.* ES^+, TR = 3.87 min) 587.3 $(M+H)^+$

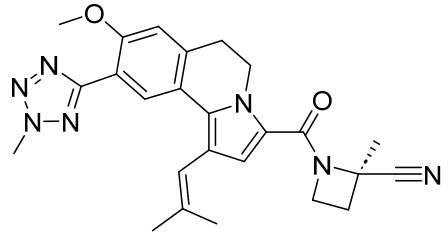
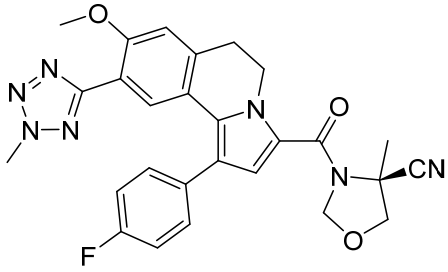
*** = ácido 8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxílico, preparado de acuerdo con un método análogo al del método 19 (etapas 1 a 3) usando 9-bromo-8-metoxi-1-(2-tienil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-*a*]isoquinolin-3-carboxilato de etilo (como se describe en el presente documento) como material de partida.

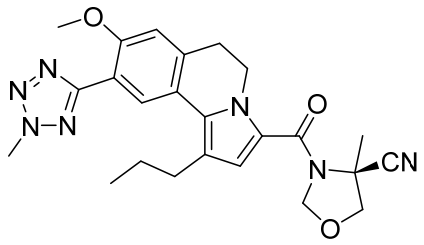
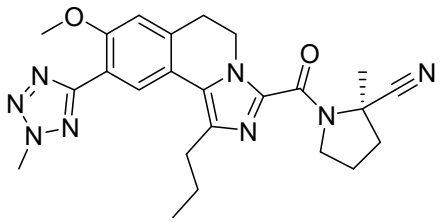
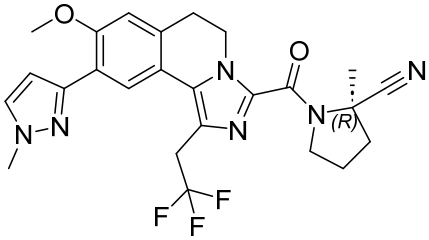
EJEMPLO 31 (*MÉTODO D*): (R)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo

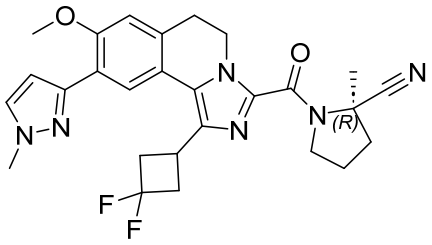
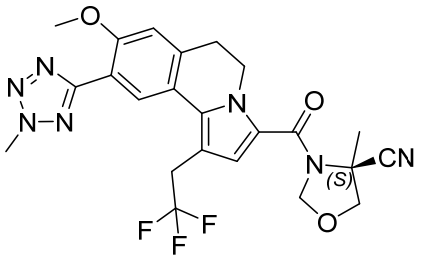
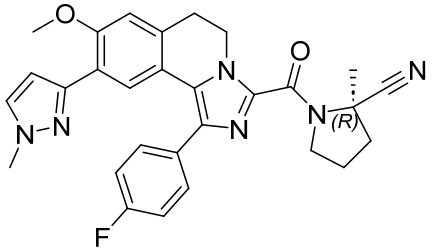


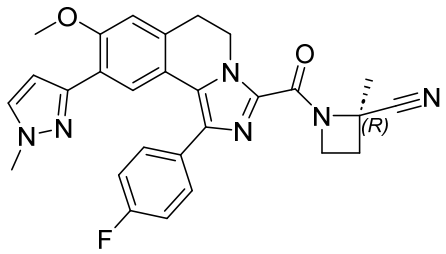
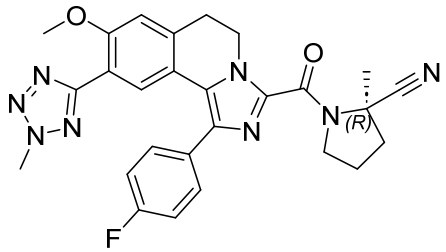
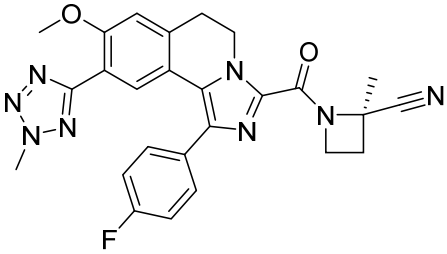
A una solución de *Intermedio 11* (550 mg, 1.06 mmol) en THF (5 ml) se le añadió metoxicarbonil-(trietilamonio)sulfonil-azanida (634.26 mg, 2.66 mmol) en DCM (5 ml) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con H_2O (30 ml) y se extrajo con

