

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 841**

51 Int. Cl.:

C07D 217/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2017 PCT/EP2017/058422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178377**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2017 E 17714837 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3442945**

54 Título: **Derivados de tetrahidroisoquinolina**

30 Prioridad:

13.04.2016 EP 16165012

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

19.04.2021

73 Titular/es:

**UCB BIOPHARMA SRL (100.0%)
Allée de la Recherche 60
1070 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**ATES, ALI;
JNOFF, ERIC;
PROVINS, LAURENT;
VALADE, ANNE y
HALL, ADRIAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 819 841 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tetrahydroisoquinolina

La invención se refiere a derivados de tetrahydroisoquinolina y su uso en terapia. En particular, la presente invención se refiere a derivados de tetrahydroisoquinolina heterocíclica condensados farmacológicamente activos y análogos de los mismos. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 3,4-dihydroisoquinol-2 (1H)-ilo sustituidos y análogos de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son moduladores alostéricos positivos D1 y, en consecuencia, son beneficiosos como agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades en las que los receptores D1 desempeñan una función.

La monoamina dopamina actúa a través de dos familias de GPCR para modular la función motora, los mecanismos de compensación, los procesos cognitivos y otras funciones fisiológicas. Específicamente, la dopamina actúa sobre las neuronas a través de receptores de tipo D1, que comprenden los receptores de dopamina D1 y D5, que se unen principalmente a la proteína G G_s y, por lo tanto, estimulan la producción de AMPc, y receptores de tipo D2, que comprenden D2, D3 y D4, que se acoplan a las proteínas $G_{i/q}$ y que atenúan la producción de AMPc. Estos receptores se expresan ampliamente en diferentes regiones del cerebro. En particular, los receptores D1 están implicados en numerosas funciones fisiológicas y procesos conductuales. Los receptores D1 están, por ejemplo, implicados en la plasticidad sináptica, la función cognitiva y las funciones motoras dirigidas a objetivos, pero también en los procesos de compensación. Debido a su función en varios procesos fisiológicos/neurológicos, los receptores D1 se han implicado en una variedad de trastornos, incluidos síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), trastornos del sueño por adicción a las drogas, apatía.

Ha resultado difícil desarrollar moléculas pequeñas biodisponibles por vía oral dirigidas a los receptores D1. Los agonistas de D1 desarrollados hasta ahora se caracterizan generalmente por un resto catecol y, por lo tanto, su uso clínico se ha limitado a terapias invasivas. Lograr una selectividad suficiente también ha sido un desafío debido al alto grado de homología en el sitio de unión al ligando entre los subtipos de receptores de dopamina (por ejemplo, dopamina D1 y D5). Además, los agonistas D1 están asociados con efectos secundarios potencialmente limitantes que incluyen, entre otros, discinesia e hipotensión.

Por lo tanto, existe la necesidad de diseñar nuevos agentes que puedan modular los receptores D1.

Ha habido mucho interés en la identificación de moduladores alostéricos de GPCR, tanto como herramientas para comprender los mecanismos del receptor como posibles agentes terapéuticos. Los GPCR representan la familia más grande de receptores de la superficie celular y una gran cantidad de fármacos comercializados activan o bloquean directamente las vías de señalización mediadas por estos receptores. Sin embargo, para algunos GPCR (por ejemplo, receptores de péptidos), ha resultado difícil desarrollar moléculas pequeñas o lograr una selectividad suficiente debido al alto grado de homología en el sitio de unión del ligando entre subtipos (por ejemplo, dopamina D1 y D5 o D2 y D3). En consecuencia, gran parte de la investigación farmacológica se ha desplazado a la identificación de moléculas pequeñas que se dirigen a sitios distintos del agonista natural ortostérico. Los ligandos que se unen a estos sitios inducen un cambio conformacional en el GPCR modulando alostéricamente la función del receptor. Los ligandos alostéricos tienen una amplia gama de actividades que incluyen la capacidad de potenciar (modulador alostérico positivo, PAM) o atenuar (modulador alostérico negativo, NAM) los efectos del ligando endógeno, al afectar la afinidad y/o la eficacia. Además de la selectividad de subtipo, los moduladores alostéricos pueden presentar otras ventajas potenciales desde la perspectiva del descubrimiento de fármacos, como la falta de efecto directo o la eficacia intrínseca; solo potenciando el efecto del transmisor nativo donde y cuando se libera; propensión reducida a inducir la desensibilización derivada de la exposición constante a un agonista, así como la propensión reducida a inducir efectos secundarios relacionados con la diana.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención potencian el efecto de los agonistas D1 o del ligando endógeno sobre los receptores D1 a través de un mecanismo alostérico y, por lo tanto, son moduladores alostéricos D1 positivos (D1 PAM).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, que son D1 PAM son por lo tanto beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y trastornos en los que los receptores D1 cumplen una función. Dichas enfermedades incluyen síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogadicción, trastornos del sueño y apatía.

La solicitud de patente internacional WO 2013/051869 A1 describe ciertos derivados de 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo que son antagonistas de NK2.

La solicitud de patente internacional WO 2008/109336 A1 describe ciertos compuestos de tetrahidroisoquinolina que son moduladores de los receptores de histamina H3.

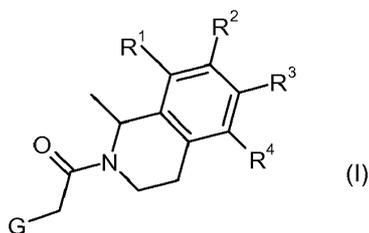
5 La solicitud de patente internacional WO 2014/193781 A1, publicada el 4 de diciembre de 2014, describe ciertos derivados de 3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-ilo útiles para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con enfermedad de Parkinson o la esquizofrenia.

La solicitud de patente internacional WO2016/055482 conjuntamente en trámite se refiere a derivados de 1,3-dihidroisoindolin-2 (1H)-ilo y análogos de los mismos que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades en las que los receptores D1 desempeñan una función.

10 La solicitud de patente internacional WO2016/055479 conjuntamente en trámite se refiere a derivados sustituidos de 3,4-dihidroisoquinolin-2 (1H)-ilo y análogos de los mismos que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades en las que los receptores D1 desempeñan una función.

Sin embargo, nada de la técnica anterior disponible hasta la fecha describe o sugiere la clase estructural precisa de derivados de tetrahidroisoquinolina heterocíclica condensados según lo dispuesto por la presente invención.

15 La presente invención se refiere a un compuesto como se define con la presente reivindicación 1. La presente descripción da a conocer un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



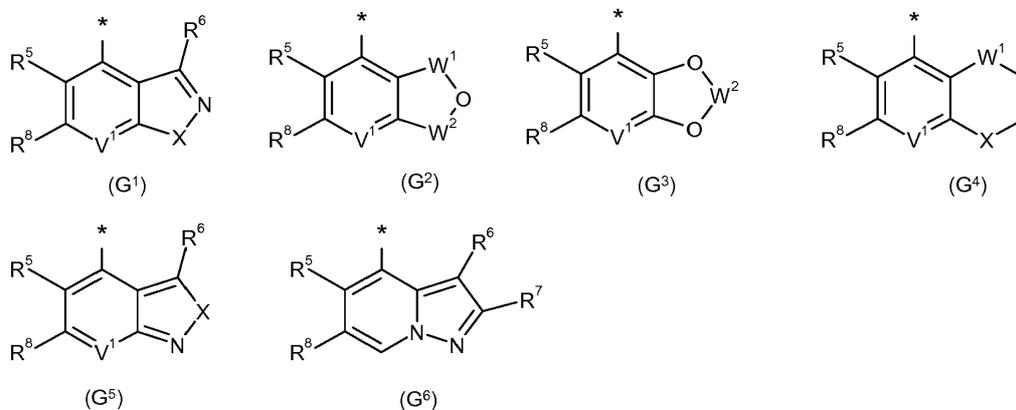
donde

20 R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R¹, R² y R³ representan independientemente alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R⁴ representa -N=S(O)R^aR^b; o R⁴ representa alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₇, en donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

25 R^a y R^b representan independientemente alquilo C₁₋₆, en donde el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; o R^a y R^b están unidos entre sí para formar con el átomo S al que están unidos un heterocicloalquilo C₃₋₇, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

G representa un sistema heterocíclico fusionado seleccionado de los grupos representados por la fórmula (G¹), (G²), (G³), (G⁴), (G⁵) y (G⁶),



30 donde

el asterisco (*) representa el punto de unión de G al resto de la molécula;

V¹ representa CH o N;

W¹ y W² representan independientemente CR⁹R¹⁰;

X representa O o NR¹¹;

R⁵ representa halógeno o ciano; o R⁵ representa alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

5 R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R⁶ y R⁷ representan independientemente alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, en donde cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

R⁸ representa hidrógeno, halógeno o ciano; o R⁸ representa independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ o alcoxi C₁₋₆, en donde cualquiera de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes;

10 R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno o halógeno; o R⁹ y R¹⁰ representan independientemente alquilo C₁₋₆, en donde el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; y

R¹¹ representa hidrógeno; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, en donde el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

La presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

15 En otro aspecto, la presente invención también da a conocer un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en los que los receptores D1 desempeñan una función.

20 En otro aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica., impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogadicción, trastornos del sueño o apatía.

25 En un aspecto particular, la presente invención da a conocer un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades y/o trastornos en los que los receptores D1 desempeñan una función.

30 En otro aspecto adicional, la presente invención da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos. en esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington; demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogadicción, trastornos del sueño o apatía.

En un aspecto particular, la presente invención da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

40 La presente invención también da a conocer compuestos para su uso en un método para el tratamiento y/o la prevención de trastornos para los que está indicada la administración del modulador alostérico D1 positivo, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otro aspecto, la presente invención da a conocer compuestos para usar en un método para el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogadicción, trastornos del sueño o apatía, que consiste en administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En un aspecto particular, la presente invención da a conocer compuestos para usar en un método para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se definió anteriormente, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Cuando se indica que cualquiera de los grupos en los compuestos de fórmula (I) anterior está opcionalmente sustituido, este grupo puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Típicamente, dichos grupos estarán insustituidos o sustituidos con uno o dos sustituyentes. Los sustitutos adecuados para cada grupo particular de compuestos de fórmula (I) se describen adicionalmente en lo sucesivo en la presente memoria descriptiva.

10 La presente invención incluye dentro de su alcance sales de los compuestos de fórmula (I) anteriores. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de uso en la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los principios estándar que subyacen a la selección y preparación de sales farmacéuticamente aceptables se describen, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, ed. P.H. Stahl y C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002.

La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos de fórmula (I) anteriores. Tales solvatos pueden formarse con disolventes orgánicos comunes o agua.

15 La presente invención también incluye dentro de su alcance cocristales de los compuestos de fórmula (I) anteriores. El término técnico "co-cristal" se usa para describir la situación en la que los componentes moleculares neutros están presentes dentro de un compuesto cristalino en una relación estequiométrica definida. La preparación de cocristales farmacéuticos permite realizar modificaciones a la forma cristalina de un ingrediente farmacéutico activo, que a su vez puede alterar sus propiedades fisicoquímicas sin comprometer su actividad biológica prevista (véase *Pharmaceutical Salts and Co-Crystals*, ed. J. Wouters y L. Quere, RSC Publishing, 2012).

20 Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no se indica explícitamente en la fórmula anterior, se pretende que tales formas se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

La invención también incluye dentro de su alcance formas de profármacos de los compuestos de fórmula (I) y sus diversos sub-alcances y sub-grupos.

25 El término "alquilo C₁₋₆" como se usa en el presente documento se refiere a grupos hidrocarbonados alifáticos que pueden ser lineales o ramificados y pueden comprender de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo adecuados que pueden estar presentes en los compuestos de uso en la invención incluyen grupos alquilo C₁₋₄ de cadena lineal y ramificada. Los grupos alquilo C₁₋₆ ilustrativos incluyen grupos metilo y etilo, y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

30 El término "alcoxi C₁₋₆" se refiere a un grupo de fórmula-O-R donde R es un "alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido". Los grupos alcoxi adecuados según la presente invención incluyen metoxi y etoxi.

El término "(halo)-alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo C₁₋₆ como se definió anteriormente en la presente invención, que está sustituido con uno o más halógenos. Los ejemplos de (halo)-alquilo C₁₋₆ de acuerdo con la presente invención incluyen fluorometilo y difluorometilo.

35 El término "cicloalquilo C₃₋₈" como se usa en el presente documento se refiere a grupos monovalentes de 3 a 8 átomos de carbono derivados de un hidrocarburo monocíclico saturado. Los grupos cicloalquilo C₃₋₈ ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

40 El término "heterocicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos monocíclicos saturados que contienen de 3 a 7 átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo C₃₋₇ incluyen oxetanilo, azetidino, pirrolidino y piperidino.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbocíclico aromático insaturado de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo).

45 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa grupos carbocíclicos aromáticos de 5 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo o múltiples anillos condensados, en donde uno o más de dichos átomos de carbono han sido reemplazados por uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

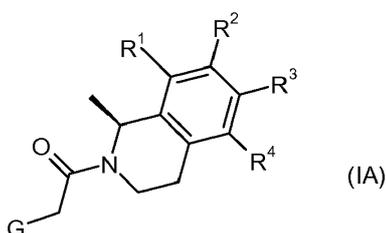
El término amino, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula-NH₂.

50 Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen uno o más centros asimétricos, pueden, por consiguiente, existir como enantiómeros. Cuando los compuestos de uso en la invención poseen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que la invención se extiende al uso de todos estos enantiómeros y diastereómeros, y a mezclas de los mismos en cualquier proporción, incluidos los racematos. La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación están destinadas a representar todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se demuestre lo contrario.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en formas tautoméricas. Dichas formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de tautómeros incluyen tautómeros ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) o tautómeros amida ($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow hidroxiiimina ($\text{N}=\text{COH}$). La fórmula (I) y las fórmulas representadas a continuación están destinadas a representar todos los tautómeros individuales y todas las mezclas posibles de los mismos, a menos que se indique o se demuestre lo contrario.

Debe entenderse que cada átomo individual presente en la fórmula (I), o en la fórmula representada más adelante, de hecho, puede estar presente en la forma de cualquiera de sus isótopos naturales, prefiriéndose los isótopos más abundantes. Así, a modo de ejemplo, cada átomo de hidrógeno individual presente en la fórmula (I), o en la fórmula representada a continuación, puede estar presente como un átomo ^1H , ^2H (deuterio) o ^3H (tritio), preferiblemente ^1H o ^2H . De manera similar, a modo de ejemplo, cada átomo de carbono individual presente en la fórmula (I), o en las fórmulas representadas a continuación, puede estar presente como un átomo ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C , preferiblemente ^{12}C .

Una subclase particular de compuestos de acuerdo con la presente invención es la subclase de compuestos representados por la fórmula (IA),



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y G son como se han definido anteriormente en este documento para los compuestos de fórmula (I).

En una primera realización, R^1 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^1 representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R^1 representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R^1 representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R^1 representa flúor. En una tercera realización, R^1 representa ciano. En una cuarta realización, R^1 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^1 representa metilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^1 representa alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^1 representa metoxi opcionalmente sustituido.

En una primera realización, R^2 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^2 representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R^2 representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R^2 representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R^2 representa flúor. En una tercera realización, R^2 representa ciano. En una cuarta realización, R^2 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^2 representa metilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^2 representa alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^2 representa metoxi opcionalmente sustituido.

En una primera realización, R^3 representa hidrógeno. En una segunda realización, R^3 representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R^3 representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R^3 representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R^3 representa flúor. En una tercera realización, R^3 representa ciano. En una cuarta realización, R^3 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^3 representa metilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^3 representa alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R^3 representa metoxi opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente alquilo C_{1-6} insustituido o alcoxi C_{1-6} insustituido.

Ilustrativamente R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno.

En una primera realización, R^4 representa $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^a\text{R}^b$. En una segunda realización, R^4 representa alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R^4 representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R^4 representa etilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R^4 representa propilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto de esta realización, R^4 representa butilo opcionalmente sustituido. En una tercera realización, R^4 representa alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esa realización, R^4 representa metoxi opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esa realización, R^4 representa etoxi opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esa realización, R^4 representa propoxi opcionalmente sustituido. En una cuarta realización, R^4 representa cicloalquilo C_{3-8} . En un primer aspecto de esta realización, R^4 representa ciclobutilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R^4 representa ciclopentilo opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R^4 representa ciclohexilo opcionalmente sustituido. En un cuarto aspecto, R^4 representa ciclopropilo opcionalmente sustituido. En una quinta realización, R^4 representa heterocicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización,

R⁴ representa azetidino opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁴ representa pirrolidino opcionalmente sustituido. En un tercer aspecto de esta realización, R⁴ representa piperidino opcionalmente sustituido.

- 5 Típicamente, R⁴ representa -N=S(O)R^aR^b; o R⁴ representa metilo, etilo, propilo, butilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, pirrolidino, piperidino, metoxi, etoxi o propoxi; en donde cualquiera de los grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Ilustrativamente, R⁴ representa etilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ejemplos típicos de sustituyentes opcionales en R⁴ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, (halo)-alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆

- 10 Los ejemplos de sustituyentes particulares en R⁴ incluyen hidroxilo, amino, cloro, fluoro, metilo, fluorometilo y metoxi.

Los sustituyentes ilustrativos en R⁴ incluyen hidroxilo, fluoro, metilo y fluorometilo.

En una realización, R^a representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^a representa metilo opcionalmente sustituido.

Ilustrativamente, R^a representa metilo

- 15 En una realización, R^b representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^b representa metilo opcionalmente sustituido.

Ilustrativamente, R^b representa metilo

- 20 En otra realización, R^a y R^b están unidos entre sí para formar, con el átomo S al que están unidos, un heterocicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido. En un aspecto particular de esta realización, R^a y R^b están unidos entre sí para formar, con el átomo S al que están unidos, un tetrahidrotiofenilo. En otro aspecto particular de esta realización, R^a y R^b están unidos entre sí para formar, con el átomo S al que están unidos, un oxatiano.

Los sustituyentes típicos en R^a o R^b incluyen halógeno, ciano y alquilo C₁₋₆.

- 25 Los valores particulares de R⁴ incluyen (hidroxilo)etilo, (fluoro)(hidroxilo)etilo, (difluoro)(hidroxilo)etilo, (metil)(hidroxilo)(difluoro)etilo, (metil)(hidroxilo)(fluoro)etilo, (hidroxilo)(fluorometil)(fluoro)etilo, (metil)(hidroxilo)etilo, (hidroxilo)(metil)propilo, (hidroxilo)(metil)butilo, (hidroxilo)ciclobutilo, (hidroxilo)azetidino, (hidroxilo)piperidino, metoxi, etoxi, propoxi, difluorometoxi, [(dimetil)óxido-λ⁶-sulfanilideno]amino- y [óxido-λ⁴-oxatianilideno]amino-, [óxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofenilideno]amino.

Los valores seleccionados de R⁴ incluyen (hidroxilo)etilo, (fluoro)(hidroxilo)etilo, (difluoro)(hidroxilo)etilo, (metil)(hidroxilo)(difluoro)etilo, (metil)(hidroxilo)(fluoro)etilo, (hidroxilo)(fluorometil)(fluoro)etilo y (metil)(hidroxilo)etilo.

- 30 Los valores particulares de R⁴ incluyen 1-hidroxilo-2,2-difluoro-etilo, 1-metil-1-hidroxilo-2,2-difluoroetilo, 1-metil-1-hidroxilo-2-fluoroetilo y 1-hidroxilo-1-fluorometil-2-fluoroetilo.

Los valores ilustrativos de R⁴ incluyen 1-hidroxilo-2,2-difluoro-etilo, 1-metil-1-hidroxilo-2,2-difluoroetilo y 1-metil-1-hidroxilo-2-fluoroetilo.

En una realización particular de acuerdo con la presente invención, R⁴ representa 1-metil-1-hidroxilo-2-fluoroetilo.