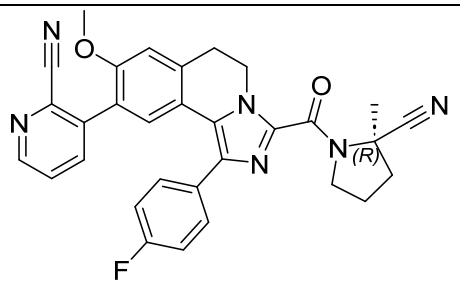
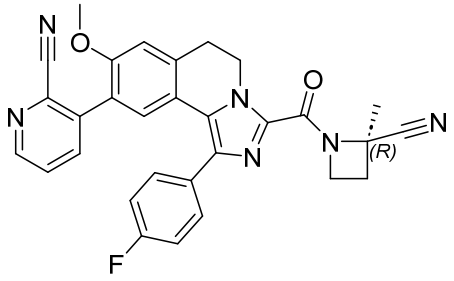
DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 0/1) para proporcionar el *EJEMPLO 31* (385 mg, rendimiento del 36 %) en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.48 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.78 (s, 3H). LCMS (*Método s*. ES+, TR = 3.08 min) 499.2 $(M+H)^+$

N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
32	Int. 58	 (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método f.* ES^+, TR=3.08 min) 458.2 $(M+H)^+$.
33	Int. 109	 (S)-3-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidin-4-carbonitrilo	LCMS (*Método r.* ES^+, TR = 3.038 min) 514.0 $(M+H)^+$.

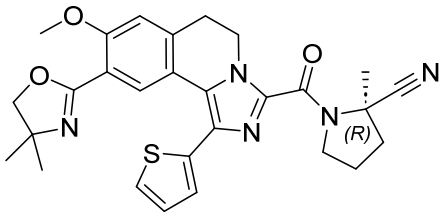
34	Int. 110	 (S)-3-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidin-4-carbonitrilo	LCMS (*Método s*. ES+, TR =2.991 min) 462.1 $(M+H)^+$
35	Int. 141	 (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-propil-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método r*. ES+, TR = 2.846 min) 461.1/462.1 $(M+H)^+$
36	Int. 156	 (R)-1-(8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método f*. ES+, TR = 2.996 min) 499.2/500.2 $(M+H)^+$

37	Int. 168	 (R)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método f.* ES+, TR = 3.221 min) 507.2/508.2 (M+H) +
38	Int. 192	 (S)-3-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-metiloxazolidin-4-carbonitrilo	LCMS (*Método r.* TR = 2.895 min) 501.2/502.0 (M+H) +.
39	Int. 218	 (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método s.* ES+, TR = 3.178 min) 511.2/512.2 (M+H) +

40	Int. 219	 (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método s.* ES^+, TR =3.208 min) 497.2/498.2 $(M+H)^+$
41	Int. 224	 (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método s.* ES^+, TR =2.995 min) 513.2/514.2 $(M+H)^+$
42	Int. 225	 (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método s.* ES^+, TR = 3.019 min) 499.2/500.2 $(M+H)^+$

43	Int. 229	 (R)-3-(3-(2-ciano-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo	LCMS (*Método f*, ES+, TR = 3.218 min) 533.2/534.2 $(M+H)^+$.
44	Int. 230	 (R)-3-(3-(2-ciano-2-metilazetidin-1-carbonil)-1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo	LCMS (*Método s,* ES+, TR = 3.209 min) 519.0/520.0 $(M+H)^+$.

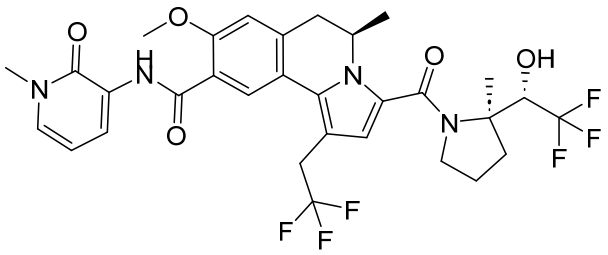
EJEMPLO 45 (*MÉTODO E*): (R)-1-(9-(4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol-2-il)-8-metoxi-1-(tiofen-2-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 17* (100 mg, 201.04 µmol) en dioxano (1 ml) se le añadió 4,4-dimetil-5H-oxazol (39.86 mg, 402.09 µmol) y DPPE (4.81 mg, 12.06 µmol), t-BuOLi (80.47 mg, 1.01 mmol, 90.62 µl), $Pd(OAc)_2$ (9.03 mg, 40.21 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*) para proporcionar el *EJEMPLO 45* (8.06 mg, rendimiento del 7.78 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.89 (s, 3 H), 2.06 - 2.18 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 3.17 (t, *J* = 6.50 Hz, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 4.30 (br s, 2 H), 4.66 - 4.87 (m, 2 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 (dd, *J* = 5.13, 3.63 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J* =

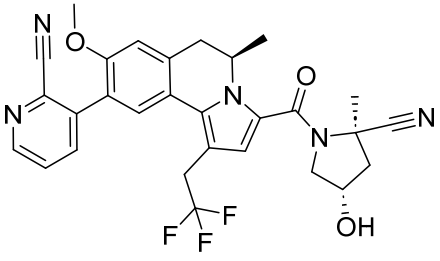
7.63 Hz, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.32 - 7.35 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 3 H), 8.51 - 8.60 (m, 1 H). LCMS (*Método s*. ES+, TR = 3.082 min) 516.1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 46 (*MÉTODO F*): (R)-8-metoxi-5-metil-3-((R)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-carbonil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-carboxamida