- 35 En una primera realización, G representa (G¹). En una segunda realización, G representa (G²). En una tercera realización, G representa (G³). En una cuarta realización, G representa (G⁴). En una quinta realización, G representa (G⁵). En una sexta realización, G representa (G⁶). Adecuadamente, (G) representa un heterociclo condensado representado por la fórmula (G¹), (G⁵) o (G⁶).

En una realización particular, G representa (G¹) o (G⁵).

En una realización, V¹ representa N. En otra realización, V¹ representa CH.

- 40 En una realización, X representa O. En una realización, X representa NR¹¹.

En una primera realización, R⁵ representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R⁵ representa fluoro.

En una segunda realización, R⁵ representa ciano.

- 45 En una tercera realización, R⁵ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un primer aspecto de esta realización, R⁵ representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ representa etilo opcionalmente sustituido.

ES 2 819 841 T3

- En una cuarta realización, R⁵ representa alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁵ representa metoxi opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁵ representa etoxi opcionalmente sustituido.
- 5 En una primera realización, R⁶ representa hidrógeno En una segunda realización, R⁶ representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R⁶ representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R⁶ representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R⁶ representa fluoro.
- En una tercera realización, R⁶ representa ciano.
- 10 En una cuarta realización, R⁶ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁶ representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁶ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una quinta realización, R⁶ representa alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁶ representa metoxi opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁶ representa etoxi opcionalmente sustituido.
- 15 En una primera realización, R⁷ representa hidrógeno En una segunda realización, R⁷ representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R⁷ representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R⁷ representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R⁷ representa fluoro.
- En una tercera realización, R⁷ representa ciano.
- 20 En una cuarta realización, R⁷ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁷ representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁷ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una quinta realización, R⁷ representa alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁷ representa metoxi opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁷ representa etoxi opcionalmente sustituido.
- 25 En una primera realización, R⁸ representa hidrógeno En una segunda realización, R⁸ representa halógeno. En un primer aspecto de esta realización, R⁸ representa cloro. En un segundo aspecto de esta realización, R⁸ representa bromo. En un tercer aspecto de esta realización, R⁸ representa fluoro.
- En una tercera realización, R⁸ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁸ representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁸ representa etilo opcionalmente sustituido.
- 30 En una cuarta realización, R⁸ representa alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁸ representa metoxi opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁸ representa etoxi opcionalmente sustituido.
- En una quinta realización, R⁸ representa cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁸ representa ciclopropilo opcionalmente sustituido.
- 35 En una sexta realización, R⁸ representa ciano.
- En una primera realización, R⁹ representa hidrógeno En una segunda realización, R⁹ representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R⁹ representa fluoro.
- 40 En una tercera realización, R⁹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R⁹ representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R⁹ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una primera realización, R¹⁰ representa hidrógeno En una segunda realización, R¹⁰ representa halógeno. En un aspecto de esta realización, R¹⁰ representa fluoro.
- 45 En una tercera realización, R¹⁰ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido En un primer aspecto de esta realización, R¹⁰ representa metilo opcionalmente sustituido. En un segundo aspecto de esta realización, R¹⁰ representa etilo opcionalmente sustituido.
- En una primera realización, R¹¹ representa hidrógeno En una segunda realización, R¹¹ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esta realización, R¹¹ representa metilo opcionalmente sustituido.
- Los sustituyentes opcionales en R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.
- 50 Los valores particulares de sustituyentes opcionales en R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ incluyen cloro, fluoro, ciano, amino,

hidroxi, metilo y metoxi.

Típicamente, R⁵ representa halógeno o ciano; o R⁵ representa alquilo C₁₋₆ insustituido o alcoxi C₁₋₆ insustituido

Los ejemplos adecuados de R⁵ los grupos de acuerdo con la presente invención incluyen cloro, bromo, flúor, ciano, metilo y metoxi.

5 En una realización particular, R⁵ representa halógeno.

Ilustrativamente, R⁵ representa cloro.

Típicamente, R⁶ y R⁷ representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R⁶ y R⁷ representan independientemente alquilo C₁₋₆ insustituido o alcoxi C₁₋₆ insustituido.

Los ejemplos adecuados de R⁶ y R⁷ los grupos incluyen hidrógeno, cloro, bromo, flúor, ciano, metilo y metoxi.

10 En una realización particular, R⁶ representa halógeno.

Ilustrativamente, R⁶ representa cloro.

En una realización particular, R⁷ representa hidrógeno.

Típicamente, R⁸ representa hidrógeno, halógeno o ciano; o R⁸ representa alquilo C₁₋₆ insustituido, cicloalquilo C₃₋₈ insustituido o alcoxi C₁₋₆ insustituido.

15 Adecuadamente, R⁸ representa hidrógeno, ciano o cicloalquilo C₃₋₈ insustituido.

Los ejemplos adecuados de grupos R⁸ incluyen hidrógeno, ciano, cloro, bromo, fluoro, metilmetoxi y ciclopropilo

Ilustrativamente, R⁸ representa hidrógeno, ciano o ciclopropilo.

Particularmente, R⁸ representa hidrógeno.

20 Típicamente, R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno o halógeno; o R⁹ y R¹⁰ representan independientemente alquilo C₁₋₆ insustituido.

Los ejemplos adecuados de R⁹ y R¹⁰ los grupos incluyen hidrógeno y flúor.

Típicamente, R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ insustituido.

Los ejemplos adecuados de R¹¹ incluyen hidrógeno y metilo.

En una realización particular, W¹ representa CF₂.

25 En una realización particular, W² representa CH₂.

Adecuadamente, (G) representa un heterociclo condensado representado por la fórmula (G¹), (G⁵) o (G⁶)

donde

X representa O NR¹¹;

V¹ representa CH o N;

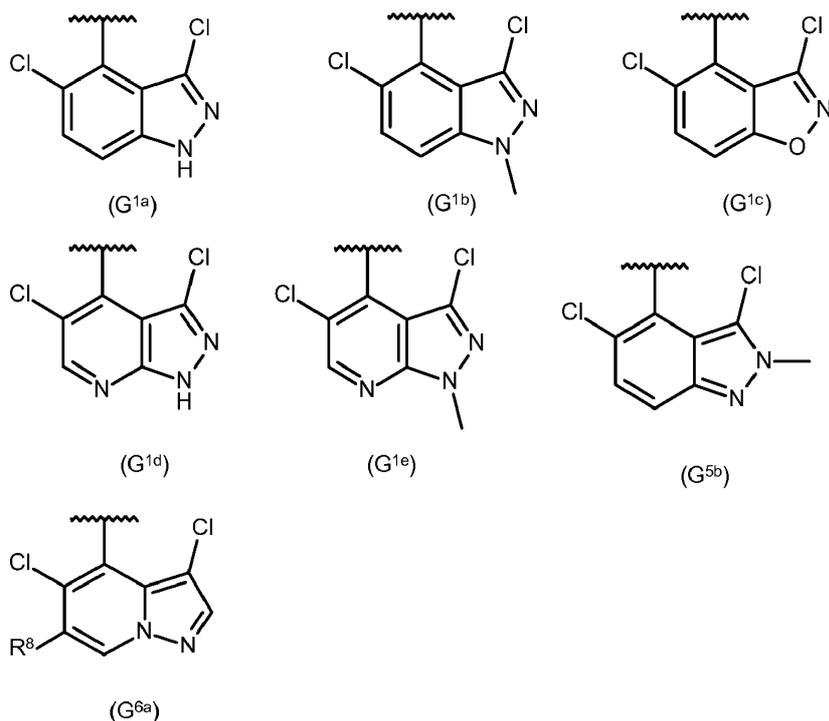
30 R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ insustituido;

R⁵ y R⁶ representan independientemente halógeno;

R⁷ representa hidrógeno; y

R⁸ representa hidrógeno, ciano o cicloalquilo C₃₋₈ insustituido.

35 Ilustrativamente, (G) representa un heterociclo condensado representado por la fórmula (G^{1a}), (G^{1b}), (G^{1c}), (G^{1d}), (G^{1e}), (G^{5b}) o (G^{6a}).

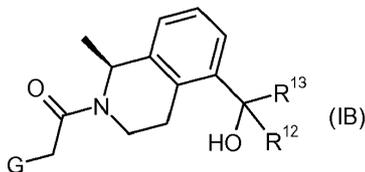


en donde el asterisco (*) representa el punto de unión de G al resto de la molécula y

5 R⁸ representa hidrógeno, ciano o ciclopropilo.

En una realización particular, (G) representa un heterociclo condensado representado por la fórmula (G^{6a}) en donde R⁸ representa hidrógeno.

Otra subclase particular de compuestos de acuerdo con la presente invención es la subclase de compuestos representados por la fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



10

donde

R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; y

G es como se definió anteriormente en este documento.

15 En una realización, R¹² representa hidrógeno. En un aspecto particular de esta realización, R¹² representa deuterio. En otra realización, R¹² representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹² representa metilo opcionalmente sustituido.

En una realización, R¹³ representa hidrógeno. En un aspecto particular de esta realización, R¹³ representa deuterio. En otra realización, R¹³ representa alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En un aspecto de esa realización, R¹³ representa metilo opcionalmente sustituido.

20 Los sustituyentes opcionales en R¹² y R¹³ incluyen uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C₁₋₆.

Los valores seleccionados de sustituyentes en R¹² y R¹³ incluyen hidroxilo, amino, cloro, fluoro, metilo y metoxi.

Ilustrativamente, R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

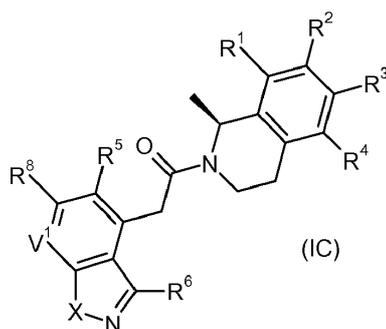
25 En una realización particular de acuerdo con la presente invención R¹² representa hidrógeno y R¹³ representa difluorometilo.

En otra realización particular de acuerdo con la presente invención, R¹² representa metilo y R¹³ representa fluorometilo.

En otra realización particular de acuerdo con la presente invención, R¹² representa metilo y R¹³ representa difluorometilo.

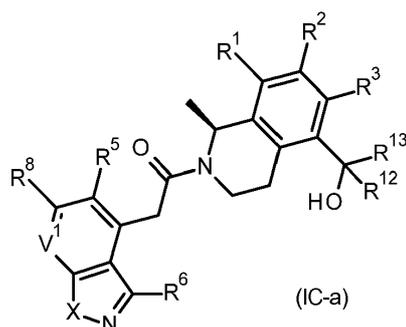
- 5 En otra realización particular adicional según la presente invención, R¹² representa fluorometilo y R¹³ representa fluorometilo.

Una subclase particular adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención es la subclase de compuestos representados por la fórmula (IC), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en donde X, V¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son como se definieron anteriormente.

- 10 Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (IC) está representado por la fórmula (IC-a),



en donde X, V¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R¹² y R¹³ son como se definieron anteriormente.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (IC-a),
donde

- 15 X representa O NR¹¹;

V¹ representa CH o N;

R¹, R², R³ y R⁸ representan independientemente hidrógeno;

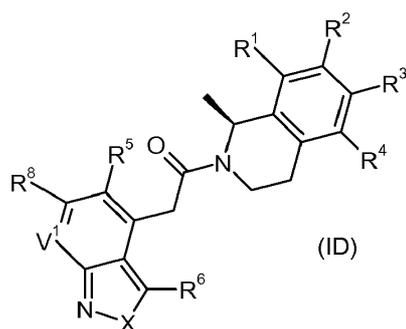
R⁵ y R⁶ representan independientemente cloro;

R¹¹ representa hidrógeno o metilo; y

- 20 R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

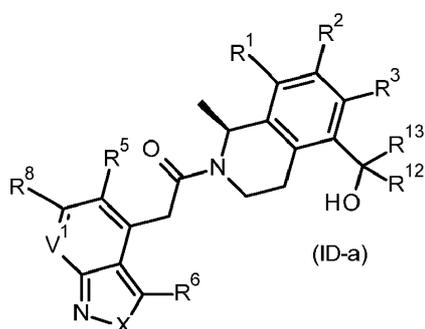
En una realización particular de este aspecto, X representa NR¹¹.

Otra subclase particular adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención es la subclase de compuestos representados por la fórmula (ID), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en donde X, V¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son como se definieron anteriormente.

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (ID) está representado por la fórmula (ID-a),



5 en donde X, V¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, R¹² y R¹³ son como se definieron anteriormente.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (ID-a),

donde

X representa O o NR¹¹;

V¹ representa CH o N;

10 R¹, R², R³ y R⁸ representan independientemente hidrógeno;

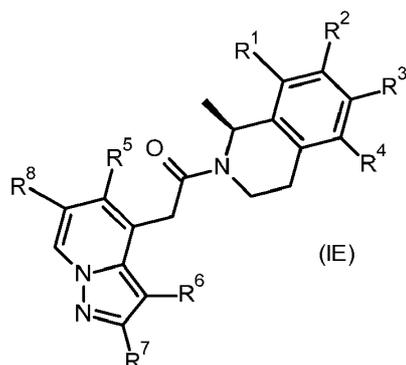
R⁵ y R⁶ representan independientemente cloro;

R¹¹ representa hidrógeno o metilo; y

R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

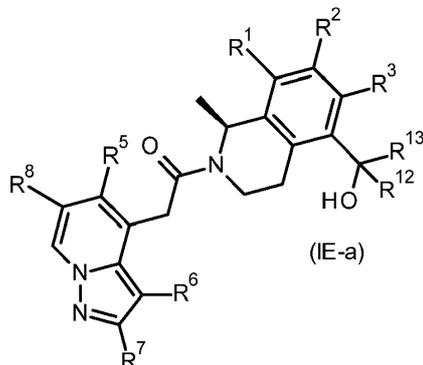
15 En una realización particular de este aspecto, X representa NR¹¹. En un aspecto de esta realización particular, R¹¹ representa metilo

Incluso otra subclase particular adicional de compuestos de acuerdo con la presente invención es la subclase de compuestos representados por la fórmula (IE), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definieron anteriormente.

Un subgrupo particular de compuestos de fórmula (IE) está representado por la fórmula (IE-a),



en donde R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹² y R¹³ son como se definieron anteriormente.

En un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos representados por la fórmula (IE-a),

5 donde

R¹, R², R³ y R⁷ representan independientemente hidrógeno;

R⁵ y R⁶ representan independientemente cloro;

R⁸ representa hidrógeno, ciano o ciclopropilo; y

R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

10 En una realización particular de acuerdo con este aspecto de la invención, R⁸ representa hidrógeno

Será evidente para el experto en la materia que los compuestos representados por la fórmula (IB), (IC-a), (ID-a) y (IE-a), en donde R¹² y R¹³ son diferentes pueden existir en forma de dos estereoisómeros diferentes en los que el carbono que lleva el hidroxilo, los grupos R¹² y R¹³ tienen una configuración estereoquímica absoluta de (R) o (S).

15 Por lo tanto, en la siguiente sección, y como será más evidente a partir de la sección experimental, si el nombre del compuesto no especifica una configuración estereoquímica particular para dicho carbono, se pretende de todas maneras abarcar ambos estereoisómeros individuales (R) y (S).

Los nuevos compuestos específicos de acuerdo con la presente invención incluyen cada uno de los compuestos cuya preparación se describe en los Ejemplos adjuntos, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y sus cocristales.

20 Por lo tanto, en un aspecto particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) que se seleccionan del grupo que consiste en

2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

25 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

30 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

35 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

- il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 5 2-(3,5-dicloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 10 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 15 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 20 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 25 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona
- 30 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 35 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;
- 2-(3,5-dicloro-6-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona; y
- 3,5-dicloro-4-[2-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo.
- 40 Los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos en el tratamiento y/o la prevención de diversas dolencias humanas. Estas incluyen síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL),
- 45 drogadicción, trastornos del sueño y apatía.

En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención son beneficiosos para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados.

La actividad en cualquiera de las indicaciones terapéuticas o trastornos mencionados anteriormente puede

determinarse, por supuesto, llevando a cabo ensayos clínicos adecuados de una manera conocida por una persona experta en la técnica relevante para la indicación particular y/o en el diseño de ensayos clínicos en general.

Para tratar enfermedades, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden emplearse a una dosis diaria efectiva y administrarse en forma de una composición farmacéutica.

- 5 Por lo tanto, otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, uno o más de los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se mezclan íntimamente con un diluyente o vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de formación de composiciones farmacéuticas conocidas por el profesional experto.

Los diluyentes y vehículos adecuados pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada, por ejemplo, oral, rectal, parenteral o intranasal.

- 15 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos según la invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, parenteral, es decir, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, intratecal, por inhalación o por vía intranasal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden, por ejemplo, estar en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, disoluciones, jarabes, gomas de mascar y similares.

- 20 Para este fin, el ingrediente activo puede mezclarse con un diluyente inerte o un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable como el almidón o la lactosa. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas también pueden contener un aglutinante como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina, un desintegrante como ácido algínico, un lubricante como estearato de magnesio, un deslizante como dióxido de silicio coloidal, un edulcorante como sacarosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente aromatizante tal como menta o salicilato de metilo.

- 25 La invención también contempla composiciones que pueden liberar la sustancia activa de manera controlada. Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar para administración parenteral están en forma convencional, tales como disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas generalmente contenidas en ampollas, jeringas desechables, viales de vidrio o plástico o recipientes de infusión.

- 30 Además del ingrediente activo, estas disoluciones o suspensiones también pueden contener opcionalmente un diluyente estéril como agua para inyección, una disolución salina fisiológica, aceites, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, agentes antibacterianos como alcohol bencílico, antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético, tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan utilizando métodos que los farmacéuticos utilizan habitualmente.

- 35 La cantidad de ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas puede caer dentro de un amplio intervalo de concentraciones y depende de una variedad de factores tales como el sexo, la edad, el peso y la condición médica del paciente, así como del método de administración. Así, la cantidad de compuesto de fórmula (I) en las composiciones para administración oral es al menos 0,5% en peso y puede ser de hasta 80% en peso con respecto al peso total de la composición.

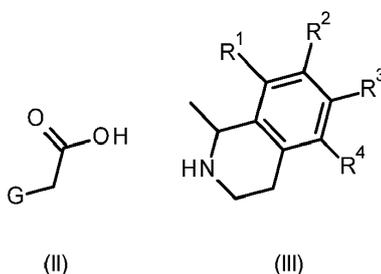
- 40 De acuerdo con la invención, también se ha encontrado que los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar solos o en combinación con otros ingredientes farmacéuticamente activos.

- 45 En las composiciones para administración parenteral, la cantidad de compuesto de fórmula (I) presente es al menos 0,5% en peso y puede ser hasta 33% en peso con respecto al peso total de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el intervalo de 0,5 mg a 3000 mg de compuestos de fórmula (I).

La dosis diaria puede estar dentro de un amplio intervalo de unidades de dosificación del compuesto de fórmula (I) y generalmente está en el intervalo de 0,5 a 3000 mg. Sin embargo, debe entenderse que las dosis específicas se pueden adaptar a casos particulares dependiendo de los requisitos individuales, a criterio del médico.

- 50 Será evidente para el experto en la materia que existen diversas rutas sintéticas que pueden conducir a los compuestos de acuerdo con la invención. Los siguientes procesos tienen como objetivo ilustrar algunas de estas rutas sintéticas, pero no deben interpretarse de ninguna manera como una limitación de cómo se deben preparar los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un proceso que implica someter a reacción un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III),



en donde G, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen aquí arriba.

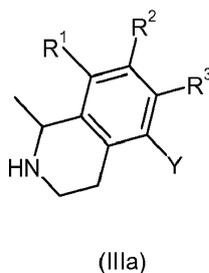
- 5 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida, con una cantidad catalítica de 4-metilmorfolina.

Alternativamente, la reacción puede efectuarse en presencia de agentes de acoplamiento clásicos tales como derivados de benzotriazolilo (BOP y similares) o derivados de uronio (HBTU, COMU® y similares) u otros reactivos conocidos por el experto en la materia, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida o diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I), en donde (G) representa (G¹), X representa NR¹¹ y R⁶ representa cloro, pueden prepararse por cloración de compuestos de fórmula (I) en donde R⁶ representa hidrógeno. Esta reacción puede realizarse mediante un agente de cloración tal como N-clorosuccinimida o ácido tricloroisocianúrico en zeolita Y, en un disolvente polar como acetonitrilo o THF, a una temperatura que varía de temperatura ambiente a 70 ° C.

Compuestos de fórmula (I), en donde (G) representa (G¹), X representa NR¹¹ y R¹¹ representa hidrógeno, se puede preparar por desprotección de un compuesto de fórmula (I) en donde R¹¹ representa un grupo protector tal como un grupo tetrahidropiraniilo. Esta reacción puede realizarse de acuerdo con cualquier método conocido por el experto en la materia.

- 20 Los intermedios de fórmula (III), pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (IIIa),



en donde R¹, R² y R³ son como se definen aquí arriba; y

Y representa halógeno, p. ej., bromo.

- 25 Algunos intermedios de fórmula (III) pueden prepararse mediante un proceso que implica el acoplamiento de un intermedio de fórmula (IIIa) con un compuesto de fórmula R⁴-Y¹, en donde Y¹ representa hidrógeno, halógeno o derivado de ácido borónico, en presencia de un complejo de metal de transición, generalmente un complejo de paladio, y una base, según los métodos conocidos por el experto en la materia. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada en un disolvente adecuado.

- 30 Algunas de estas condiciones para grupos particulares se describen a continuación:

(i) Cuando R⁴ representa -N=S(O)R^aR^b, el intermedio (IIIa) se hace reaccionar con HN=S(O)R^aR^b en presencia de un complejo de metal de transición, formado por ejemplo con acetato de Pd (II) y 2,2'-bis(difenilfosfina)1,1'-binaftilo, en un disolvente adecuado, p. 1,4-dioxano. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base adecuada, p. ej., una base inorgánica como el carbonato de cesio, a temperatura elevada.

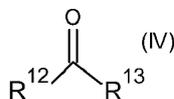
- 35 (ii) Cuando R⁴ representa alquilo C₁₋₆, la reacción se efectúa en presencia del intermedio (IIIa), se hace reaccionar primero con un ácido vinil borónico/éster de boronato (comercial) en presencia de un catalizador de metal de transición, p. tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), seguido de una reducción bajo presión de hidrógeno, en presencia de un

catalizador de metal de transición, p. ej., Pd/C, en un disolvente adecuado, p. ej., etanol.

- (iii) Cuando R⁴ representa cicloalquilo C₃₋₇, el intermedio (IIIa) se hace reaccionar primero con un éster de boronato, p. éster de pinacol boronato, en presencia de un catalizador de metal de transición, p. ej., tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), para proporcionar el boronato correspondiente. Este último reacciona posteriormente con R⁴-Y¹, en donde Y¹ representa halógeno, p. ej., cloro o bromo, en presencia de un catalizador de metal de transición, p. tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) y una base inorgánica, p. ej., carbonato de sodio.

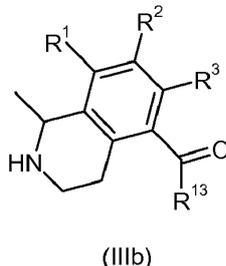
- Los intermedios de fórmula (III), en donde R⁴ representa heterocicloalquilo C₃₋₇ unido al resto de la molécula por un átomo de nitrógeno, pueden prepararse mediante un proceso que implica una reacción de acoplamiento cruzado de un intermedio de fórmula (IIIa) con un compuesto de fórmula (heterocicloalquil C₃₋₇)NH, en presencia de un catalizador de complejo de metal de transición, p. ej., tris(dibencilideneacetona) dipaladio (0) y una base, p. ej., *tert*-butóxido de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., tolueno. La reacción se efectúa convenientemente en condiciones de microondas, a temperatura elevada.

- Los intermedios de fórmula (III), en donde R⁴ representa un alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo, es decir, en donde R⁴ representa -C(OH)R¹²R¹³, pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (IIIa) como se definió anteriormente, con un intermedio de fórmula (IV), en donde R¹² y R¹³ son como se definen para los compuestos de fórmula (IA).



- La reacción se efectúa convenientemente mediante intercambio de metal-halógeno en presencia de *n*-BuLi, en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano, a baja temperatura, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

Alternativamente, los intermedios de fórmula (III), en donde R⁴ representa un alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo, es decir, en donde R⁴ representa -C(OH)R¹²R¹³, pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio (IIIb),



- en donde R¹, R², R³ y R¹³ son como se definen aquí arriba.

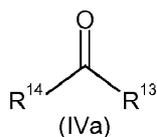
Cuando R¹² representa hidrógeno, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de un agente reductor adecuado, p. ej., borohidruro de litio, en un disolvente adecuado, p. ej., diclorometano, a baja temperatura.

Cuando R¹² representa metilo, la reacción puede realizarse usando haluro de metilmagnesio, p. ej., cloruro de metilmagnesio, en un disolvente adecuado, p. ej., THF, según métodos conocidos por el experto en la materia.

- Los intermedios de fórmula (III), en donde R⁴ representa un alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo hidroxilo, es decir, en donde R⁴ representa -C(OH)R¹²R¹³ y R¹² representa deuterio, pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (IIIb), como se define aquí anteriormente, con un agente reductor adecuado, p. borodeuteruro de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., etanol, a baja temperatura, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

- Los compuestos de fórmula (I), en donde R⁴ representa -C(OH)R¹²R¹³ y R¹² representa metilo, alternativamente pueden prepararse mediante un proceso que implica el acoplamiento de un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (IIIb) en condiciones análogas a las descritas anteriormente para el acoplamiento de intermedios de fórmula (II), con el intermedio de fórmula (III), seguido de reacción con haluro de metilmagnesio, p. ej. cloruro de metilmagnesio, en un disolvente adecuado, p. ej., THF, según métodos conocidos por el experto en la materia.

- Los intermedios de fórmula (IIIb) pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio representado por la fórmula (IIIa) con un intermedio de fórmula (IVa),



donde

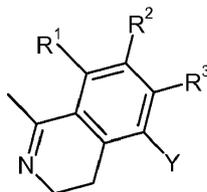
R¹⁴ representa alcoxi C₁₋₆, p. ej., metoxi o etoxi, o di-(alquil C₁₋₆)amino, p. ej., dimetilamino; y

R¹³ es como se define aquí arriba.

- 5 La reacción se efectúa convenientemente mediante intercambio de metal-halógeno en presencia de *n*-BuLi, en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano, a baja temperatura, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

- 10 En las reacciones anteriores, el grupo amino del intermedio de fórmula (IIIa) generalmente se protegerá primero con un grupo protector apropiado, p. ej., un grupo *tert*-butoxicarbonilo, según los métodos conocidos por el experto en la materia, antes de la sustitución de Y del intermedio de fórmula (IIIa) o la reducción del resto carbonilo del intermedio de fórmula (IIIb).

Los intermedios de fórmula (IIIa) pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (V),

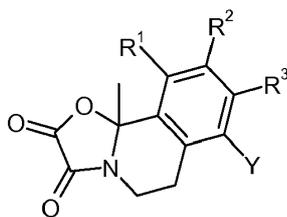


(V)

- 15 en donde en donde R¹, R², R³ e Y son como se definen aquí anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente en presencia de un agente reductor adecuado, p. ej., borohidruro de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., etanol, a baja temperatura, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

- 20 Los intermedios de fórmula (V) pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (VI),

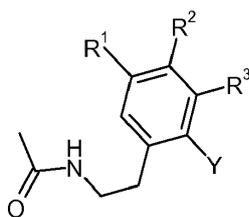


(VI)

en donde en donde R¹, R², R³ e Y son como se definen aquí anteriormente.

La reacción se efectúa convenientemente en presencia de cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, p. ej., diclorometano, en presencia de una sal de metal de transición, p. ej., cloruro de hierro, a baja temperatura.

- 25 El intermedio de fórmula (VI) puede prepararse mediante un proceso que implica la reacción del intermediario disponible comercialmente (VII),



(VII)

en donde R^1 , R^2 , R^3 e Y son como se definen aquí anteriormente.

El intermedio de fórmula (II) puede prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula $G-CH_2-R^{15}$ en lo sucesivo denominado intermedio de fórmula (IIa),

5 donde

R^{15} representa ciano o $-COOR^C$;

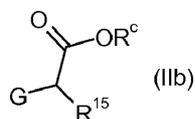
R^C representa alquilo C_{1-6} ; y

G es como se definió anteriormente.

10 Cuando R^{15} representa $-COOR^C$, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base adecuada, p. ej., hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, p. ej., agua, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

Cuando R^{15} representa ciano, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de un ácido fuerte, p. ej., ácido sulfúrico o una base fuerte, p. ej., hidróxido de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., disolvente polar tal como agua o etanol, a temperatura elevada.

15 El intermedio de fórmula (IIa) puede prepararse mediante un proceso que implica la descarboxilación de un intermedio de fórmula (IIb),



donde

G , R^C y R^{15} como se define aquí arriba.

20 Cuando R^{15} representa $-COOR^C$, y R^C es como se definió aquí anteriormente, la descarboxilación se efectúa convenientemente en presencia de cloruro de litio, en un disolvente adecuado, p. ej., mezcla de agua y dimetilsulfóxido, a temperatura elevada.

Cuando R^{15} representa ciano, la descarboxilación se efectúa convenientemente en presencia de un ácido adecuado, p. ej., ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, p. ej., diclorometano, a temperatura elevada.

25 Alternativamente, los intermedios de fórmula (IIa) y (IIb) pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermediario de fórmula $G-Y^1$,

donde

Y^1 representa halógeno, p. fluoro, bromo o yodo, y G es como se definió anteriormente;

con un compuesto de fórmula CHR^dR^{15} ;

30 donde

R^d representa respectivamente hidrógeno o $M-Y$; o $-COOR^C$;

M es un metal, p. ej., zinc; y

R^C , R^{15} e Y son como se definen aquí anteriormente.

35 Cuando R^d representa hidrógeno, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base adecuada, p. ej., hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, p. ej., agua, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la

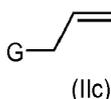
materia.

Cuando R^d representa -COOR^c, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de una base inorgánica, p. ej., carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida, a temperatura elevada.

5 Cuando R^d representa M-Y, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de un complejo catalizador de metal de transición, p. ej., tri[(*tert*-butil) fosfina]Pd(II), en un disolvente adecuado, p. ej., THF, a temperatura elevada.

Alternativamente, los intermedios de fórmula (II) pueden prepararse mediante un proceso que implica la carboxilación de un intermedio de fórmula G-R^e en donde R^e representa metilo

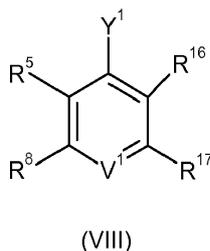
10 La reacción se efectúa convenientemente bajo presión de dióxido de carbono, en presencia de diispropilamida de litio y hexametilfosforamida, en un disolvente adecuado, p. ej., THF, a baja temperatura. Sin embargo, alternativamente, los intermedios de fórmula (II) pueden prepararse por oxidación de los intermedios de fórmula (IIc)



La reacción puede efectuarse con un agente oxidante, p. ej., peryodato de sodio, en presencia de un catalizador de metal de transición, p. ej., cloruro de rutenio (III), en un disolvente adecuado, por ejemplo, una mezcla de acetonitrilo, agua y tetracloruro de carbono.

15 La preparación de los intermedios (IIa), G-Y¹, G-R^e y (IIc) variará dependiendo de la naturaleza del grupo (G).

Los intermedios de fórmula G-Y¹, en donde (G) representa (G¹) y X representa NR¹¹ pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (VIII),



donde

20 R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆ o formilo;

R¹⁷ representa amino o halógeno;

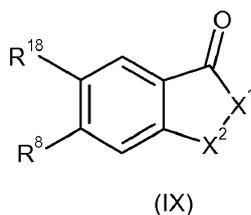
Y¹ representa halógeno; y

R⁵, R⁸ y V¹ son como se definieron anteriormente.

25 Cuando V¹ representa CH, R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆ y R¹⁷ representa amino, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de nitrito de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., agua, en presencia de un ácido, p. ej., ácido acético.

30 Cuando V¹ representa N, R¹⁶ representa formilo y R¹⁷ representa halógeno, por ejemplo cloro, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de hidrazina, en un disolvente adecuado, p. ej., agua, en presencia de un ácido, p. ej., ácido p-toluenosulfónico. Alternativamente, los intermedios de fórmula G-Y¹, en donde (G) representa (G¹), X representa NR¹¹, V¹ representa N, R⁶ representa cloro y R⁵ y R⁸ son como se definieron anteriormente, pueden prepararse a partir de 4-cloro azaindazol disponible comercialmente de acuerdo con las reacciones conocidas por el experto en la materia.

Los intermedios de fórmula (IIa), en donde (G) representa (G¹) o (G²) pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (IX).



donde

R^{18} representa NO_2 , amino o halógeno;

X^1 representa NH u O ;

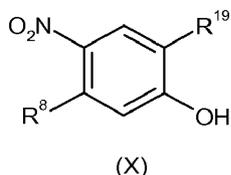
5 X^2 representa CH_2 u O ; y

en donde X^1 y X^2 no pueden representar oxígeno al mismo tiempo.

Los intermedios de fórmula (IIa), en donde (G) representa (G^1), X representa O y R^6 representa cloro, pueden prepararse a partir del intermedio de fórmula (IX), en donde X^1 representa NH y X^2 representa O, en adelante denominado intermedio de fórmula (IXa). La reacción se efectúa convenientemente en presencia de cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida, a temperatura elevada.

Los intermedios de fórmula (IIa), en donde (G) representa (G^2), W^1 representa CF_2 y W^2 representa CH_2 , pueden prepararse a partir del intermedio de fórmula (IX), en donde X^1 representa O y X^2 representa CH_2 , en lo sucesivo denominado intermedio de fórmula (IXb). La reacción se efectúa convenientemente en dos pasos: (i) haciendo reaccionar el intermedio de fórmula (IIa) con el reactivo de Lawesson, en un disolvente adecuado, p. ej., tolueno a temperatura elevada, de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia y (ii) seguido de la adición de un agente fluorante, p. trifluoruro de dihidrógeno de tetrabutilamonio.

Los intermedios de fórmula (IXa) pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de múltiples pasos de un intermedio de fórmula (X),

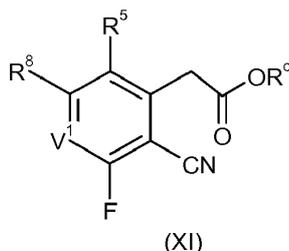


20 en donde R^{19} representa $-(\text{CO})R^f$ y R^f representa $-\text{OH}$ o $-\text{NHOH}$; y

R^8 es como se define aquí arriba.

En un primer paso intermedio de fórmula (X), en donde R^f representa $-\text{OH}$, se transforma en el intermedio correspondiente en el que R^f representa $-\text{NHOH}$, en el presente documento referido como intermedio de fórmula (Xa). En un segundo paso, el intermedio de fórmula (Xa) se somete a reacción con 1,1'-carbodimidiazol, en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano, a temperatura elevada.

Los intermedios de fórmula (IIa), en donde (G) representa (G^5), en donde X representa O, pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (XI),

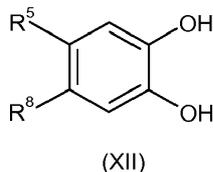


en donde R^5 , R^8 , V^1 y R^c son como se definen aquí arriba.

30 La reacción se efectúa convenientemente en presencia de NH_2OH , en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano

Los intermedios de fórmula $G-R^e$, en donde (G) representa (G^3) como se definió anteriormente, R^e es como se define aquí arriba y W^2 representa CH_2 , pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio

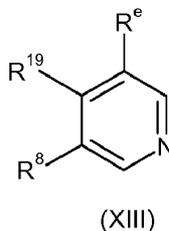
de fórmula (XII),



en donde R^5 y R^8 son como se definen aquí arriba.

- 5 El intermedio de fórmula (XII) se hace reaccionar primero con CH_2I_2 en presencia de una base, p. ej., carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida, a temperatura elevada. El compuesto $(G^3)-H$, en donde W^2 representa CH_2 , así obtenido puede transformarse en el correspondiente compuesto de fórmula $(G^3)-R^e$ de acuerdo con los métodos estándar de alquilación conocidos por el experto en la materia, p. ej., por reacción con yoduro de alquilo, en presencia de una base adecuada, p. ej., *n*-BuLi, en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano.

- 10 Los intermedios de fórmula $G-R^e$ en donde R^e es como se define aquí arriba y (G) representa (G^6) tal como se define aquí anteriormente, pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (XIII),

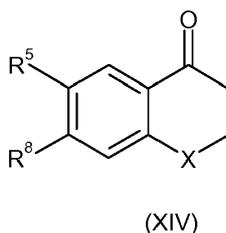


en donde R^e , R^8 y R^{19} son como se define aquí arriba.

- 15 Cuando R^{19} representa amino, el intermedio de fórmula (XIII) se somete a reacción (i) con $HO-S(O)_2-NH_2$, en un disolvente adecuado, p. ej., agua, a temperatura elevada, seguido de (ii) reacción con metilcarboxiacetileno, en presencia de una base, p. ej., carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida y (iii) descarboxilación a temperatura elevada, en presencia de ácido adecuado, p. ej., ácido sulfúrico.

En las reacciones anteriores, el grupo amino del intermedio de fórmula (XIII) generalmente se protegerá primero con un grupo protector apropiado, p. ej., grupo *tert*-butoxicarbonilo, de acuerdo con los métodos conocidos por el experto en la materia.

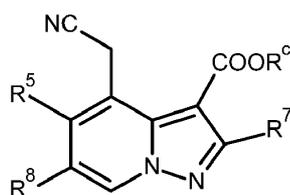
- 20 Los intermedios de fórmula (IIa), en donde (G) representa (G^4) , pueden prepararse mediante un proceso que implica la reacción de un intermedio de fórmula (XIV),



en donde R^5 , R^8 y X son como se definieron aquí anteriormente.

- 25 La reacción puede realizarse de acuerdo con condiciones análogas a las descritas aquí anteriormente para la síntesis del intermedio de fórmula (IIa) en donde (G) representa (G^1) o (G^2) a partir de los intermedios de fórmula (IX).

Alternativamente, los intermedios de fórmula (II), en donde (G) representa (G^6) , pueden prepararse a partir de intermedios de fórmula (IIc),



(IIc)

en donde R⁵, R⁷, R⁸ y R^c son como se definieron anteriormente.

El intermedio (IIc) puede prepararse a partir del intermedio (XIII), como se definió anteriormente, en donde R¹⁹ representa amino y R^e representa metilo, aplicando la siguiente secuencia de pasos:

- 5 (i) reaccionando con *O*-(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina, en un disolvente adecuado, p. ej., 2-metiltetrahidrofurano,
- (ii) reacción posterior con metilcarboxiacetileno, en presencia de una base, p. ej., carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida,
- (iii) halogenación del grupo amino R¹⁹ con un agente halogenante tal como cloruro de cobre y nitrito de sodio, en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico a temperatura elevada (reacción de tipo Sandmeyer), y
- 10 (iv) halogenación de R^e y posterior cianización de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) en donde (G) representa (G¹), X representa NR¹¹ y R¹¹ representa hidrógeno pueden transformarse en los compuestos correspondientes de fórmula (I) o en el intermedio de fórmula (II) en donde R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, por reacción con yoduro de alquilo C₁₋₆, p. ej., yoduro de metilo, en un disolvente adecuado, p. ej., acetona, según métodos conocidos por el experto en la materia.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) en donde (G) representa (G⁵), X representa NR¹¹ y R¹¹ representa hidrógeno pueden transformarse mediante un proceso análogo en los compuestos correspondientes de fórmula (I) o en los intermedios de fórmula (II) en donde (G) representa (G⁵), X representa NR¹¹ y R¹¹ representa alquilo C₁₋₆.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-hidrógeno pueden transformarse en el compuesto correspondiente de fórmula (I), (II) o (III) que comprende un resto (hetero)aril-cloro o (hetero)aril-bromo por reacción con *N*-cloro- o *N*-bromo-succinimida, respectivamente, según métodos conocidos por el experto en la materia.