Una mezcla de *Intermedio 55B* (93 mg, 190.01 µmol), (1S)-2,2,2-trifluoro-1-[(2R)-2-metilpirrolidin-2-il]etanol (70.95 mg, 323.02 µmol, HCl) y CDI (33.89 mg, 209.01 µmol) en NMP (1 ml) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h en atmósfera de N_2. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*) para proporcionar el *EJEMPLO 46.* (19.42 mg, rendimiento del 15.61 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.96 (s, 1H), 8.46 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (br d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.30 (br t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.10 - 4.96 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.84 - 3.60 (m, 3H), 3.56 (s, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.98 (br d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 1.86 - 1.84 (m, 1H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.08 (br d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS (*Método q.* ES^+, TR = 2.773 min) 655.3/656.3 $(M+H)^+$.

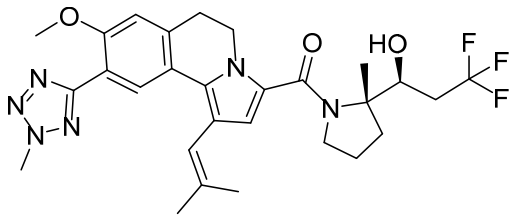
EJEMPLO 47 (*MÉTODO G*): 3-((R)-3-((2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carbonil)-8-metoxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-9-il)picolinonitrilo



A una solución de *Intermedio 37* (100 mg, 174.40 µmol) y 3-bromopiridin-2-carbonitrilo (38.30 mg, 209.27 µmol) en dioxano (1 ml) H_2O (0.2 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (227.29 mg, 697.58 µmol) y se desgasificó y purgó con N_2 3 veces. Y después se añadió a la mezcla XPHOS-Pd-G_2 (13.72 mg, 17.44 µmol) y se agitó a 80 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con 10 ml de H_2O y después se extrajo con 30 ml de EtOAc (10 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se

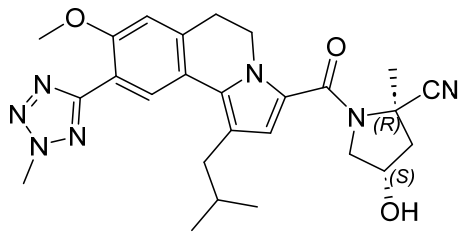
lavaron con 30 ml de salmuera (10 ml × 3), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*) para proporcionar el *EJEMPLO 47* (45 mg, rendimiento del 46.95 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.81 - 8.70 (m, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.71 - 6.66 (m, 1H), 5.45 - 5.39 (m, 1H), 5.26 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 5H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 14H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 3H), 1.21 - 1.14 (m, 3H). LCMS (*Método h.* ES$^+$, TR = 1.930 min) 550.2/551.2 (M+H) $^+$

EJEMPLO 48 (*MÉTODO H*): (8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona



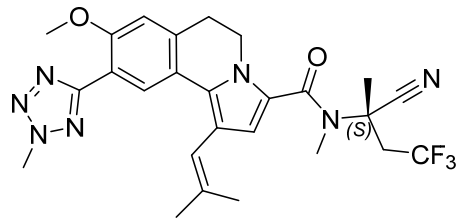
A una solución de *Intermedio 57* (48 mg, 126.51 µmol) e *Intermedio 258* (35.47 mg, 151.81 µmol, HCl) en DMF (1 ml) se le añadió HATU (62.53 mg, 164.47 µmol) y DIEA (65.40 mg, 506.05 µmol, 88.14 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) a 0 °C y después se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*). El *EJEMPLO 48* (24.09 mg, rendimiento del 34.09 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.12 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.71 (m, 1H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.09 (td, *J* = 6.5, 13.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.68 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.40 - 2.15 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.83 - 1.67 (m, 5H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.54 (s, 3H). LCMS (*Método s.* ES$^+$, TR = 3.238 min) 559.2/560.2 (M+H) $^+$

EJEMPLO 49 (*MÉTODO I*): (2R,4S)-4-hidroxi-1-(1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