- 25 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-ciano pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III) que comprenden un resto (hetero)aril-formilo, después de una reacción de dos pasos. El primer paso se efectúa convenientemente en presencia de hidroxilamina, en un disolvente adecuado, p. ej., etanol, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia. El segundo paso se efectúa convenientemente calentando la hidroxilamina obtenida como resultado del primer paso, en un disolvente adecuado, p. ej., anhídrido de ácido acético.

- 30 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-ciano pueden prepararse alternativamente a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III) que comprenden un resto (hetero)aril-formilo en una reacción de una etapa en presencia de hidróxido de amonio y yodo, en un disolvente adecuado, p. ej., THF, según métodos conocidos por el experto en la materia.

- 35 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-ciano pueden prepararse alternativamente a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III) que comprenden un resto (hetero)aril-halógeno, por reacción con cianuro de cobre, en presencia de L-prolina, en un disolvente adecuado, p. ej., dimetilformamida. La reacción se efectúa convenientemente a temperatura elevada.

- 40 Generalmente, los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-halógeno pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III) que comprende un resto (hetero)aril-amino, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.

- 45 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un (hetero)aril-cloruro, (hetero)aril-bromuro o (hetero)aril-yoduro resto pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III) que comprenden un resto (hetero)aril-amino, por reacción con cloruro de cobre, bromuro de cobre o yoduro de potasio, respectivamente. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de nitrito de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., acetona, según métodos conocidos por los expertos en la materia.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-fluoro pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III), que comprenden un resto (hetero)aril-amino, por reacción con éter dietílico de trifluoroborato, en presencia de nitróxido de *tert*-butilo en un disolvente adecuado, p. ej., tetrahidrofurano, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.
- 10 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-difluorometoxi pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III), que comprenden un resto (hetero)aril-hidroxi, por reacción con dietil(bromodifluorometil)fosfonato, en presencia de una base, p. ej., hidróxido de potasio acuoso, en un disolvente adecuado, p. ej., acetonitrilo.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-difluorometoxi pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III), que comprenden un resto (hetero)aril-hidroxi, por reacción con clorodifluoroacetato de etilo, en presencia de una base adecuada, p. ej., carbonato de sodio, en un disolvente adecuado, p. ej., acetonitrilo.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-alcoxi C₁₋₆ pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III), que comprenden un resto (hetero)aril-hidroxi, por reacción con el correspondiente alquil C₁₋₆-haluro, en presencia de una base, p. ej., carbonato de potasio, en un disolvente adecuado, p. ej., acetonitrilo, a temperatura elevada.
- 25 Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-hidroxi pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III), que comprenden un resto (hetero)aril-amino. La reacción se efectúa convenientemente con nitrito de sodio, en presencia de agua, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.
- Los compuestos de fórmula (I) o los intermedios de fórmula (II) o los intermedios de fórmula (III) que comprenden un resto (hetero)aril-amino pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (I), (II) o (III), que comprenden un resto (hetero)aril-nitro, por reacción con metal de hierro, en presencia de cloruro de amonio, a temperatura elevada, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia.
- 30 Cuando se obtiene una mezcla de productos de cualquiera de los procesos descritos anteriormente para la preparación de compuestos o intermedios de acuerdo con la invención, el producto deseado se puede separar de los mismos en una etapa apropiada mediante métodos convencionales tales como HPLC preparativa; o cromatografía en columna que utiliza, por ejemplo, sílice y/o alúmina junto con un sistema disolvente apropiado.
- 35 Cuando los procesos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales. En particular, cuando se desea obtener un enantiómero particular de un compuesto de fórmula (I) o de los intermedios (II) o (III), esto puede producirse a partir de una mezcla correspondiente de enantiómeros usando cualquier procedimiento convencional adecuado para resolver enantiómeros. Así, por ejemplo, derivados diastereoméricos, p. ej., sales, se pueden producir por reacción de una mezcla de enantiómeros de fórmula (I), p. ej., un racemato y un compuesto quiral apropiado, p. ej., una base quiral. Los diastereómeros se pueden separar por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización, y se puede recuperar el enantiómero deseado, p. ej., por tratamiento con un ácido en el caso en que el diastereómero sea una sal. En otro proceso de resolución, se puede separar un racemato de fórmula (I) usando HPLC quiral o SFC quiral.
- 40 Además, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procesos descritos anteriormente. Alternativamente, se puede obtener un enantiómero particular realizando una biotransformación enzimática específica de enantiómeros, p. ej., una hidrólisis de éster usando una esterasa, y luego purificando solo el ácido hidrolizado enantioméricamente puro de las antípodas de éster sin reaccionar. La cromatografía, la recristalización y otros procedimientos de separación convencionales también se pueden usar con productos intermedios o finales donde se desee obtener un isómero geométrico particular de la invención.
- 45 Alternativamente, el enantiómero no deseado se puede racemizar en el enantiómero deseado, en presencia de un ácido o una base, de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la materia, o de acuerdo con los métodos descritos en los Ejemplos adjuntos.
- 50 Durante cualquiera de las secuencias sintéticas anteriores puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en cualquier etapa posterior conveniente utilizando métodos conocidos en la técnica.
- 55

Sección experimental

Abreviaturas/reactivos recurrentes

Ac: acetilo

ACN: acetonitrilo

5 AIBN: azobisisobutironitrilo

Salmuera: disolución acuosa saturada de cloruro de sodio

nBu: n-butilo

tBu: *terc*-butilo

Bz: benzoilo

10 dba: dibencilidenoacetato

DCM: diclorometano

DHP: dihidropirano

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

15 dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

CE_{20/50}: concentración que produce el 20%/50% de la respuesta máxima

Erel: eficacia relativa

ES⁺: ionización positiva por electropulverización

Et: etilo

20 EtOH: etanol

Et₂O: éter dietílico

EtOAc: acetato de etilo

h: hora

HEPES: ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinaetanosulfónico

25 HMPA: hexametilfosforamida

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

HTRF: fluorescencia homogénea de resolución temporal

LC: cromatografía líquida

LCMS: cromatografía líquida espectrometría de masas

30 LDA: diisopropilamida de litio

MeOH: metanol

min: minuto(s)

NCS: N-Clorosuccinimida

NBS: N-Bromosuccinimida

35 NMR: resonancia magnética nuclear

iPrOH: isopropanol

PTSA: ácido p-toluenosulfónico

rt: temperatura ambiente

SFC: cromatografía de fluidos supercríticos

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

5 TLC: cromatografía en capa fina

AMPc: adenosinmonofosfato cíclico

Métodos analíticos

10 Todas las reacciones con aire o reactivos sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno o argón utilizando disolventes secos y cristalería. Los experimentos que requieren irradiación de microondas se realizan en un horno de microondas Biotage Initiator Sixty actualizado con la versión 2.0 del software operativo. Se realizan experimentos para alcanzar la temperatura requerida lo más rápido posible (potencia de irradiación máxima: 400 W, sin enfriamiento externo). Los disolventes y reactivos comerciales generalmente se usaron sin purificación adicional, incluidos los disolventes anhidros cuando fue apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de Aldrich Chemical Company o AcroSeal™ de ACROS Organics). En general, las reacciones fueron seguidas por cromatografía en capa
15 fina, HPLC o análisis de espectrometría de masas.

20 Los análisis de HPLC se realizan utilizando un sistema HPLC Agilent serie 1100 montado con una columna Waters XBridge MS C18, 5 µm, 150 X 4,6 mm. El gradiente va del 100% de disolvente A (agua/ACN/disolución de formiato de amonio 85/5/10 (v/v/v)) al 100% de disolvente B (agua/ACN/disolución de formiato de amonio 5/85/10 (v/v/v)) en 6 minutos con una retención al 100% de B de 5 minutos. El caudal se ajusta a 8 ml/min durante 6 minutos, luego se aumenta a 3 ml/min durante 2 minutos con una retención a 3 ml/min durante 3 minutos. Se utiliza una fracción de 1/25 justo antes de la fuente API. La cromatografía se lleva a cabo a 45 ° C. La disolución de formiato de amonio (pH ~8,5) se prepara por disolución de formiato de amonio (630 mg) en agua (1 l) y adición de hidróxido de amonio al 30% (500 µl).

25 Será evidente para el experto en la materia que se pueden obtener diferentes tiempos de retención (RT) para los datos de LC si se usan diferentes condiciones analíticas.

Las mediciones espectrométricas de masas en modo LCMS se realizan de la siguiente manera:

- Para elución básica, los análisis se realizan utilizando:

30 Se utiliza un espectrómetro de masas cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis LCMS. Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y una clase UPLC Acquity Hclass con detector de matriz de diodos (200 a 400 nm). Los datos se adquieren en una exploración MS completa de m/z 70 a 800 en modo positivo con una elución básica. La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 ° C en una columna Waters Acquity UPLC BEHC18 de 1,7 µm (2,1 x 50 mm) para elución básica. La elución en gradiente se realiza con agua/ACN/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) (disolvente A) y ACN/agua/formiato de amonio (95/5/63 mg/L) (disolvente B). Volumen de inyección: 1 µl. Flujo completo en MS.

35 Programa básico "4 min"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5

ES 2 819 841 T3

Programa básico "10 min"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	0	100	0,4
5,35	0	100	0,5
7,30	0	100	0,5

- Para elución ácida, los análisis se realizan utilizando:

- 5 Se utiliza un espectrómetro de masas cuadrupolo simple QDA Waters para el análisis LCMS. Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y una clase UPLC Acquity Hclass con detector de matriz de diodos (200 a 400 nm). Los datos se obtienen en una exploración MS completa de m/z 70 a 800 en modo positivo con una elución ácida. La separación de fase inversa se lleva a cabo a 45 ° C en una columna Waters Acquity UPLC HSS T3 de 1,8 µm (2,1 x 50 mm) para elución ácida. La elución en gradiente se realiza con agua/ACN/TFA (95/5/0,5 ml/l) (disolvente A) y ACN (disolvente B). Volumen de inyección: 1 µl. Flujo completo en MS.

10 Programa ácido "4 min"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	5	95	0,4
3,25	5	95	0,5
4	5	95	0,5

Programa ácido "10 min"

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	Flujo (ml/min)
0	99	1	0,4
0,8	99	1	0,4
5,3	5	95	0,4
5,35	5	95	0,5
7,30	5	95	0,5

- 15 Algunas mezclas de reacción podrían tratarse usando cartuchos de fase de separación Isolute® (de Biotage), columnas ácidas o cartuchos de extracción y extracción SPE (fase sólida). Los materiales brutos podrían purificarse mediante cromatografía de fase normal, cromatografía de fase inversa (ácida o básica), separación quiral o recristalización.

La cromatografía de fase inversa normal se realiza usando columnas de gel de sílice (gel de sílice de malla 100: 200 o columnas Puriflash®-50SIHC-JP de Interchim).

- 20 La cromatografía preparativa de fase inversa se realiza de la siguiente manera:

– La purificación por LCMS (modo básico, preparación de LCMS) usando un espectrómetro de masas de triple

cuadripolo de SQD o QM Waters se usa para la purificación por LCMS. Este espectrómetro está equipado con una fuente ESI y una bomba cuaternaria Waters con controlador de LC prep. con detector de matriz de diodos (210 a 400 nm).

- 5 *Parámetros MS:* Tensión capilar ESI 3 kV. Tensión del cono y del extractor 10. Temperatura del bloque fuente 120 ° C. Temperatura de desolvatación 300 ° C. Flujo de gas de cono 30 l/h (nitrógeno), flujo de gas de desolvatación 650 l/h. Los datos se adquieren en una exploración MS completa de m/z 100 a 700 en modo positivo con una elución ácida o básica.

- 10 *Parámetros LC:* La separación de fase inversa se realiza a temperatura ambiente en una columna XBridge prep OBD C18 (5 µm, 30 x 50 mm) (elución básica). La elución en gradiente se realiza con agua (disolvente A), ACN (disolvente B), bicarbonato de amonio en agua 8 g/l + 500 µl/l NH₄OH 30% (disolvente C) (pH ~8,5). Caudal de HPLC: 35 ml/min a 60 ml/min, volumen de inyección: 1 ml. La relación de división se establece en +/-1/6000 a MS.

Tiempo (min)	A (%)	B (%)	C (%)	Flujo (ml/min)
0	85	5	10	35
1	85	5	10	35
7	5	85	10	35
9	5	95	0	60
12	5	95	0	60
12,5	85	5	10	35
16	85	5	10	35

- 15 Las separaciones cromatográficas quirales preparativas se realizan usando instrumentos de cromatografía de fase líquida o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) con diversas mezclas de alcoholes inferiores y alcanos C₅ a C₈ lineales, ramificados o cíclicos a 360 ml/min. Las mezclas de disolventes y las columnas se describen en procedimientos individuales.

Los productos generalmente se secaron al vacío antes de los análisis finales y la presentación a pruebas biológicas.

- 20 Los espectros de RMN (NMR) se registran en un espectrómetro de RMN Ultrashield BRUKER AVANCEIII de 400 MHz equipado con una estación de trabajo Windows 7 Professional con el software Topspin 3.2 y una sonda de banda ancha de doble resonancia de 5 mm (PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075) o una sonda de triple resonancia de 1 mm (PATXI 1H/ D-13C/15N Z-GRD Z868301/004). Los compuestos fueron estudiados en DMSO-d₆, CDCl₃ o disolución de MeOH-d₄ a una temperatura de sonda de 300 K y a una concentración de 10 mg/ml. El instrumento se bloquea en la señal de deuterio de DMSO-d₆, CDCl₃ o MeOH-d₄. Los desplazamientos químicos se exponen en ppm campo abajo del TMS (tetrametilsilano) tomado como patrón interno.

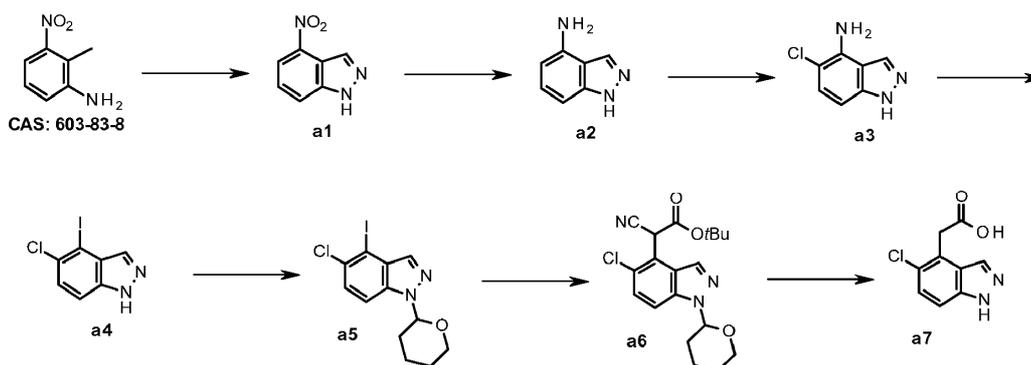
- 25 Nomenclatura

Los compuestos en la siguiente sección siguen la convención de nomenclatura de IUPAC y fueron nombrados con la ayuda de Biovia Draw 2016.

Intermedios

A. Síntesis de intermedios de fórmula (II)

- 30 A.1 Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il) acético a7.

A.1.1. Síntesis de 4-nitro-1H-indazol **a1**

- 5 A una disolución de 2-metil-3-nitroanilina (50 g, 328 mmol) en AcOH (700 ml), se le añadió una disolución de NaNO₂ (45,4 g, 657 mmol) en agua (100 ml) a 0 ° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y se filtró. El filtrado se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 45 g de 4-nitro-1H-indazol **a1**.

Rendimiento: 84%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,03 Hz, 2H).

A.1.2. Síntesis de 1H-indazol-4-amina **a2**

- 10 A una disolución de 4-nitro-1H-indazol **a1** (20 g, 122 mmol) en EtOH (1 l), se añadió Pd/C (8 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h en autoclave bajo presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto bruto se lavó con Et₂O para proporcionar 14 g de 1H-indazol-4-amina **a2**.

Rendimiento: 86%.

- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (brs, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 7,94, 7,50 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,94 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 7,50 Hz, 1H), 5,69 (brs, 2H).

A.1.3. Síntesis de 5-cloro-1H-indazol-4-amina **a3**

- 20 A una disolución de 1H-indazol-4-amina **a2** (10 g, 75,10 mmol) en THF (600 ml), se le añadió H₂SO₄ (1,34 ml, 7,51 mmol) se añadió a -78 ° C y se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos seguido de la adición de disolución de NCS (10 g, 75,18 mmol) en THF (100 ml) a la misma temperatura. La reacción se agitó a -78°C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completar la reacción, se añadió Na₂CO₃ a -78 ° C y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 30% en n-hexanos como eluyente para proporcionar 10 g de 5-cloro-1H-indazol-4-amina **a3**.

- 25 Rendimiento: 79%

LCMS (ES⁺): 168 (M + H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (brs, 1H), 8,13-8,23 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,32 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H).

A.1.4. Síntesis de 5-cloro-4-yodo-1H-indazol **a4**

- 30 A una disolución de 5-cloro-1H-indazol-4-amina **a3** (50 g, 299 mmol) en una disolución acuosa 6N de HCl (3,3 l) a 0 ° C, se añadió una disolución de NaNO₂ (31 g, 448 mmol) en agua (1 l). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota una disolución de KI (99,26 g, 598 mmol) en agua (1 l) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 10% en n-hexanos como eluyente para proporcionar 30 g de 5-cloro-4-yodo-1H-indazol **a4**.

- 35 Rendimiento: 36%.

LCMS (ES⁺): 279 (M + H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,44-13,66 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H).

A.1.5. Síntesis de 5-cloro-4-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol a5

5 A una disolución de 5-cloro-4-yodo-1H-indazol **a4** (30 g, 107 mmol) en cloroformo (600 ml), se añadió PTSA (4,1 g, 21,5 mmol) seguido de la adición de DHP (27 g, 321 mmol) a 0° C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, la reacción se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 6% en n-hexanos como eluyente para proporcionar 28 g de 5-cloro-4-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **a5**.

Rendimiento: 72%.

10 LCMS (ES⁺): 362 (M + H)⁺.

A.1.6. Síntesis de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-cianoacetato de *terc*-butilo a6

15 A una disolución de 5-cloro-4-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-indazol **a5** (11 g, 30,38 mmol) en DMF (150 ml), se le añadieron CuI (1,27 g, 6,68 mmol), Cs₂CO₃ (24,76 g, 75,95 mmol) y 2-cianoacetato de *terc*-butilo (8,57 g, 60,77 mmol), y la reacción se calentó a 80 ° C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, se añadió agua fría y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 5% en n-hexanos como eluyente para proporcionar 8 g de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-cianoacetato de *terc*-butilo **a6**.

Rendimiento: 70%.

20 LCMS (ES⁺): 376 (M + H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (d, *J* = 1,75 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,77 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,63 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 3,83-3,94 (m, 1H), 3,71-3,82 (m, 1H), 2,29-2,46 (m, 1H), 1,63-1,84 (m, 2H), 1,44 (m, 3H), 1,40 (s, 9 H).

A.1.7. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il) acético a7

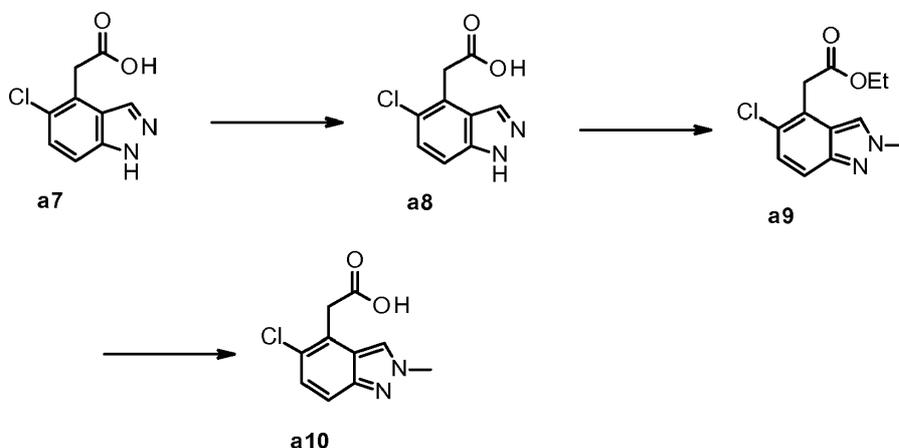
25 Una disolución agitada de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-4-il)-2-cianoacetato de *terc*-butilo **a6** (7 g, 18,67 mmol) en una disolución acuosa 6 N de HCl (70 ml) se calentó a 95 ° C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la reacción se basificó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con EtOAc. La capa acuosa se acidificó con una disolución acuosa 6 N de HCl hasta pH 5 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar 2 g de ácido 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il) acético **a7**.

30 Rendimiento: 51%.

LCMS (ES⁺): 211 (M + H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,21 (brs, 1H), 12,54 (brs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,79 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H).

35 A.2 Síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il) acético a10.



A.2.1. Síntesis de 5-cloro-1H-indazol-4-carboxilato de etilo a8

Se añadió cloruro de tionilo (1,1 ml, 10 mmol) gota a gota a 0°C a una disolución de ácido 5-cloro-1H-indazol-4-carboxílico **a7** (1 g, 4,76 mmol) en EtOH (5 ml) y se agitó a 40°C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 1,39 g de 5-cloro-1H-indazol-4-carboxilato de etilo **a8**, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): cuantitativo. LCMS (ES⁺): 239/241 (M + H)⁺.

A.2.2. Síntesis de 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il) acetato de etilo a9

Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (203 µl, 3,15 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de 5-cloro-1H-indazol-4-carboxilato de etilo **a8** (409 mg, 1,49 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EtOH al 5% en DCM (+ 0,5% de NH₄OH) como eluyente para proporcionar 379 mg de 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il) acetato de etilo **a9**.

Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES⁺): 253/255 (M + H)⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,19 4,05 (m, 5H), 4,01 (s, 2H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

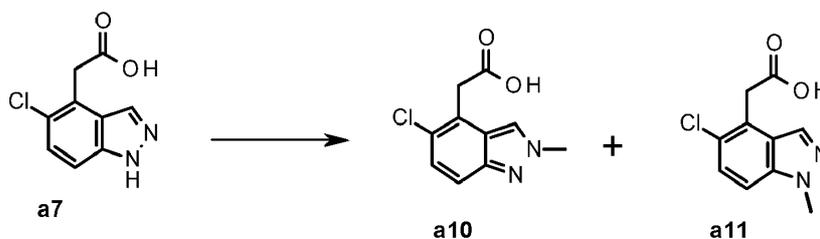
A.2.3. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il) acético a10

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (96 mg, 2,24 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il)acetato de etilo **a9** (379 mg, 1,50 mmol) en THF/agua (1:1, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se acidificó con una disolución acuosa 1N de HCl, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 262 mg de ácido 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il)acético **a10** como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 78%.

LCMS (ES⁺): 225/227 (M + H)⁺.

A.3 Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il) acético a11

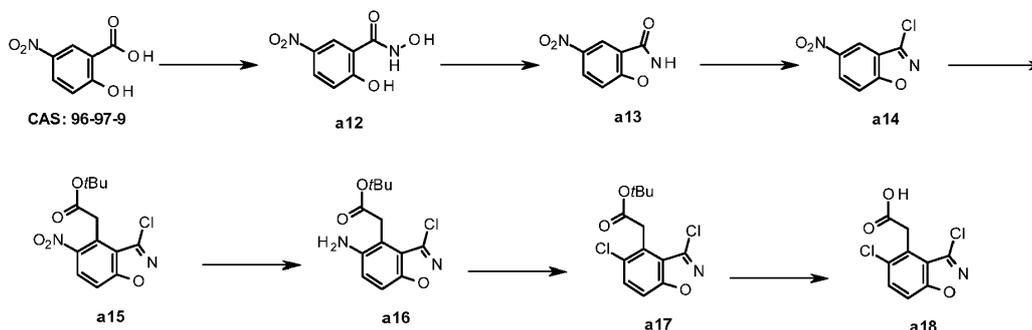


Se añadió hidróxido de potasio (1,61 g, 28,5 mmol) a una disolución de ácido 5-cloro-1H-indazol-4-carboxílico **a7** (1,00 g, 4,75 mmol) en acetona (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió yodometano (0,9 ml, 14,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante unos días. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua (2 x 20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se acidificó con una disolución acuosa 1 N de HCl, se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 856 mg de una mezcla ~1: 1 de ácido 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il) acético **a10** y ácido 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il) acético **a11** como un sólido pardo, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 80%.

LCMS (ES⁺): 225/227 (M + H)⁺.

A.4. Síntesis de ácido 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il) acético a18.



A.4.1. Síntesis del ácido 2-hidroxi-5-nitro-bencenocarbohidroxámico a12

5 Se añadió DMF catalítica (4 gotas) a temperatura ambiente a una disolución de ácido 5-nitrosalicílico (comercial, 5,00 g, 27,3 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, luego se concentró al vacío. El residuo se recogió en dioxano (20 ml) y se añadió una disolución de hidroxilamina al 50% en agua (10 ml, 164 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O. El precipitado obtenido se filtró y se enjuagó con Et₂O para proporcionar 7,13 g de ácido 2-hidroxi-5-nitro-bencenocarbohidroxámico **a12**, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

10 Rendimiento (bruto): cuantitativo.

A.4.2. Síntesis de 5-nitro-1,2-benzoxazol-3-ona a13

15 Una disolución de ácido 2-hidroxi-5-nitro-bencenocarbohidroxámico **a12** (3,00 g, 15,1 mmol) en THF (60 ml) se calentó a reflujo, luego se añadió a reflujo una disolución de 1,1'-carbodiimidazol (4,91 g, 30,3 mmol) en THF (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se recogió con agua, luego la mezcla se acidificó a pH 1 con HCl concentrado y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc y agua. La capa orgánica se extrajo con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se acidificó luego a pH 2 con HCl concentrado. El precipitado resultante se separó por filtración para proporcionar 788 mg de 5-nitro-1,2-benzoxazol-3-ona. **a13**.

Rendimiento: 29%.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,04 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H).

A.4.3. Síntesis de 3-cloro-5-nitro-1,2-benzoxazol a14

25 Una disolución de 5-nitro-1,2-benzoxazol-3-ona **a13** (1,45 g, 8,05 mmol) en cloruro de fosforilo (12 ml, 0,13 mmol) se calentó a 150 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, luego K₂CO₃ sólido, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir 1,3 g de 3-cloro-5-nitro-1,2-benzoxazol **a14**.

Rendimiento (bruto): 82%.

GC-MS: 199 (M⁺)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

30 A.4.4. Síntesis de 2-(3-cloro-5-nitro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo a15

35 Cloroacetato de *terc*-butilo (1,07 ml, 0,28 mmol) y una disolución de 3-cloro-5-nitro-1,2-benzoxazol **a14** (1,31 g, 6,61 mmol) en DMSO (20 ml) se agregaron a una disolución de *terc*-BuOK (4,37 g, 38,98 mmol) en DMSO (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se añadió salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 1,31 g de 2-(3-cloro-5-nitro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo **a15**.

Rendimiento (bruto): 63,5%.

GC-MS: 257 (M-*t*Bu)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

A.4.5. Síntesis de 2-(5-amino-3-cloro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo a16

2-(3-cloro-5-nitro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo **a15** (1,31 g, 4,20 mmol) y hierro (1,17 g, 20,98 mmol) en una mezcla de EtOH/HCl ac. 1N (4:1, 50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 1% en DCM como eluyente para producir 677 mg de 2-(5-amino-3-cloro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo **a16**.

Rendimiento: 57%.

LCMS (ES⁺): 227/229 (M-*t*Bu + H)⁺.

A.4.6. Síntesis de 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo a17

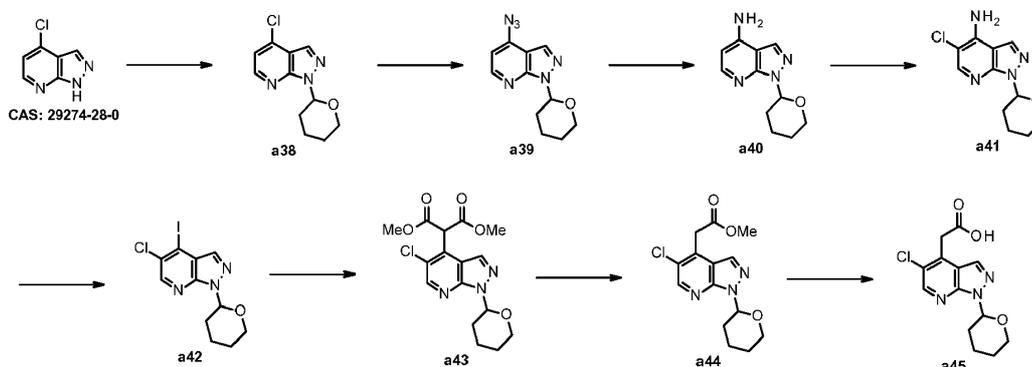
Se añadió una disolución de HCl concentrado (330 μ l, 3,84 mmol) a una disolución de 2-(5-amino-3-cloro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo **a16** (434 mg, 1,53 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, luego se añadió una disolución de nitrito de sodio (127 mg, 1,84 mmol) en agua (800 μ l). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego se añadió una disolución de cloruro de cobre (I) (304 mg, 3,07 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío para proporcionar 270 mg de 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo **a17**, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

A.4.7. Síntesis de ácido 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il) acético a18

2-(5-Amino-3-cloro-1,2-benzoxazol-4-il) acetato de *terc*-butilo **a17** (270 mg, 0,89 mmol) se disolvió en una disolución 1N de HCl en dioxano (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se concentró al vacío para producir 270 mg de ácido 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il) acético **a18**, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 72% en 2 pasos.

A.5. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acético a45



A.5.1. Síntesis de 4-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridina a38

A una disolución de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridina (5 g, 32,5 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron PTSA.H₂O (6,19 g, 32,5 mmol) y DHP (8,77 ml, 97,5 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 20% en *n*-hexanos como eluyente para proporcionar 4,45 g de 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **a38** como un sólido blanco.

Rendimiento: 58%.

LCMS (ES⁺): 238,0 (M + H)⁺, 99% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,46 (d, *J* = 4,9 Hz, 1 H), 6,04 (dd, *J* = 10,3 Hz, 2,45 Hz, 1 H), 3,89-4,02 (m, 1 H), 3,64-3,77 (m, 1 H), 1,98-2,11 (m, 1 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,73-1,84 (m, 1 H), 1,54-1,62 (m, 3H).

A.5.2. Síntesis de 4-azido-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridina a39

A una disolución de 4-cloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **a38** (4,40 g, 18,5 mmol) en DMF (60 ml) se añadió NaN₃ (3,39 g, 52,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 70 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 120 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 3,44 g de 4-azido-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **a39** como un semisólido pardo.

Rendimiento: 76%.

5 LCMS (ES⁺): 245,0 (M + H)⁺, 79% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, *J* = 5,37 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,12 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 6,01 (dd, *J* = 10,27, 2,45 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 3,63-3,76 (m, 2 H), 1,97-2,09 (m, 2 H), 1,84-1,96 (m, 1 H), 1,66-1,83 (m, 2 H).

A.5.3. Síntesis de 1-tetrahidropiran-2-ilpirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **a40**

10 A una disolución de 4-azido-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **a39** (3,4 g, 13,9 mmol) en MeOH (44 ml) se añadió Pd/C (0,18 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h a presión de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 2% en DCM como eluyente para proporcionar 2,49 g de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **a40** como un sólido pardo

15 Rendimiento: 82%.

LCMS (ES⁺): 219,0 (M + H)⁺, 96% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 5,38 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,19 (d, *J* = 5,38 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J* = 10,27, 1,96 Hz, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 3H), 1,50-1,58 (m, 2H).

20 A.5.4. Síntesis de 5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **a41**

25 A una disolución de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **a40** (2,49 g, 11,4 mmol) en DCM (30 ml) se añadió NCS (1,51 g, 11,4 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (150 ml) y se extrajo con DCM (3 x 60 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 2% en DCM como eluyente para proporcionar 2,7 g de 5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **a41** como un sólido amarillo.

Rendimiento: 93%.

LCMS (ES⁺): 253,0 (M + H)⁺, 99% de pureza.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,20 (brs, 2H), 5,83 (dd, *J* = 10,5, 2,2 Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,66-1,87 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H).

A.5.5. Síntesis de 5-cloro-4-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridina **a42**

35 Una disolución agitada de CuI (4,70 g, 21,4 mmol) en CH₃CN (56 ml) se calentó a 50 ° C seguido de la adición de *t*BuONO (6,19 ml, 53,5 mmol) a 50 ° C. La mezcla de reacción se agitó a 50 ° C durante 30 minutos. Se añadió 5-cloro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-amina **a41** (2,70 g, 10,7 mmol) a 50 ° C, y la mezcla de reacción se calentó a 80 ° C durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 1% en DCM como eluyente para proporcionar 2,6 g de 5-cloro-4-yodo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina **a42** como un sólido amarillo

40 Rendimiento: 67%.

LCMS (ES⁺): 364,0 (M + H)⁺, 98,9% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,96 (dd, *J* = 10,03, 2,20 Hz, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 2,39-2,44 (m, 1H), 2,00-2,14 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H).

45 A.5.6. Síntesis de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) propanodioato de dimetilo **a43**

50 A una disolución de 5-cloro-4-yodo-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridina **a42** (120 g, 330,6 mmol) y Cs₂CO₃ (215,07 g, 660,10 mmol) en DMSO (1,2 l) se añadió dimetilmalonato (52,33 g, 396,06 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró, luego se añadió agua (2,4 l) al filtrado. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 2,4 l), se secó y se concentró al vacío para proporcionar 360 g de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)

propanodioato de dimetilo **a43** bruto como un aceite amarillo, que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

A.5.7. Síntesis de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a44**

5 A una disolución de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) propanodioato de dimetilo **a43** (330,6 mmol) en DMSO (1200 ml) se añadieron LiCl (27,66 g, 652,56 mmol) y agua (120 ml), luego la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por HPLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró, luego se añadió agua (2,4 l) al filtrado. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 2,4 l), se secó y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 5% a 50% en éter de petróleo, luego el producto se lavó con una disolución de éter de petróleo y EtOAc (6:1, 1,4 l) para proporcionar 140 g de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a44** como un sólido blanco

10 Rendimiento: cuantitativo.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,08-6,05 (dd, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,85-1,65 (m, 3H).

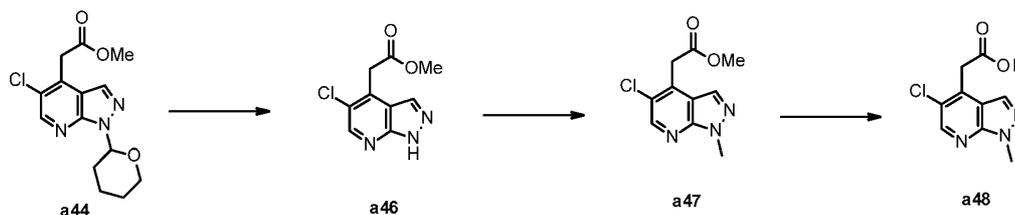
A.5.8. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acético **a45**

15 A una disolución de **a44** (1,2 g, 3,9 mmol) en THF/agua (14:2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (250 mg, 5,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío para proporcionar 1,26 g de ácido 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acético **a45**, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES⁺): 296,0/298,0 (M + H)⁺.

20 A.6. Síntesis de ácido 2-(5-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético **a48**.



A.6.1. Síntesis de 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a46**

25 A una disolución agitada de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a44** (3,0 g, 9,7 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución 4N de HCl en dioxano (12 ml, 48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, luego se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando MeOH al 50% en DCM a MeOH al 100% como eluyente para proporcionar 1,63 g de 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ilo) acetato de metilo **a46** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 75%.

LCMS (ES⁺): 226,2/228,2 (M + H)⁺.

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

A.6.2. Síntesis de 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a47**

35 A una disolución de 2-(5-cloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a46** (1,52 g, 6,74 mmol) en DMF (10 ml) agitada bajo nitrógeno se añadieron yodometano (0,5 ml, 8 mmol) y K₂CO₃ (1,4 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 h, luego se inactivó con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (70 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (3 x 70 ml), salmuera (70 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 0% a 100% en isohexano, seguido de MeOH al 1% al 20% en EtOAc para producir 692 mg de 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a47** como un aceite incoloro que cristalizó en un sólido blanco.

40 Rendimiento: 43%.

LCMS (ES⁺): 240,2/242,2 (M + H)⁺.

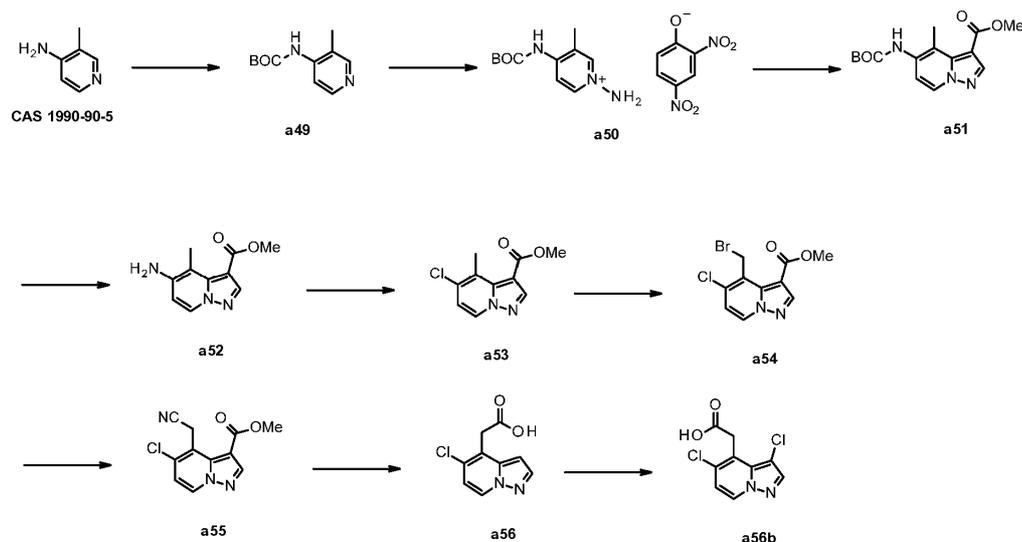
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

A.6.3. Síntesis de ácido 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acético a48

A una disolución de 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acetato de metilo **a47** (300 mg, 1,25 mmol) en THF/agua (6: 2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (59 mg, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró al vacío para proporcionar 282 mg de ácido 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acético **a48**, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. Rendimiento (bruto): 5

LCMS (ES⁺): 225,9/227,9 (M + H)⁺.

A.7. Síntesis de ácido 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético a56b.

10 A.7.1. Síntesis de N-(3-metil-4-piridilo) de *tert*-butilo a49

A una disolución de 3-metilpiridin-4-amina (10 g, 92,6 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TEA (14 g, 138 mmol) y DMAP (1,12 g, 9,25 mmol) seguido de la adición de (BOC)₂O (22,2 g, 101 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM 15 (3 x 70 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 16,2 g de N-(3-metilpiridin-4-il) carbamato de *tert*-butilo **a49**, que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación.