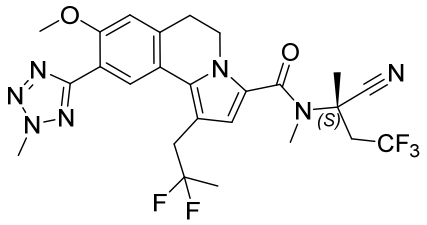
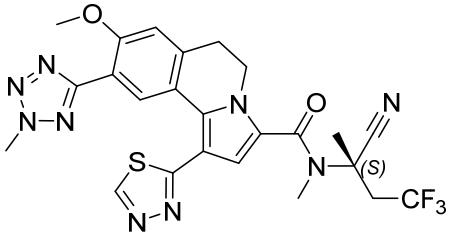
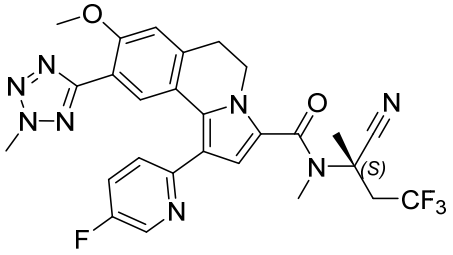
A una solución de *Intermedio 184* (70 mg, 137.91 µmol) en piridina (1 ml) se le añadió TFAA (231.72 mg, 1.10 mmol, 153.36 µl) a 20 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 ml), se ajustó a pH = 3-4 con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (3 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*). *EJEMPLO 49* (23.11 mg, rendimiento del 34.23 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.12 - 8.16 (m, 1 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 6.53 - 6.57 (m, 1 H), 5.38 - 5.45 (m,1 H), 4.41 - 4.44 (m, 3 H), 4.28 - 4.40 (m, 3 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 3.87 - 3.93 (m, 3 H), 3.60 - 3.67 (m, 1 H), 3.03 -3.11 (m, 2 H), 2.54 - 2.64 (m, 3 H), 2.09 - 2.17 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 4 H), 0.95 - 1.00 (m, 6 H). LCMS (*Método r*). ES$^+$, TR = 2.833 min) 490.1/491.1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 50 (*MÉTODO J*): (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida



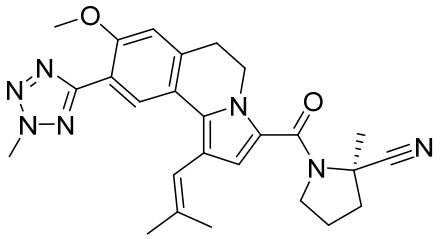
Equipo: un matraz de fondo redondo de tres bocas de 25 ml, un embudo de adición y un termómetro, un globo de Ar, etc. Se cargó DMF (1 ml) en el matraz de fondo redondo de tres bocas y después se añadió *Intermedio 48* de partida (100 mg, 194.74 µmol) a la mezcla a 20 °C en atmósfera de Ar. A una temperatura interna de 0 °C, se le añadió en porciones NaH (11.68 mg, 292.11 µmol, pureza del 60 %) a la mezcla de reacción durante 15 min. Después se añadió CH_3I (55.28 mg, 389.47 µmol, 24.25 µl) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h en atmósfera de Ar. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (2 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (3 ml x 2) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Cuando se consumió el material de partida, la reacción se inactivó con agua (5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (2 ml x 3). La capa orgánica se lavó con agua (3 ml x 2) y

salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*). *El EJEMPLO 50* (40.92 mg, rendimiento del 39.83 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.42 (s, 3H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 4H), 3.10 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LCMS (*Método r*). ES$^+$, TR = 3.267 min) 528.1/529.1 $(M+H)^+$.

N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
51	Int. 87	 (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(2,2-difluoropropil)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida	LCMS (*Método s,* ES+ TR=3.11 min) 552.0/553.0 $(M+H)^+$.
52	Int. 93	 (S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida	LCMS (*Método g*. ES+, TR = 2.80 min) 558.1/559.1 (M+H) +
53	Int. 244		LCMS (*método h.* ES$^+$, TR = 2.07 min) 569.3/570.3 $(M+H)^+$

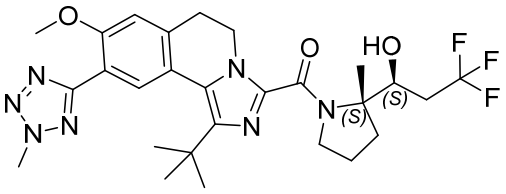
		(S)-N-(2-ciano-4,4,4-trifluorobutan-2-il)-1-(5-fluoropiridin-2-il)-8-metoxi-N-metil-9-(2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carboxamida	

EJEMPLO 54 (*MÉTODO K*): ((R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilprop-1-en-1-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo



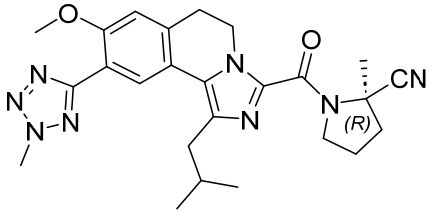
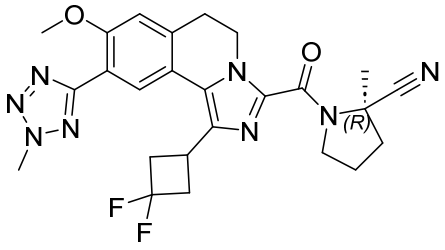
A una solución de *Intermedio 54* (40 mg, 78.80 µmol) en THF (0.2 ml) se le añadió reactivo de Burgess (18.78 mg, 78.80 µmol) en DCM (0.2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de salmuera (5 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*). El *EJEMPLO 54* (2 mg, 4.09 µmol, rendimiento del 5.18 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 - 8.34 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.56 - 6.51 (m, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 6H) LCMS (*Método f*. ES$^+$, TR = 2.663 min) 490.2/491.2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 55 (*MÉTODO L*): (1-(terc-butil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona

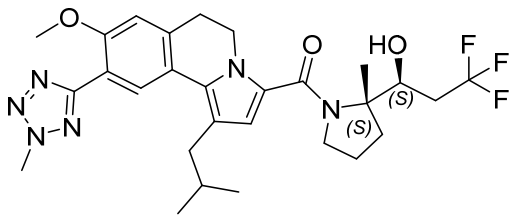


A una solución de *Intermedio 63* (100.00 mg, 179.07 µmol) e *Intermedio 26* (133.63 mg, 358.15 µmol, 2 eq) en DMF (1 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (14.09 mg, 17.91 µmol) a 20 °C en atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a 110 °C durante 5 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) a 20 °C y después se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas

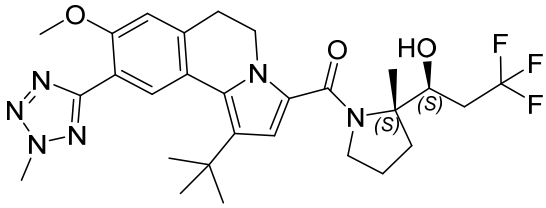
combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*). *El compuesto del título* (46.93 mg, 47 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.30 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.46 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.81 (br dd, *J* = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.95 - 3.79 (m, 4H), 3.02 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.40 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (td, *J* = 8.5, 12.9 Hz, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.42 (s, 9H) LCMS (*Método s.* ES$^+$, TR = 3.18 min) 562.3/563.3 (M+H) $^+$

N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
56	Int. 69	 (R)-1-(1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método g.* ES$^+$, TR = 3.00 min) 475.2/476.2 (M+H) $^+$.
57	Int. 164	 (R)-1-(1-(3,3-difluorociclobutil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método r.* ES$^+$, TR = 3.048 min) 509.1/510.1 (M+H) $^+$

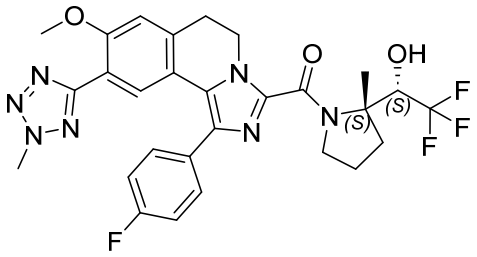
EJEMPLO 58 (*MÉTODO N*): (1-isobutil-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona



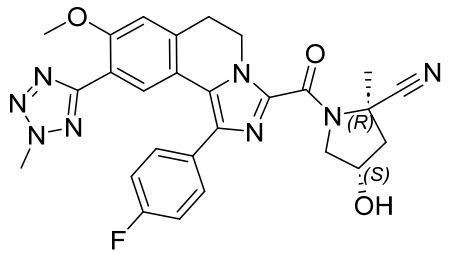
A una solución de *Intermedio 183* (100 mg, 262.17 µmol) en DMF (1 ml) se le añadió *Intermedio 258* (73.51 mg, 314.61 µmol, sal de HCl), HATU (119.62 mg, 314.61 µmol) y DIEA (203.30 mg, 1.57 mmol, 273.99 µl). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla no se trató. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*) para proporcionar el *EJEMPLO 58* (45.38 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.47 (d, J=6.48 Hz, 1 H), 4.76 (br dd, J=8.99, 7.15 Hz, 1 H), 4.42 (s, 3 H), 4.24 - 4.35 (m, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.66 - 3.83 (m, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 2.54 (br d, J=6.97 Hz, 2 H), 2.26 - 2.40 (m, 1 H), 2.16 - 2.25 (m, 1 H), 2.06 (dt, J=12.62, 8.60 Hz, 1 H), 1.68 - 1.91 (m, 3 H), 1.55 - 1.65 (m, 1 H), 1.53 (s, 3 H), 0.96 (dd, J=6.48, 2.93 Hz, 6 H). LCMS (*Método f*. TR = 3.330 min) 560.3/561.3 $(M+H)^+$.

N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
59	Int. 248	 (1-(terc-butil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-3,3,3-trifluoro-1-hidroxipropil)pirrolidin-1-il)metanona	LCMS (*método r.* ES^+, TR = 3.25 min) 561.3/562.3 $(M+H)^+$

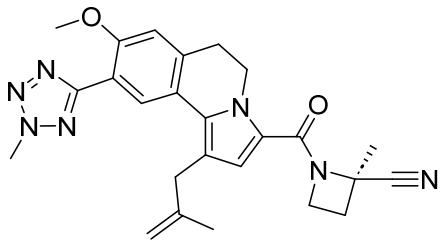
EJEMPLO 60 (*MÉTODO O*): (1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-il)((S)-2-metil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)metanona