LCMS (ES⁺): 209 (M + H)⁺, 96% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,22-8,26 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

A.7.2. Síntesis de N-(1-amino-3-metil-4-piridil) carbamato de *tert*-butilo; 2,4-dinitrofenolato a50

A una disolución de N-(3-metilpiridin-4-il) carbamato de *tert*-butilo **a49** (10 g, 48 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (60 ml) se añadió O-(2,4-dinitrofenil) hidroxilamina (9,51 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 5 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El bruto obtenido se purificó triturando con Et₂O (20 ml) y se secó al vacío para proporcionar 18,6 g de N-(1-amino-3-metil-4-piridil) carbamato de *tert*-butilo; 2,4-dinitrofenolato **a50** como un sólido pardo. 25

Rendimiento: 95% (2 pasos).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,47-8,54 (m, 2H), 8,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H), 6,32 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

A.7.3. Síntesis de 5-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a51

A una disolución de N-(1-amino-3-metil-4-piridil) carbamato de *tert*-butilo; 2,4-dinitrofenolato **a50** (9 g, 22,1 mmol) y metil prop-2-inoato (3,72 g, 44,3 mmol) en DMF (50 ml) se agregó K₂CO₃ (7,64 g, 55,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc de 0 a 15% en hexanos como eluyente para proporcionar 2,08 g de 5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a51** como un sólido amarillo claro. 30 35

Rendimiento: 31%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,20-7,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

A.7.4. Síntesis de 5-amino-4-metil-pirazolo [1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a52

- 5 A una disolución de 5-((*terc*-butoxicarbonil) amino)-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a51** (4 g, 13,1 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (15 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego a temperatura ambiente durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml), se basificó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 30% en hexanos como eluyente para proporcionar 2,08 g de 5-amino-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a52** como un sólido amarillo claro.

Rendimiento: 77%.

LCMS (ES⁺): 206 (M + H)⁺, 86% de pureza.

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,55-6,64 (m, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

A.7.5. Síntesis de 5-cloro-4-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a53

- 20 A una disolución de 5-amino-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a52** (1,8 g, 8,78 mmol) en HCl concentrado (15 ml) se añadió a 0°C una disolución de CuCl (2,17 g, 21,9 mmol) en HCl concentrado (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego se añadió una disolución de NaNO₂ (0,78 g, 11,4 mmol) en agua (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 2N de NaOH (hasta pH 5) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 8% en hexanos para proporcionar 1,36 g de 5-cloro-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a53** como un sólido amarillo claro.

Rendimiento: 69%.

LCMS (ES⁺): 225 (M + H)⁺, 71% de pureza.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

A.7.6. Síntesis de 4-(bromometil)-5-cloro-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a54

- 30 A una disolución de 5-cloro-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a53** (0,50 g, 2,23 mmol) en CCl₄ (15 ml) se le añadió NBS (0,43 g, 2,45 mmol) seguido de la adición de Bz₂O₂ (0,05 g, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 8 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 7% en hexanos como eluyente para proporcionar 0,62 g de 4-(bromometil)-5-cloropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a54** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 92%.

LCMS (ES⁺): 303 (M + H)⁺, 89% de pureza.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91-8,97 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,55 (brs, 2H), 3,84 (s, 3H).

A.7.7. Síntesis de 5-cloro-4-(cianometil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a55

- 40 A una disolución de 4-(bromometil)-5-cloropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a54** (0,62 g, 2,04 mmol) en CH₃CN (10 ml) se le añadieron TMSCN (0,30 g, 3,06 mmol) y TBAF (3,00 ml, 3,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc del 0 al 6% en hexanos como eluyente para proporcionar 0,49 g de 5-cloro-4-(cianometil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a55** como un sólido blanco.

Rendimiento: 96%.

LCMS (ES⁺): 250 (M + H)⁺, 98% de pureza.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (brs, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

A.7.8. Síntesis de ácido 2-(5-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético a56

5 A una disolución de 5-cloro-4-(cianometil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a55** (0,49 g, 1,96 mmol) en agua (8 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (15 ml), se basificó con una disolución acuosa 2N de NaOH (15 ml) y se extrajo con una disolución de MeOH al 10% en DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El bruto obtenido se purificó triturando con una disolución de Et₂O al 10% en hexanos (3 x 20 ml) para proporcionar 0,37 g de ácido 2-(5-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético **a56** como un sólido blanquecino.

Rendimiento: 90%.

10 LCMS (ES⁺): 211 (M + H)⁺, 96,5% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,55-12,84 (m, 1H), 8,62-8,71 (m, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,47 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H).

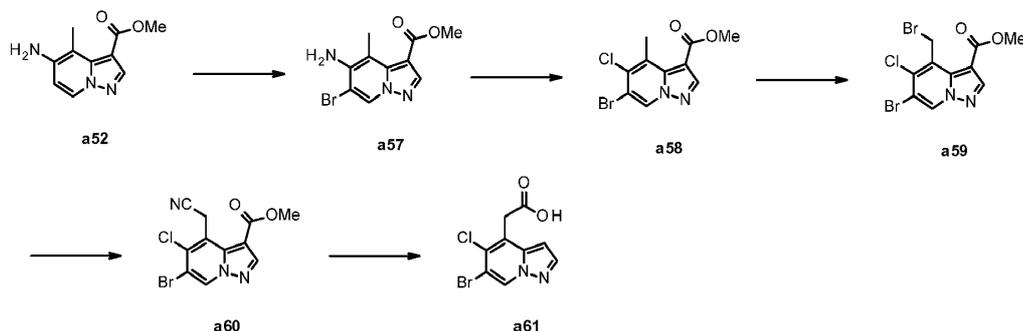
A.7.9. Síntesis de ácido 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético a56b

15 Una mezcla de ácido 2-(5-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético **a56** (230 mg, 1,09 mmol), ácido tricloroisocianúrico (84 mg, 0,36 mmol) y zeolita Y, hidrógeno (40 mg) en ACN (5 ml) se agitó a 80 ° C durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (modo ácido, LCMS prep.) para proporcionar 45 mg de ácido 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético **a56b**.

Rendimiento: 17%.

LCMS (ES⁺): 245,0/247,0/249,0 (M + H)⁺.

20 A.8. Síntesis de ácido 2-(6-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético a61



A.8.1. Síntesis de 5-amino-6-bromo-4-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a57

25 A una disolución de 5-amino-4-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a52** (2,7 g, 13,2 mmol) en DCM (30 ml) se añadió NBS (2,34 g, 13,2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h, luego a temperatura ambiente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 15% en hexanos como eluyente para proporcionar 3 g de 5-amino-6-bromo-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a57** como un sólido blanquecino.

30 Rendimiento: 80%.

LCMS (ES⁺): 284,0 (M + H)⁺, 97% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

A.8.2. Síntesis de 6-bromo-5-cloro-4-metil-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a58

35 A una disolución de 5-amino-6-bromo-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a57** (2,80 g, 9,86 mmol) en HCl concentrado (15 ml) se añadió NaNO₂ (0,74 g, 10,8 mmol) a 0 ° C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se añadió gota a gota una disolución de CuCl (1,17 g, 11,8 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con agua con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc al 15% en hexanos como eluyente para proporcionar 2,4 g de 6-bromo-5-cloro-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a58** como un sólido blanquecino.

40

Rendimiento: 80%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

A.8.3. Síntesis de 6-bromo-4-(bromometil)-5-cloro-pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a59

5 A una disolución de 6-bromo-5-cloro-4-metilpirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a58** (2,35 g, 7,74 mmol) en CCl₄ (30 ml) se añadió NBS (1,52 g, 8,52 mmol) seguido de la adición de AIBN (0,13 g, 0,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 10 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Después de completarse, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 2,2 g de 6-bromo-4-(bromometil)-5-cloropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a59** como un sólido blanquecino, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 74%.

LCMS (ES⁺): 382 (M + H)⁺, 80% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,56 (s, 2H).

A.8.4. Síntesis de 6-bromo-5-cloro-4-(cianometil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo a60

15 A una disolución de 6-bromo-4-(bromometil)-5-cloropirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a59** (2,10 g, 5,49 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió una disolución 1N de TBAF en THF (1,73 g, 5,49 mmol), seguido de la adición de TMSCN (0,55 g, 5,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 1,45 g de 6-bromo-5-cloro-4-(cianometil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a60** como un sólido blanquecino, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 80%.

LCMS (ES⁺): 328 (M + H)⁺, 44% de pureza.

25 A.8.5. Síntesis de ácido 2-(6-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético a61

30 Una disolución agitada de 6-bromo-5-cloro-4-(cianometil) pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo **a60** (1,10 g, 3,35 mmol) en H₂SO₄ concentrado (12 ml) y agua (4 ml) se calentó a 110 ° C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC y LCMS. Una vez completada, la mezcla de reacción se inactivó hasta pH 5 con una disolución 2N de NaOH y se extrajo con una disolución de MeOH al 10% en DCM (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna usando MeOH del 0 al 6% en DCM como eluyente para proporcionar 0,41 g de ácido 2-(6-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il) acético **a61** como un sólido blanquecino.

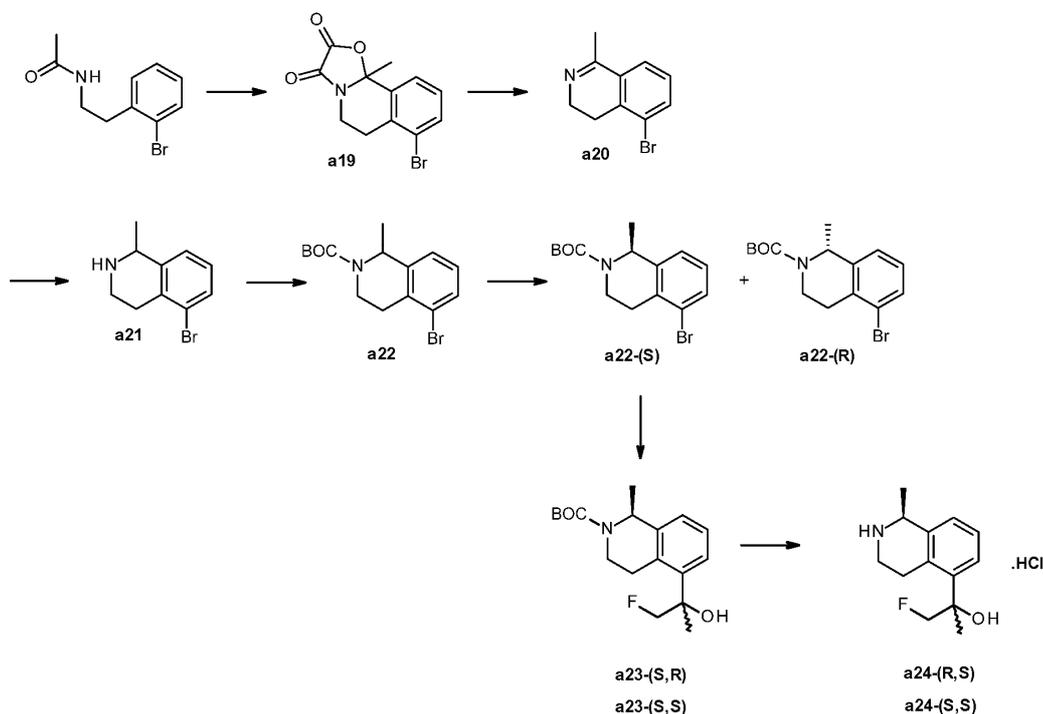
Rendimiento: 42%.

LCMS (ES⁺): 289 (M + H)⁺, 96% de pureza.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,84 (brs, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 2,45 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,96 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H).

B. Síntesis de intermedios de fórmula (III)

B.1 Síntesis de hidrocloreto de (1R)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol a24-(R,S) e hidrocloreto de (1S)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol a24-(S,S)



2.1.1. Síntesis de 7-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a19**

5 A una disolución de *N*-[2-(2-bromofenil)etil]acetamida (comercial, 106,5 g, 439,8 mmol) en DCM (1,5 l) se le añadió gota a gota, a 0 ° C, cloruro de oxalilo (72 ml, 792,3 mmol). La mezcla se agitó a 0° C durante 2 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0° C y se añadió cloruro férrico (86 g, 530,2 mmol) en 2 porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (2,5 l) y luego se inactivó a 0° C con una disolución concentrada de amoníaco 12M (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 108 g de 7-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a19** como un sólido pardo, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 83%.

LCMS (ES⁺): 296/298 (M + H)⁺.

2.1.2. Síntesis de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a20**

15 A una suspensión de 7-bromo-10b-metil-6,10b-dihidro-5H-[1,3]oxazolo[2,3-a]isoquinolina-2,3-diona **a19** (108 g, 364,72 mmol) en MeOH (1,5 l) se añadió gota a gota a ácido sulfúrico (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 65°C, luego se inactivó a 0° C con una disolución concentrada de amoníaco 15 M (300 ml). La mezcla se concentró al vacío y se añadió agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo 6 veces con DCM (1 l). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 86,44 g de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a20** como un sólido pardo, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 95%.

HPLC (modo básico): RT 4,75 min, 87% de pureza.

2.1.3. Síntesis de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a21**

25 A una disolución de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina **a20** (86,44 g, 347,1 mmol) en EtOH (2 l) se añadió a 0 ° C borohidruro de sodio (13,2 g, 349 mmol) en porciones (13*1 gramo). La mezcla se agitó a 0° C durante 2 h, luego se añadió una disolución acuosa 5N de disolución de HCl (250 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró EtOH al vacío. Se añadió DCM (1 l) y la mezcla se inactivó a 0° C con una disolución concentrada de amoníaco 6 M (400 ml). La capa orgánica se extrajo dos veces con DCM (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 83 g de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a21** como un sólido pardo, que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

Rendimiento (bruto): 85%.

HPLC (modo básico): RT 4,53 min, 80% de pureza.

2.1.4. Síntesis de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2 (1H)-carboxilato de *tert*-butilo **a22**, **a22-S** y **a22-R**

A una disolución de 5-bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **a21** (78 g, 276 mmol) en DCM (1 l) se añadió TEA (160 ml, 1136 mmol) a 0 ° C. Se añadió entonces gota a gota una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (65 g, 294,8 mmol) en DCM (250 ml) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró dos veces en una mezcla de MeOH/n-hexanos (1:2, 450 ml) para producir 63 g de 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **a22** (Rendimiento: 70%, HPLC (Modo básico): RT 6,59 min, 98% de pureza) como un sólido blanco.

La separación quiral (SFC, Whelko 01 (R, R), 50*227 mm, 360 ml/min, 220 nm, 25 ° C, eluyente: de 20% de iPrOH) de racemato 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **a22** proporcionó:

- 25,1 g de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **a22-(S)** como un sólido. Rendimiento: 40%. HPLC (modo básico): RT 6,59 min, 91% de pureza. Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30° C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 4,86 min, 97,7% ee. 29,3 g de (1R)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo **a22-(R)** como un sólido.

Rendimiento: 46%.

HPLC (modo básico): RT 6,59 min, 98% de pureza.

Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 250*4,6 mm, 1 ml/min, 220 nm, 30 ° C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 50/50/0,1) RT 5,62 min, 92,4% ee.

2.1.5. Síntesis de (1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a23-(S,R)** y (1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a23-(S, S)**

- Se disolvió (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a22-(S)** (7 g, 21,45 mmol) en tetrahidrofurano seco (107 ml) a-78 ° C. Se añadió gota a gota n-BuLi (26,8 ml, 32,93 mmol) y la mezcla se agitó a-78°C durante 10 minutos. Se añadió fluoroacetona (4,78 ml, 64,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 1 N de HCl (350 ml), luego se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, filtrado y concentrado al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, LC estándar). La separación quiral (LC, chiralpak IC, 80*380 mm, 300 ml/min, 220 nm, 30 ° C, eluyente: 10% de iPrOH en heptano) proporcionó: 1,137 g de (1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a23-(S, R)** como un sólido beis.

Rendimiento: 20%

LCMS (ES⁺): 268,0 (M-*t*Bu + H)⁺.

Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 150*4,6 mm, 1,5 ml/min, 220 nm, 30 ° C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 10/90/0,1): RT 2,37 min, 100% ee.

- 1,074 g de (1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a23-(S, S)** como un sólido beis.

Rendimiento: 19%

LCMS (ES⁺): 268,0 (M-*t*Bu + H)⁺.

Análisis quiral (LC, Whelko-01 (R,R), 150*4,6 mm, 1,5 ml/min, 220 nm, 30 ° C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 10/90/0,1): RT 2,72 min, 100% ee.

2.1.6. Síntesis de hidrocloreto de (1R)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a24-(R,S)** e hidrocloreto de (1S)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a24-(S,S)**

Se disolvió (1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **a23-(S,R)** (1,137 g, 3,516 mmol) en dioxano (18 ml) a temperatura ambiente. Se añadió una disolución 4N de HCl en dioxano (8,8 ml, 35 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 950 mg de hidrocloreto de (1R)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a24-(R,S)** como un sólido beis.

Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES⁺): 224,0 (M + H)⁺.

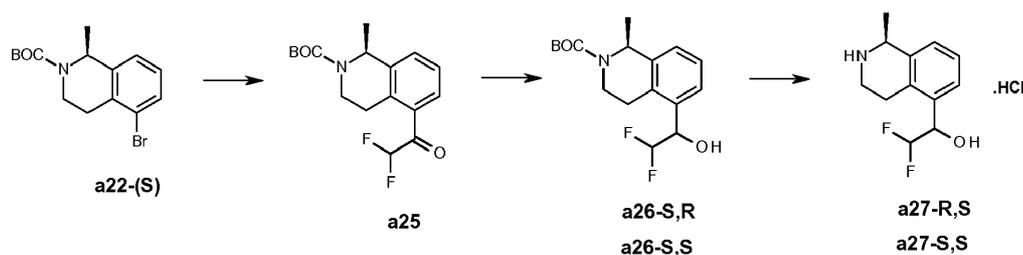
Hidrocloruro de (1S)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a24**-(S,S)

El compuesto **a24**-(S,S) puede sintetizarse de acuerdo con el mismo método usando (1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a23**-(S,S) como material de partida.

5 Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES⁺): 224 (M + H)⁺.

B.2 Síntesis de hidrocloruro de (1R)-2,2-difluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a27**-R,S e hidrocloruro de (1S)-2,2-difluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a27**-S,S



10 2.2.1. Síntesis de (1S)-5-(2,2-difluoroacetil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a25**

Una disolución de (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **a22**-(S) (38 g, 116,5 mmol) en THF seco (disolución 0,2 M) y una disolución comercial de n-BuLi en n-hexanos (1,6 M, 130 mmol, 1,1 equiv.) se bombearon a 2,25 ml/min y 0,375 ml/min respectivamente, y se mezclaron en un microchip de vidrio enfriado a -40 ° C. La corriente de flujo mixto se bombeó en la zona de reacción 1 del microchip y luego se combinó con una disolución de difluoroacetato de etilo (54 ml, 498 mmol, 4,3 equiv.) en THF seco (2,4 M) bombeado a 0,75 ml/min. La corriente resultante se hizo pasar a través de la zona de reacción 2 del microchip a -40° C. Finalmente, la corriente de flujo global que sale del reactor se recogió y se inactivó a temperatura ambiente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (350 ml). Cuando se consumieron todas las disoluciones de alimentación, se obtuvo una mezcla de reacción de 2 capas. La capa acuosa se separó de la capa orgánica y luego se extrajo dos veces con EtOAc (400 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de fase normal usando 10% de EtOAc en heptano como eluyente proporcionó 22,7 g de (1S)-5-(2,2-difluoroacetil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a25** como un aceite incoloro.

Rendimiento: 57%.

25 LCMS (ES⁺): 270,0 (M-*t*Bu + H)⁺, 94,6% de pureza.

2.2.2. Síntesis de (1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26**-S,R y (1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26**-S,S

A una disolución de (1S)-5-(2,2-difluoroacetil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a25** (90,6 g, 278 mmol) en DCM (1 l) se añadió borohidruro de litio (13 g, 596 mmol) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C y luego se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió lentamente con agua (100 ml) y una disolución acuosa 0,5 N de HCl (1,8 l). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 91,3 g de (1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26** racémico como un sólido blanco.

35 La separación quiral (SFC, Lux-Cell-2, 50*257 mm, 360 ml/min, 220 nm, 30 ° C, eluyente: 7% de iPrOH) de 103 g de material racemato **a26** proporcionó:

- 50 g de (1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26**-S,R.

Rendimiento: 48% LCMS (ES⁺): 272,0 (M-*t*Bu + H)⁺ Análisis quiral (LC, OD, 150*4,6 mm, 1,5 ml/min, 220 nm, 30° C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 10/90/0,1): RT 2,11 min, 99,6% ee.

40 52,7 g de (1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26**-S,S. Rendimiento: 51%

LCMS (ES⁺): 272,0 (M-*t*Bu + H)⁺

Análisis quiral (LC, OD, 150*4,6 mm, 1,5 ml/min, 220 nm, 30° C, eluyente: EtOH/n-heptano/DEA 10/90/0,1): RT 4,27

min, 99,7% ee.

2.2.3. Síntesis de hidrocloreto de (1R)-2,2-difluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a27-R, S** e hidrocloreto de (1S)-2,2-difluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a27-S,S**

5 A una disolución de (1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26-S, R** (50 g, 152,7 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se añadió gota a gota una disolución 4N de HCl en dioxano (100 ml, 400 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar 34 g de hidrocloreto de (1R)-2,2-difluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a27-R,S**, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

10 Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES⁺): 228,0 (M + H)⁺

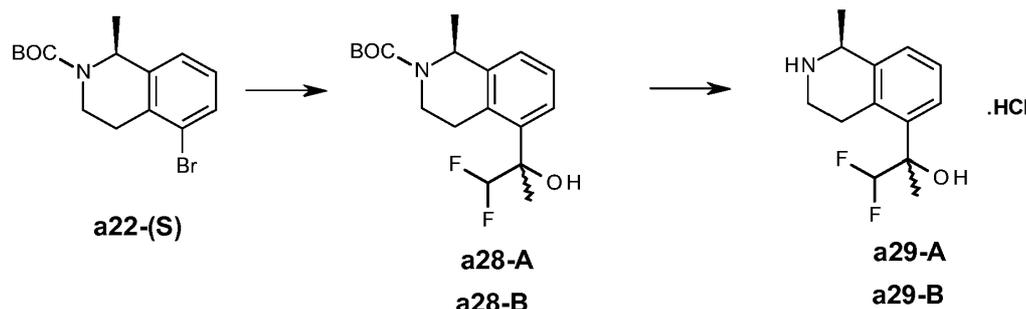
Hidrocloreto de (1S)-2,2-difluoro-1-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]etanol **a27-S,S**

El compuesto **a27-S,S** puede sintetizarse de acuerdo con el mismo método usando (1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxietil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a26-S,S** como material de partida.

15 Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES⁺): 228,0 (M + H)⁺

B.3 Síntesis de isómeros de hidrocloreto de 1,1-difluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a29-A** y **a29-B**



20 2.3.1. Síntesis de isómeros **a28-A** y **a28-B** de (1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo

Se disolvió (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a22-(S)** (1 g, 3,066 mmol) en THF (20 ml) a -78 ° C. Se añadió gota a gota nBuLi (2,7 M, 2,3 ml, 6,1 mmol) seguido de 1,1-difluoroacetona (766 µl, 9,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se inactivó con agua y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, LC estándar) para producir 286 mg de racemato (1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **a28** (Rendimiento: 27%, LCMS (ES⁺): 242 (M-tBu + H)⁺/ 286 (M + H)⁺).

30 La separación quiral (LC, Chiralpak IC, 76*380 mm, 200 ml/min, 220 nm, 30 °C, eluyente: 10% de iPrOH en heptano) de 2,5 g de racemato bruto **a28** proporcionó:

- 1,6 g del isómero A (1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **a28-A**.

Análisis quiral (LC, IC, 150*4,6 mm, 1,5 ml/min, 220 nm, 30° C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 10/90/0,1): RT 2,83 min, 100% ee.

35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,5, 2,4 Hz, 1H), 5,91 (t, *J* = 55,3 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 38,5 Hz, 1H), 3,81-3,29 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,67 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

- 900 mg del isómero B (1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **a28-B**

40 Análisis quiral (LC, IC, 150*4,6 mm, 1,5 ml/min, 220 nm, 30° C, eluyente: iPrOH/n-heptano/DEA 10/90/0,1): RT 4,97 min, 100% ee.

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (s, 2H), 7,12 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 55,5$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 49,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 67,1$ Hz, 1H), 3,47-3,17 (m, 2H), 3,07 (s, 1H), 2,22 (s, 1H), 1,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H).

5 2.3.2. Síntesis de isómeros de hidrocloreto de 1,1-difluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol a29-A y a29-B

10 A una disolución del isómero A (1S)-5-[(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a28-A** (948 mg, 2,78 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió gota a gota una disolución 4N de HCl en dioxano (7 ml, 28 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h, luego se concentró al vacío para producir 760 mg del isómero A hidrocloreto de 1,1-difluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a29-A** como un sólido blanco.

Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES^+): 242,0 (M + H)⁺.

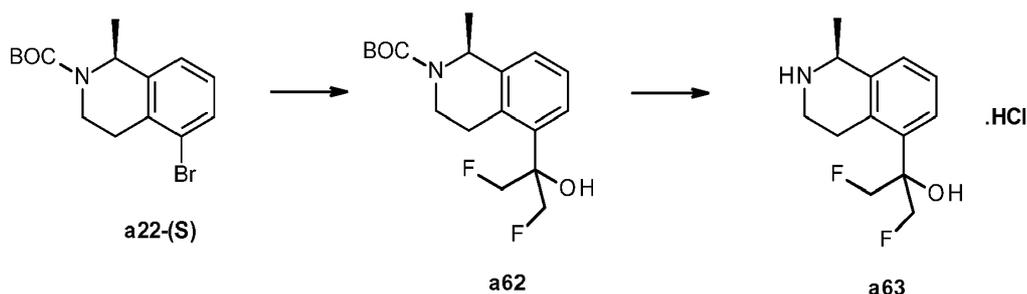
Isómero B 1,1-difluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol a29-B

15 El compuesto **a29-B** puede sintetizarse de acuerdo con el mismo método usando el isómero B (1S)-5-[(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de *tert*-butilo **a28-B** como material de partida.

Rendimiento (bruto): cuantitativo.

LCMS (ES^+): 242,0 (M + H)⁺.

B.4 Síntesis de hidrocloreto de 1,3-difluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol a63



20 2.4.1. Síntesis de (1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo a62

25 Se disolvió (1S)-5-bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato **a22-(S)** (2 g, 6,131 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) a -78 ° C. Se añadió gota a gota N-butil litio (7,66 ml, 12,3 mmol), y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió difluoroacetona (1,35 ml, 18,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa 1 N de HCl (50 ml), luego se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, LC estándar) para producir 983 mg de (1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de *tert*-butilo **a62** como un aceite amarillo.

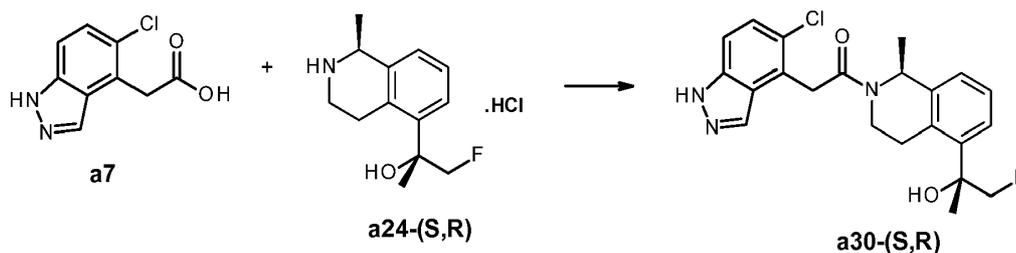
Rendimiento: 47%.

30 LCMS (ES^+): 286,0 (M-*t*Bu + H)⁺

Ejemplos

C. Síntesis de compuestos de fórmula (I)

C.1 Método A. Síntesis de 2-(cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a30-(S,R)



Se disolvieron hidrocloreto de (1R)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol **a24-(R,S)** (100 mg, 0,38 mmol) y ácido 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il) acético **a7** (81 mg, 0,38 mmol) en ACN (4 ml) a temperatura ambiente, luego se añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (98 mg, 0,50 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,12 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se enfrió a 0° C antes de agregar 4-metilmorfolina (0,13 ml, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró al vacío. El residuo se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, una disolución acuosa 1N de HCl y agua, luego se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para producir 75 mg de 2-(cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a30-(S,R)** como un aceite incoloro.

Rendimiento (bruto): 47%.

LCMS (ES⁺): 416,0/418,0 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con un método análogo al Método A. Cuando esté disponible comercialmente, el material de partida se identifica por sus números de registro CAS.

Núm.	Ácidos II	Aminas III	Condiciones, tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
a30-(S,S)	a7	a24-(S,S)	rt, durante la noche	-	48 (bruto)
a31	a7	a27-R,S	rt, durante la noche	-	38 (bruto)
a32	a7	a27-S,S	rt, durante la noche	-	45 (bruto)
a33-A	a7	a29-A	rt, durante la noche	-	100 (bruto)
a33-B	a7	a29-B	rt, durante la noche	-	100 (bruto)
a34	a10	a27-R,S	rt, durante la noche	-	44
a35	a10	a27-S,S	rt, durante la noche	-	47
a36	a10/a11	a27-R S	rt, durante la noche	RP-LCMS básica	20
a37	a10/a11	a27-S S	rt, durante la noche	RP-LCMS básica	24
1	a18	a27-S,S	2h	RP-LCMS básica, luego NP usando 0 a 20% de MeOH en DCM	3
29	a56b	a24-S,S	rt, durante la noche	RP-LCMS básica	58
a76	a56	a27-S,S	3h	RP-LCMS básica	55

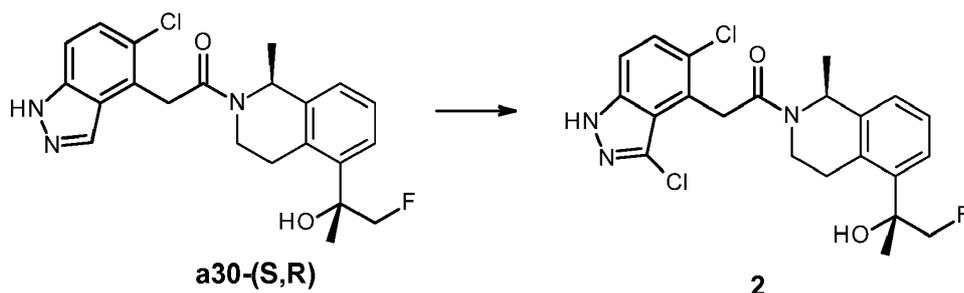
2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a30-(S,S)**

LCMS (ES⁺): 416,0/418,0 (M + H)⁺, 89,5% de pureza

2-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a31**

LCMS (ES⁺): 420,0/422,0 (M + H)⁺.

- 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a32
LCMS (ES⁺): 420,0/422,0 (M + H)⁺.
- 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona, isómero A a33-A
- 5 LCMS (ES⁺): 434,0/436,0 (M + H)⁺, 94% de pureza.
- 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona, isómero B a33-B
LCMS (ES⁺): 434,0/436,0 (M + H)⁺, 94% de pureza.
- 10 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a34
LCMS (ES⁺): 434,0/436,0 (M + H)⁺.
- 2-(5-cloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a35
LCMS (ES⁺): 434,0/436,0 (M + H)⁺.
- 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a36
- 15 LCMS (ES⁺): 434,0/436,0 (M + H)⁺.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,44-7,32 (m, 2H), 7,32-7,18 (m, 2H), 6,10 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,42 (dq, *J* = 13,8, 6,7 Hz, 1H), 4,41-4,23 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,61 (ddd, *J* = 14,0, 9,7, 4,9 Hz, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).
- 20 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a37
LCMS (ES⁺): 434,0/436,0 (M + H)⁺.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,18 (m, 2H), 6,21-6,11 (m, 0H), 6,12 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 4,3 Hz, 0H), 5,75 (s, 1H), 5,51-5,35 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,36-4,09 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (ddd, *J* = 14,1, 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,10-2,78 (m, 2H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H).
- 25 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 1
LCMS (ES⁺): 455,0/457,0/459,0 (M + H)⁺, 98,9% de pureza.
- 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletíl]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 29
- 30 LCMS (ES⁺): 450,0/452,0/454,0 (M + H)⁺, 95,5% de pureza.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,36-7,10 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,53-5,29 (m, 2H), 4,69-4,16 (m, 4H), 4,10-3,65 (m, 2H), 3,58-3,40 (m, 1H), 1,72-1,30 (m, 6H)
- 2-(5-cloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a76
- 35 LCMS (ES⁺): 420/422 (M + H)⁺.
- C.2 Método B. Síntesis de 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 2



- 5 2-(5-cloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a30-(S, R)** (75 mg, 0,1803 mmol) se disolvió en THF (2 ml) a temperatura ambiente y se agregó NCS (30 mg, 0,2157 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, LCMS prep.) para producir 26 mg de 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **2** como un sólido blanco.

Rendimiento: 32%.

LCMS (ES⁺): 450,0/452,0/454,0 (M + H)⁺, 100% de pureza.

- 10 Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con un método análogo al Método B. Cuando está disponible comercialmente, el material de partida se identifica por sus números de registro CAS.

Núm.	Material de partida	Condiciones, tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
3	a30-(S,S)	rt por 4 h, luego reflujo por 4 h	Modo básico, preparación de LCMS	36
4	a31	rt durante 4 h	Modo básico, preparación de LCMS	19
5	a32	rt durante 4 h	Modo básico, preparación de LCMS	26
6	a33-A	rt, durante la noche	Trituración en Et ₂ O	99
7	a33-B	rt, durante la noche	Trituración en Et ₂ O	99
8	a34	rt, durante la noche	Modo básico, preparación de LCMS	34
9	a35	70° C durante 4 h	Modo básico, preparación de LCMS	34
10	a36	70° C durante 4 h	Modo básico, preparación de LCMS	29
11	a37	70° C durante 4h	Modo básico, preparación de LCMS	30
a78	a77	rt, durante la noche	-	81 (bruto)

2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **3**

- 15 LCMS (ES⁺): 450,0/452,0/454,0 (M + H)⁺, 100% de pureza.

2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **4**

LCMS (ES⁺): 454,0/456,0/458,0 (M + H)⁺, 100% de pureza.

2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **5**

- 20 LCMS (ES⁺): 454,0/456,0/458,0 (M + H)⁺, 100% de pureza.

Isómero A 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **A 6**

LCMS (ES⁺): 468,0/470,0/472,0 (M + H)⁺, 96,4% de pureza.

Isómero B 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 7

LCMS (ES⁺): 468,0/470,0/472,0 (M + H)⁺, 96,5% de pureza.

5 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 8

LCMS (ES⁺): 468,0/470,0/472,0 (M + H)⁺, 99,2% de pureza.

2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 9

LCMS (ES⁺): 468,0/470,0/472,0 (M + H)⁺, 99,1% de pureza.

10 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etia]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 10

LCMS (ES⁺): 468,0/470,0/472,0 (M + H)⁺, 92,1% de pureza.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*re*) δ 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,53-7,34 (m, 1H), 7,34-7,19 (m, 3H), 6,11 (dd, *J* = 7,2, 5,1 Hz, 1H), 5,45 (dq, *J* = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 4,98 (dd, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, *J* = 18,6, 16,8 Hz, 1H), 4,28-4,15 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 3,67 (ddd, *J* = 13,9, 9,7, 4,8 Hz, 1H), 3,20-2,94 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 11

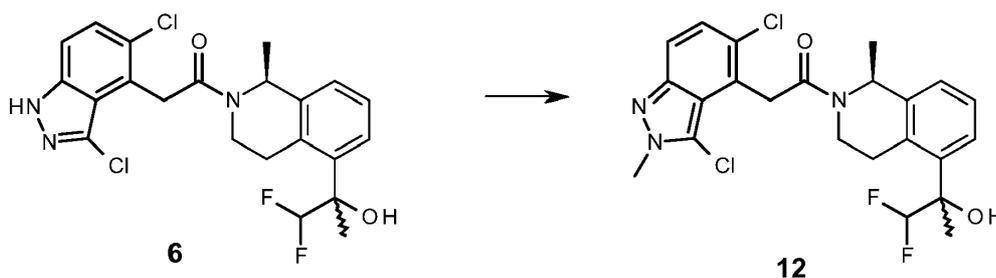
LCMS (ES⁺): 468,0/470,0/472,0 (M + H)⁺, 99,2% de pureza.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 9,3, 6,3, 2,7 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,05 (t, *J* = 4,9 Hz, 0H), 5,45 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 4,48-4,30 (m, 1H), 4,30-4,17 (m, 2H), 4,07 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 3,61 (ddd, *J* = 14,1, 10,8, 4,2 Hz, 1H), 3,14-2,88 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

25 Isómero A 2-(6-bromo-3,5-dicloro-pirazolo[1,5-*a*]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a78

LCMS (ES⁺): 547,0/549,0/551,0 (M + H)⁺, 92,7% de pureza.

C.3. Método C. Síntesis del isómero A 12 y del isómero B 13 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona



30 Se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (33 mg, 0,21 mmol) a una disolución del isómero A 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **6** (100 mg, 0,21 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con agua (2 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, preparación de LCMS) para producir

35 30 mg del isómero A 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **12** como un sólido blanco. Rendimiento: 29%

LCMS (ES⁺): 482,0/484,0/486,0 (M + H)⁺, 89,4% de pureza

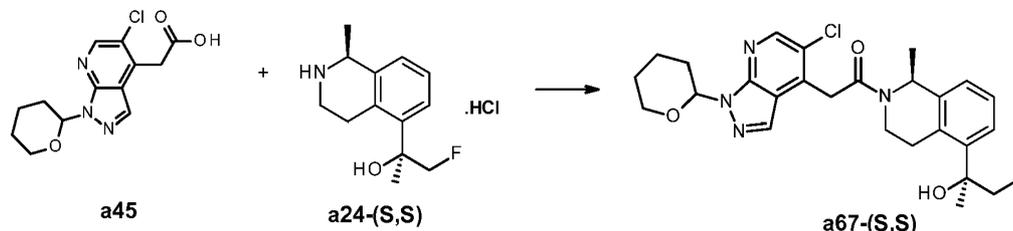
Isómero B13 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona

40 El compuesto 13 puede sintetizarse de acuerdo con el mismo método usando el isómero B 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **7** como material de partida.

Rendimiento: 34%

LCMS (ES⁺): 482,0/484,0/486,0 (M + H)⁺, 96,1% de pureza

C.4. Método A2 Síntesis de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a67-(S,S)**



5

Se disolvieron hidrocloreto de (1S)-1-fluoro-2-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il]propan-2-ol clorhidrato **a24-(S,S)** (645 mg, 2,45 mmol) y ácido 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il) acético **a45** (734 mg, 2,45 mmol) y HBTU (1130 mg, 2,95 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente, luego se añadió DIPEA (982 mg, 7,366 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se lavó tres veces con salmuera, luego se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de EtOAc de 40% a 100% en heptano como eluyente para producir 946 mg de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a67-(S,S)**.

10

Rendimiento (bruto): 77%.

15 LCMS (ES⁺): 501,2/503,2 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con un método análogo al Método A2. Cuando está disponible comercialmente, el material de partida se identifica por sus números de registro CAS.

Núm.º	Ácidos II	Aminas III	Condiciones, tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
a67-(S,R)	a45	a24-(S,R)	rt, 2 h	NP utilizando 0 a 15% de MeOH en DCM	95
a68-A	a45	a29-A	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	96
a68-B	a45	a29-B	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	88
a69	a45	a63	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	85
a70-(S,R)	a48	a24-(S,R)	rt, 2 h	NP usando EtOAc de 40 a 100% en heptano, luego LC estándar de modo básico	cuantitativo
a70-(S,S)	a48	a24-(S,S)	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	cuantitativo
a71-A	a48	a29-A	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	74
a71-B	a48	a29-B	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	73
a72	a48	a63	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	77
a73-(S,R)	a11	a24-(S,R)	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	80
a73-(S,S)	a11	a24-(S,S)	rt, 2 h	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en heptano	83
a74-A	a11	a29-A	rt, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	71
a74-B	a11	a29-B	rt, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	56

Núm.º	Ácidos II	Aminas III	Condiciones, tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
a75	a11	a63	rt, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	71
a77	a61	a29-A	rt, durante la noche	-	97

2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a67-(S,R)

LCMS (ES⁺): 501,1/503,1 (M + H)⁺.