A una solución de *Intermedio 237* (80 mg, 137.37 µmol) e *Intermedio 26* (102.51 mg, 274.73 µmol) en DMF (1 ml) se le añadió XPHOS-Pd-G_2 (21.62 mg, 27.47 µmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 130 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 15*) para proporcionar el *EJEMPLO 60* (32.2 mg, 40.03 %) en forma de un sólido de color blanco. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.96 (s, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.23 - 5.12 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 4H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (dt, J = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 2.41 (dt, J = 7.4, 11.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.54 (m, 4H). LCMS (*Método f*. ES+, TR = 3.195 min) 586.1 (M+H) +

N.º de Ejemplo	Precursor	Estructura/Nombre	LCMS
61	Int. 239	 (2R,4S)-1-(1-(4-fluorofenil)-8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-5,6-dihidroimidazo[5,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-4-hidroxi-2-metilpirrolidin-2-carbonitrilo	LCMS (*Método h* ES^+, TR =1.749 min) 529.2/530.2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 62 (*MÉTODO P*): (R)-1-(8-metoxi-9-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1-(2-metilalil)-5,6-dihidropirrolo[2,1-a]isoquinolin-3-carbonil)-2-metilazetidin-2-carbonitrilo



A una solución de *Intermedio 241* (50 mg, 88.39 µmol) en DCM (0.5 ml) se le añadió BCl_3 (1 M, 441.96 µl) a -70 °C. La mezcla se agitó a -70 °C durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió H_2O (2 ml) a 0 °C y después se extrajo con DCM (1 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron

y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (*Método 16*) para proporcionar el *compuesto del título* (7.02 mg, 17.36 %) en forma de un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.00 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (br t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.46 - 4.33 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.06 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 6.3, 8.8, 11.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.80 (d, J = 8.0 Hz, 6H). LCMS (*Método s.* ES^+, TR = 3.01 min) 458.1/459.1 $(M+H)^+$.

ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

ENSAYO DE AMPC DE HTRF EN ESTIRPES CELULARES HEK293 QUE EXPRESAN HFSHR/HTSHR/HLHCGR

Como se ha indicado anteriormente, los receptores de hormonas glicoproteicas, FSHR, TSHR y LHR/LHCGR activan predominantemente la clase $G_{\alpha s}$ de proteínas G intracelulares, dando como resultado la acumulación de AMPc. El ensayo de HTRF se basa en la competencia entre el AMPc nativo producido por las células y el AMPc marcado con el colorante d2 (aceptor de color rojo) para unirse a un anticuerpo marcado con criptato (donador de Europio). La señal de transferencia de energía específica es inversamente proporcional a la concentración de AMPc en el patrón o muestra.

Se sometió a ensayo la actividad agonista de los compuestos en estirpes celulares que sobreexpresaban FSHR, TSH o LHR humanas. Para cada estirpe celular, se sembraron 5000 células/pocillo en 5 µl de tampón de estimulación 1x + IBMX 0.5 M mediante pipeta multicanal Integra en placas de bajo volumen de color blanco sólido de 384 pocillos (Greiner 784075). Estas placas contenían 100 nl de los compuestos de ensayo (en formato de curva de concentración-respuesta) en DMSO al 100 %. Después, se añadieron 5 µl de tampón de estimulación 1x + IBMX 0.5 M hasta un volumen de reacción total de 10 µl. Se añadieron controles (FSK para control positivo; tampón de estimulación 1x + IBMX 0.5 M para control negativo; CE_{100} de la hormona adecuada) en las columnas 23 y 24. Las placas se incubaron a 37 °C CO_2 al 5 % durante 45 min. Después de la estimulación, se midió el AMPc usando reactivos de HTRF (CisBio n.º 62AM4PEC) como describe el fabricante. Para la detección, se añadieron 5 µl de AMPc-d2 (aceptor) y 5 µl de anti-AMPc-criptato (donador) de reactivos de detección HTRF por pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora en oscuridad. Las placas se leyeron en un lector de placas multimarcadores EnVision (Perkin Elmer, CA) para medir la relación de fluorescencia calculada (665 nm/620 nm). Las curvas de respuesta a la dosis para rFSH, rTSH, rhCG y los compuestos de ensayo se generaron usando la herramienta de análisis interna A-plus y el software GraphPad Prism 7. Se calcularon los valores de CE_{50} y el % de respuesta de los compuestos en comparación con la respuesta máxima de la hormona

afín para cada compuesto en las tres estirpes celulares. La relación de selectividad para hFSHR sobre hTSHR se calculó como CE_{50} de hTSHR/CE_{50} de hFSHR.

Los datos se interpretan de acuerdo con lo siguiente y se muestran en las Tablas 3 y 4:

Para el ensayo de AMPc de FSHR humana: +: ≥10 nM; ++: 9-1 nM; +++: 0.9-0.1 nM.

Para el índice de selectividad de TSHR humana (CE_{50} de AMPc de TSHR/CE_{50} de AMPc de FSHR): - : inferior a 1; + : de 10 a inferior a 25; ++: de 25 inferior a 50; +++: >50.

TABLE3

N.º de Compuesto	**Ensayo de AMPc de FSHR**	**Relación de selectividad de TSHR**
4-1	+++	++
4-2	+++	+++
4-3	++	+++
6-1	+++	++
6-2	++	+++
6-3	+++	+++
6-4	++	+++
6-5	++	+++
6-6	++	+++
6-7	++	+++
6-8	++	+++
7-1	+++	++
7-2	+++	+
7-3	+++	++
7-4	++	+
7-5	++	+
7-6	++	++
7-7	++	++
7-8	+++	+++
7-9	++	+++
7-10	+++	+++
7-11	++	+++
7-12	++	+++
7-13	++	+++
7-14	++	+++

N.º de Compuesto	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
7-15	+++	++
7-16	++	+++
7-17	++	+++
7-18	+++	+++
7-19	+++	+++
7-20	++	+++
7-21	+++	+++
7-22	++	+++
7-23	++	++
7-24	++	+++
7-25	++	++
7-26	++	++
7-27	++	+++
7-28	+++	++
8-1	+++	++
8-2	+++	+
8-3	++	++
8-4	+	+
8-5	+	+
8-6	+++	+
8-7	+	+
8-8	++	+
8-9	+++	++
8-10	++	+++
8-11	+++	+++
8-12	++	++
8-13	++	+++
8-14	++	+++
8-15	++	++
8-16	++	++
9-1	+++	++
9-2	+++	+++

N.º de Compuesto	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
10-1	+++	++
10-2	++	+
10-3	++	+
10-4	+++	++
10-5	+++	++
10-6	+++	+++
10-7	++	++
10-8	+++	++
10-9	++	+++
10-10	+++	+
10-11	+++	+
10-12	+++	++
10-13	+++	+
10-14	++	++
10-15	+++	++
10-16	+++	+++
10-17	++	++
10-18	++	+
10-19	++	+
10-20	+++	++
10-21	++	+++
10-22	++	+++
10-23	+++	++
10-24	+++	++
10-25	++	+++
10-26	+++	+++
10-27	+++	+++
10-28	+++	++
10-29	+++	++
10-30	+++	+++
10-31	++	+++
10-32	+++	+++

N.º de Compuesto	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
10-33	+++	+++
10-34	+++	+++
10-35	+++	+++
10-36	++	+++
10-37	+++	++
10-38	++	+++
10-39	+++	+++
10-40	++	++
10-41	+++	+++
10-42	++	++
10-43	+++	+++
10-44	+++	+++
10-45	++	+++
10-46	++	+++
10-47	++	++
10-48	++	++
11-1	+++	++
13-1	++	++
13-2	++	+
13-3	++	++
13-4	++	+
13-5	++	+++
13-6	++	+
13-7	++	++
13-8	+++	+++
13-9	+++	++
13-10	+++	+++
13-11	+++	+++
13-12	++	+++
18-1	+++	+++
18-2	+++	+++
18-3	+++	+++

N.º de Compuesto	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
18-4	+++	+++
18-5	+++	++
18-6	++	+++
18-7	+++	+++
20-1	++	+++
20-2	++	++
24-1	++	+++
24-2	++	+++
25-1	+++	+++
26-1	++	++
26-2	++	++
32-1	++	+++
32-2	++	+++
33-1	+++	+++
34-1	+++	+++
MK-8389*	++	-

*MK-8389:

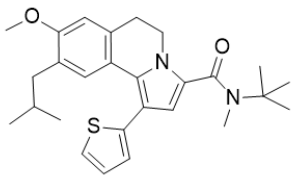


TABLA 4

Ejemplo	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
1	+++	+++
2	++	+++
3	++	+++
4	+++	+++
5	+++	+++
6	++	+++
7	+	+++
8	++	+

Ejemplo	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
9	+	+
10	+++	+++
11	+	++
12	+++	+++
13	+++	+++
14	++	+++
15	++	+++
16	++	+
17	++	++
18	++	+++
19	+++	+++
20	++	++
21	+	+
22	+++	+++
23	+++	+++
24	++	+++
25	++	++
26	++	+
27	+++	+++
28	+++	+++
29	++	+
30	+++	++
31	++	+++
32	++	+++
33	++	+++
34	++	+++
35	+	+++
36	+	++
37	++	+
38	++	++
39	++	+++
40	+	+++

Ejemplo	Ensayo de AMPc de FSHR	Relación de selectividad de TSHR
41	++	+++
42	++	+++
43	+	++
44	+	++
45	++	+++
46	++	++
47	++	++
48	+++	+++
49	+++	+++
50	++	+
51	++	+
52	+	+++
53	++	+++
54	+++	+++
55	++	+++
56	++	+++
57	+++	+++
58	+++	++
59	++	++
60	++	+++
61	+++	+++
62	++	+++

ENSAYO DE HTRF DE LIBERACIÓN DE PROGESTERONA EN CÉLULAS GFSHR-17

Como se ha indicado anteriormente, la estirpe celular de granulosa esteroidogénica de rata inmortalizada, GFSHR-17 (ABM n.º de cat T0605), expresa de manera estable el receptor de FSH de rata y responde a la estimulación de FSH con FSH humana. Esta estirpe celular modificada carece de la aromatasa que se encuentra en las células de la granulosa primaria, necesaria para la conversión de precursores de andrógenos en estrógenos. Sin embargo, muestra una respuesta de progesterona sólida que puede servir como sustituto para verificar la actividad celular de los agonistas del FSHR. El ensayo celular evalúa la capacidad de los compuestos para activar el FSHR en células GFSHR-17 midiendo la progesterona liberada en el sobrenadante usando un kit de HTRF de progesterona de Cisbio. A continuación se describe una lectura ratiométrica de HTRF para evaluar la actividad agonista de los compuestos.

Se obtuvo una curva de respuesta a la concentración de la siguiente manera. Después de sembrar las células e incubarlas a 37 °C durante 20 horas, se prepararon compuestos de ensayo a diferentes concentraciones comenzando a 2.7 µM con diluciones de 3 veces para proporcionar curvas como una serie de 10 puntos y se dispensaron a las células con el CyBi® SELMA 384/25 µl. Después de la incubación a 37 °C y CO_2 al 5 % durante 20 horas, el sobrenadante se recogió con CyBi® SELMA 384/25 µl y se transfirieron 10 µl de sobrenadante a la placa de ensayo. Posteriormente, el sobrenadante se cargó con colorantes (reactivos de detección), anticuerpo marcado con Eu3+-Criptato y progesterona marcada con d2. Siguió una etapa de incubación a temperatura ambiente durante 1 hora en la oscuridad. Las placas se midieron con el lector de placas Envision. La progesterona presente en la muestra compite con la unión entre los dos reactivos de detección y, por lo tanto, evita que se produzca FRET. La señal específica es inversamente proporcional a la concentración de progesterona. Los compuestos de la invención mostraron una CE50 en este ensayo de 1650 nM o inferior. Determinados compuestos de la invención mostraron una CE50 en este ensayo de 100 nM o inferior.

BIOENSAYO DE ACTIVACIÓN DE FSHR (STEELMAN-POHLEY MODIFICADO)

Como se ha indicado anteriormente, la actividad de los compuestos descritos en el presente documento como agonistas del receptor de la hormona foliculoestimulante se investiga usando una modificación del bioensayo clásico de la hormona foliculoestimulante (Steelman-Pohley) que se basa en el aumento del peso de los ovarios en ratas hembra inmaduras. Véase Steelman, S.L. y F.M. Pohley, *Endocrinology*, 1953, 53(6):604-16. En el ensayo se usan ratas Sprague Dawley hembra inmaduras (de 25 días de edad) que pesan aproximadamente 55-70 gramos. Se usa FSH (5 -10 UI por inyección) como control positivo. Como alternativa, se usa gonadotropina sérica de yegua preñada (PMSG) (30 UI) como control positivo en una única inyección subcutánea seguida 48 horas después de una inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Para estimular el crecimiento del folículo, se administra FSH (por vía subcutánea) o un compuesto como se divulga en el presente documento (por sonda oral) dos veces al día durante tres días. Después, se inyecta hCG urinaria (25 UI) por vía subcutánea para estimular la ovulación y los animales se sacrifican 18 horas más tarde mediante anestesia con isoflurano seguida de exanguinación. El plasma sanguíneo se guarda para el análisis farmacocinético, incluyendo la medición de estradiol como marcador de activación de FSHR o la medición de T4 como marcador de activación de TSHR inespecífica. El tejido uterino se pesa como un reflejo de los niveles séricos de estradiol y el peso de los ovarios se mide como un reflejo del aumento del volumen folicular y/o la formación de cuerpos lúteos. Se congela un ovario para el análisis

tisular y el otro ovario se fija en formol al 4 % durante la noche y después se transfiere a un vial lleno de etanol al 70 % para el análisis histológico. Para medir el número de ovocitos ovulados, los oviductos se recogen y se colocan en una placa de Petri estéril que contiene una gotita de 100 µl de medio M2 suplementado con 300 µg/ml de hialuronidasa en aceite mineral. Las ampollas de los oviductos se perforan con una aguja fina y los ovocitos encerrados en cúmulos se liberan al medio. Después de 10 minutos, los ovocitos se transfieren mediante una pipeta capilar a una nueva gotita de medio M2 sin hialuronidasa y se enumeran.

Todos los procedimientos con animales se realizan de acuerdo con la *Guía para el cuidado y el uso de animales de laboratorio* publicada por el Consejo Nacional de Investigación y están aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales del instituto de Investigación de Ferring Inc. Programa de Cuidado de Animales, que ha recibido la acreditación de la Asociación para la Evaluación y Acreditación del Cuidado de Animales de Laboratorio (AAALAC, por sus siglas en inglés) y tiene licencia con el Departamento de Salud de California. Los estudios se realizan bajo un protocolo aprobado (N.º FRI 07-0006).

Aunque se han ilustrado y descrito determinadas realizaciones, se ha de entender que se pueden realizar cambios y modificaciones en estas según los conocimientos habituales en la técnica sin apartarse de la tecnología divulgada en el presente documento en sus aspectos más amplios.