- 5 Isómero A 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a68-A

LCMS (ES⁺): 519,1/521,1 (M + H)⁺.

Isómero B 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a68-B

- 10 LCMS (ES⁺): 519,1/521,1 (M + H)⁺.

2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a69

LCMS (ES⁺): 519,1/521,1 (M + H)⁺.

- 15 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a70-(S,R)

LCMS (ES⁺): 431,1/433,1 (M + H)⁺.

2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a70-(S,S)

LCMS (ES⁺): 431,1/433,1 (M + H)⁺.

- 20 Isómero A 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a71-A

LCMS (ES⁺): 449,1/451,1 (M + H)⁺.

Isómero B 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a71-B

- 25 LCMS (ES⁺): 449,1/451,1 (M + H)⁺.

2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a72

LCMS (ES⁺): 449,1/451,1 (M + H)⁺.

- 30 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-((1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a73-(S,R)

LCMS (ES⁺): 430,1/432,1 (M + H)⁺.

2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-((1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a73-(S,S)

LCMS (ES⁺): 430,1/432,1 (M + H)⁺.

- 35 Isómero A 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona a74-A

LCMS (ES⁺): 448,0/450,0 (M + H)⁺.

Isómero B 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-((2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona a74-B

LCMS (ES⁺): 448,0/450,0 (M + H)⁺.

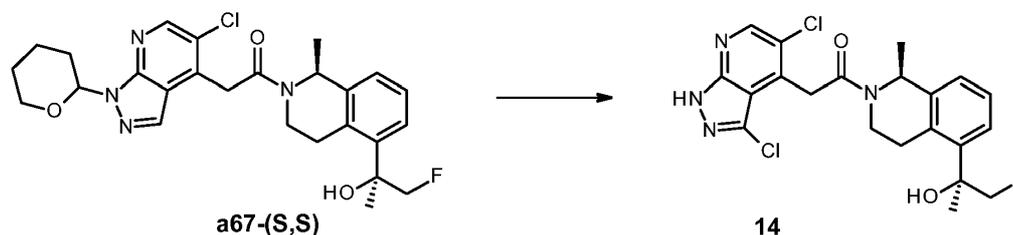
5 2-(5-cloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona a75

LCMS (ES⁺): 448,0/450,0 (M + H)⁺.

Isómero A 2-(6-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona isómero A a77

LCMS (ES⁺): 512,0/514,0/516,0 (M + H)⁺.

10 C.5. Método B2 Síntesis de 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona 14



15 Paso 1: Una mezcla de 2-(5-cloro-1-tetrahidropiran-2-il-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona **a67-(S,S)** (916 mg, 1,83 mmol) y zeolita Y, hidrógeno (5 mg) en ACN (12 ml) se agitó a 65° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 Paso 2: La mezcla se disolvió en una disolución 4N de HCl en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se neutralizó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de EtOAc del 40% al 100% en heptano como eluyente, luego por cromatografía de fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 380 mg de 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona **14**.

Rendimiento: 44,7% (2 pasos).

LCMS (ES⁺): 451,2/453,2/455,2 (M + H)⁺, 98,5% de pureza

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,36-7,11 (m, 4H), 5,48 (m, 1H), 5,43-5,28 (m, 1H), 4,69-4,27 (m, 4H), 4,04-3,70 (m, 2H), 3,56-3,36 (m, 1H), 3,30-3,08 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con un método análogo al Método B2. Cuando está disponible comercialmente, el material de partida se identifica por sus números de registro CAS.

Núm.	Material de partida	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
15	a67-(S,R)	RP-LCMS básica	cuantitativo
16	a68-A	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en hexanos	28
17	a68-B	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en hexanos	33
18	a69	NP utilizando 40 a 100% de EtOAc en hexanos	32

30

2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-1(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)]etanona 15

LCMS (ES⁺): 451,2/453,2/455,2 (M + H)⁺, 97,7% de pureza.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,37-7,12 (m, 3H), 5,55-5,21 (m, 2H), 4,81-4,23 (m, 4H), 4,01-3,74 (m, 2H), 3,61-3,33 (m, 1H), 1,69-1,48 (m, 3H), 1,46-1,11 (m, 3H).

2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona isómero A 16

LCMS (ES⁺): 469,0/471,0/473,0 (M + H)⁺, 95,6% de pureza.

5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,37-7,13 (m, 3H), 6,20 (td, J = 55,7, 8,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 24,1 Hz, 1H), 5,40 (dq, J = 29,1, 6,6 Hz, 1H), 4,63-4,26 (m, 2H), 4,08-3,85 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 12,6, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 3,62-3,39 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona isómero A 17

LCMS (ES⁺): 469,0/471,0/473,0 (M + H)⁺, 95,4% de pureza.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,38-7,16 (m, 3H), 6,21 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 19,7 Hz, 1H), 5,39 (dq, J = 35,9, 6,7 Hz, 1H), 4,64-4,24 (m, 2H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 16,7, 5,8 Hz, 1H), 3,41 (ddt, J = 26,8, 14,7, 5,7 Hz, 1H), 1,61 (q, J = 3,7 Hz, 4H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

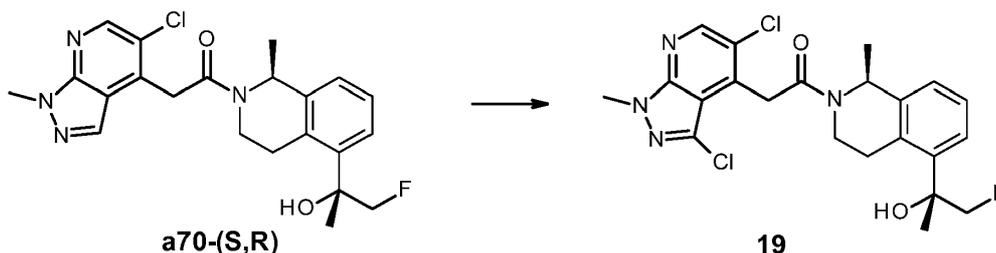
2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 18

15 LCMS (ES⁺): 469,0/471,0/473,0 (M + H)⁺, 95,2% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14,11 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,41-7,13 (m, 3H), 6,01 (d, J = 21,0 Hz, 1H), 5,40 (dq, J = 31,3, 6,7 Hz, 1H), 4,88-4,26 (m, 6H), 4,07-3,73 (m, 2H), 3,56-3,33 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 100,4, 6,6 Hz, 3H),

6,6 Hz, 3H).

20 C.6. Método B3. Síntesis de 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 19



Una mezcla de 2-(5-cloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a70-(S,R)** (229 mg, 0,53 mmol), ácido tricloroisocianúrico (41 mg, 0,17 mmol) y zeolita Y, hidrógeno (5 mg) en ACN (6 ml) se agitó a 60° C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna de MeOH del 0 al 5% en DCM como eluyente, luego por cromatografía de fase inversa (modo básico, LC estándar) para proporcionar 75 mg de 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **19**. Rendimiento: 30%

LCMS (ES⁺): 465,0/467,0/469,0 (M + H)⁺, 98% de pureza.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,37-7,13 (m, 3H), 5,54-5,27 (m, 2H), 4,87-4,25 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,99-3,76 (m, 1H), 3,51 (tt, J = 17,0, 6,0 Hz, 1H), 3,27-3,12 (m, 1H), 1,68-1,47 (m, 3H), 1,37 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H).

Los siguientes compuestos pueden sintetizarse de acuerdo con un método análogo al Método B3. Cuando está disponible comercialmente, el material de partida se identifica por sus números de registro CAS.

N °	Material de partida	Condiciones, tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
20	a70-(S,S)	60 ° C, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	45
21	a71-A	60 ° C, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	61
22	a71-B	60 ° C, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	20
23	a72	60 ° C, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	48
24	a73-(S,R)	60 ° C, 3 h	Modo básico, preparación de LCMS	69

N °	Material de partida	Condiciones, tiempo	Condiciones de purificación	Rendimiento (%)
25	a73-(S,S)	60 ° C, 3 h	Modo básico, preparación de LCMS	55
26	a74-A	60 ° C, 2 h	Modo básico, preparación de LCMS	72
27	a74-B	60 ° C, 1 h	Modo básico, preparación de LCMS	63
28	a75	60 ° C, 3 h	Modo básico, preparación de LCMS	83
30	a76	rt, durante la noche	Modo básico, preparación de LCMS	52

2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-((1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 20

LCMS (ES⁺): 465,0/467,0/469,0 (M + H)⁺, 92,7% de pureza.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,39-7,11 (m, 3H), 5,51-5,28 (m, 2H), 4,66-4,28 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,79 (ddd, J = 12,5, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 3,56-3,33 (m, 2H), 3,28-3,05 (m, 1H), 1,70-1,48 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

Isómero A 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 21

LCMS (ES⁺): 483,0/485,0/487,0 (M + H)⁺, 98,2% de pureza.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,43-7,08 (m, 3H), 6,21 (t, J = 55,7 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 19,6 Hz, 1H), 5,38 (dq, J = 37,2, 6,7 Hz, 1H), 4,67-4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,54 (dt, J = 16,8, 5,8 Hz, 1H), 3,38 (dt, J = 15,8, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (q, J = 3,4 Hz, 4H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

Isómero B 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona

- 15 LCMS (ES⁺): 483,0/485,0/487,0 (M + H)⁺, 100% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8,66 (s, 1H), 7,35-7,15 (m, 3H), 6,20 (td, J = 55,8, 8,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 22,9 Hz, 1H), 5,40 (dq, J = 30,5, 6,7 Hz, 1H), 4,63-4,26 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (dt, J = 12,1, 5,8 Hz, 1H), 3,76 (ddd, J = 12,7, 8,4, 4,1 Hz, 1H), 3,58-3,44 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

- 20 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 23

LCMS (ES⁺): 483,0/485,0/487,0 (M + H)⁺, 90,5% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,36-7,17 (m, 3H), 6,01 (d, J = 20,9 Hz, 1H), 5,49-5,27 (m, 1H), 4,87-4,27 (m, 7H), 4,03 (s, 3H), 3,99-3,34 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 100,7, 6,7 Hz, 3H).

- 25 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 24

LCMS (ES⁺): 464,2/466,2/468,2 (M + H)⁺, 97,6% de pureza.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40-7,10 (m, 3H), 5,62-5,27 (m, 2H), 4,87-4,19 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,98-3,72 (m, 1H), 3,49 (tdd, J = 17,7, 8,4, 5,8 Hz, 1H), 3,27-3,09 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,59-1,48 (m, 3H), 1,36 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H).

- 30 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 25

LCMS (ES⁺): 464,2/466,2/468,2 (M + H)⁺, 93,1% de pureza.

- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (dd, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,36-7,11 (m, 3H), 5,46 (d, J = 20,9 Hz, 1H), 5,35 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 4,69-4,23 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,97-3,70 (m, 1H), 3,54-3,33 (m, 1H), 3,30-3,08 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 1,53 (dd, J = 11,8, 2,3 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Isómero A 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 26

LCMS (ES⁺): 482,0/484,0/486,0 (M + H)⁺, 100% de pureza

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (dd, $J = 9,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40-7,12 (m, 3H), 6,21 (t, $J = 55,7$ Hz, 1H), 5,92 (d, $J = 19,4$ Hz, 1H), 5,39 (dq, $J = 38,7, 6,6$ Hz, 1H), 4,59-4,19 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,95-3,33 (m, 3H), 1,61 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H).

5 Isómero B 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 27

LCMS (ES^+): 482,0/484,0/486,0 (M + H) $^+$, 100% de pureza

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (dd, $J = 9,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34-7,15 (m, 3H), 6,20 (td, $J = 55,8, 7,7$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 23,6$ Hz, 1H), 5,41 (dq, $J = 31,6, 6,6$ Hz, 1H), 4,55-4,22 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (dt, $J = 11,9, 5,6$ Hz, 1H), 3,74 (ddd, $J = 12,7, 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,57-3,39 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H).

2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 28

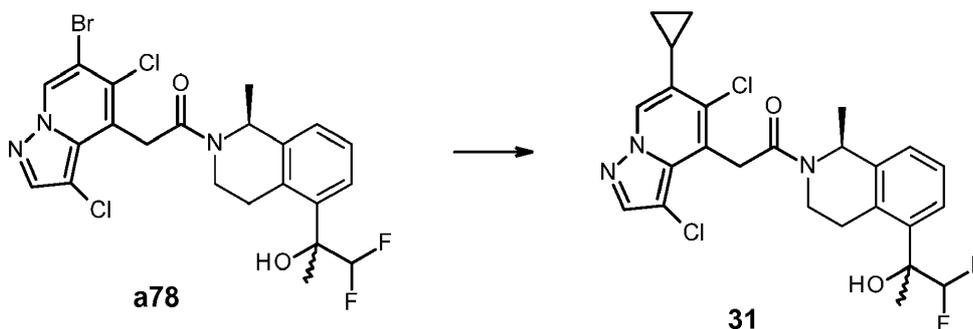
LCMS (ES^+): 482,0/484,0/486,0 (M + H) $^+$, 100% de pureza

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65 (dd, $J = 9,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,39-7,14 (m, 3H), 5,40 (dq, $J = 34,8, 6,7$ Hz, 1H), 4,90-4,21 (m, 6H), 4,01 (s, 3H), 3,98-3,40 (m, 2H), 3,28-3,07 (m, 1H), 1,62 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H).

2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 30

LCMS (ES^+): 454,0/456,0/458,0 (M + H) $^+$, 100% de pureza

20 C.7. Síntesis del isómero A 2-(3,5-dicloro-6-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona 31

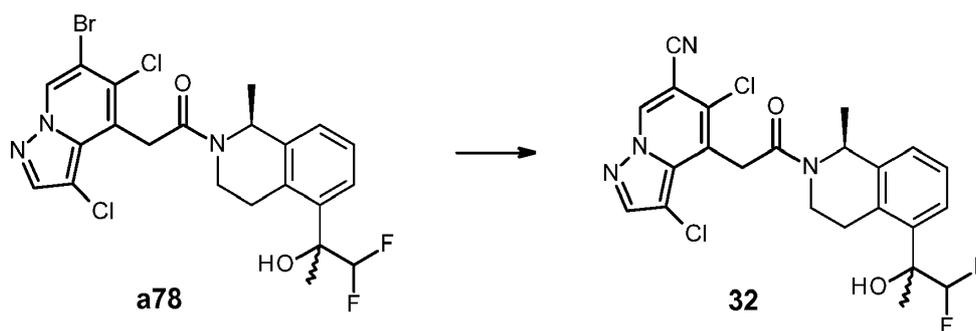


25 A una disolución del isómero A 2-(6-bromo-3,5-dicloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **a78** (80 mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregan Cs_2CO_3 (95 mg, 0,29 mmol), agua (0,2 ml, 10 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (17 mg, 0,0146 mmol). A esta mezcla de reacción se le añadió ácido ciclopropilborónico (264 mg, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (modo básico, preparación de LCMS) para proporcionar 35 mg del isómero A 2-(3,5-dicloro-6-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona **31** como un sólido. Rendimiento: 47%

30

LCMS (ES^+): 508,0/510,0/512,0 (M + H) $^+$, 100% de pureza

C.8. Síntesis del isómero A 3,5-dicloro-4-[2-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo 32



Una mezcla del isómero A 2-(6-bromo-3,5-dicloro-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanonona **a78** (100 mg, 0,18 mmol) y cianuro de cobre (II) (33 mg, 0,37 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,8 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 195 ° C durante 1 h. Se añadió salmuera a la mezcla de reacción. La capa orgánica se extrajo dos veces con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna usando del 2 al 5% de MeOH/NH₄OH (9: 1) en DCM, luego por cromatografía de fase inversa (modo básico, preparación de LCMS) para proporcionar 8 mg del isómero A 3,5-dicloro-4-[2-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxoetil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo **32** como una laca incolora.

5 Rendimiento: 9%.

LCMS (ES⁺): 493,0/495,0/497,0 (M + H)⁺, 89,5% de pureza.

D. Ensayo HTRF de AMPc

15 Los compuestos de acuerdo con la presente invención no activan directamente el receptor de dopamina D1, pero potencian el efecto de los agonistas D1 o el ligando endógeno sobre los receptores D1, dopamina, a través de un mecanismo alostérico, y por lo tanto, son moduladores alostéricos D1 positivos (D1 PAM).

La dopamina y otros agonistas de D1 activan directamente el receptor de dopamina D1 por sí mismos.

El presente ensayo permite medir respectivamente los efectos de los compuestos de los Ejemplos en ausencia de dopamina ("ensayo de activación") y los efectos de los compuestos de los Ejemplos en presencia de dopamina ("ensayo de potenciación").

20 El ensayo de activación mide la estimulación de la producción de adenosinamonofosfato cíclico (AMPc) en el ensayo HTRF, con el aumento máximo en AMPc al aumentar las concentraciones del agonista endógeno, la dopamina, que se define como 100% de activación. Cuando se ensayan los compuestos de los Ejemplos carecen de efectos de tipo agonista directos significativos, ya que producen menos del 20% de activación (en comparación con la respuesta máxima de dopamina) cuando están presentes en una concentración de 10 μM.

25 El ensayo de potenciación mide la capacidad de los compuestos para aumentar los niveles de AMPc producidos por una concentración de dopamina de bajo umbral. La concentración de dopamina utilizada ([CE₂₀]) está diseñada para producir un 20% de estimulación en comparación con la respuesta máxima (100%) observada al aumentar la concentración de dopamina. Para medir esta potenciación, incubamos concentraciones crecientes del compuesto con la [CE₂₀] de dopamina y medimos la potenciación a medida que aumenta la producción de AMPc. El valor CE_{p50} de un compuesto es el-log₁₀ de la concentración del compuesto que produce el 50% de la potenciación de los niveles de AMPc y el Erel es la eficacia relativa, definida como el % de potenciación máxima producida por el compuesto en comparación con la respuesta máxima producida al aumentar las concentraciones de dopamina (Erel de 1 = respuesta máxima de dopamina).

Las condiciones particulares en las que se han ensayado los compuestos se describen a continuación.

35 Métodos Cultivo celular de D1

Las células se cultivaron a 37 ° C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂. Las células se cultivaron en medio DMEM-F12 + GlutaMAX™-I (GIBCO®, Invitrogen, Merelbeke, Bélgica) que contenía suero bovino fetal al 10% (BioWhittaker®, Lonza, Verviers, Bélgica), 400 μg/ml de Geneticina (GIBCO®), 100 UI/ml de penicilina y 100 UI/ml de estreptomycin (disolución Pen-Strep, BioWhittaker®). Se usaron células de fibroblastos de ratón Lmtk (Ltk-) que expresan el receptor de dopamina D1 (BioSignal Inc, Montreal, Canadá, ahora Perkin Elmer), ya que se ha demostrado que se acoplan de manera eficiente y dan respuestas funcionales robustas (Watts *et al*, 1995).

Ensayo de AMPc

La medición de los cambios en adenosinamonofosfato cíclico intracelular (AMPc) se determinó utilizando el kit de ensayo dinámico HTRF AMPc de CisBio (Codolet, Francia). Usando tecnología de fluorescencia homogénea de

5 resolución temporal, el ensayo se basa en la competencia entre el AMPc nativo producido por las células y el AMPc
10 marcado con el colorante d2. La unión del marcador se determina mediante un anticuerpo anti-AMPc marcado con
criptato. Los efectos del compuesto solo (agonismo) se determinaron realizando el ensayo en ausencia de dopamina,
mientras que el efecto del compuesto como un modulador alostérico positivo (PAM) se determinó en presencia de una
concentración CE₂₀ de dopamina. Las células (20.000 por pocillo) se incuban en 384 placas durante 1 hora a
temperatura ambiente en un volumen final de 20 µl HBSS (Lonza, con tampón de calcio, magnesio y HEPES 20 mM,
pH 7,4) que contiene: isobutil metilxantina (Sigma, 0,1 mM final), concentraciones variables de compuesto de ensayo
(típicamente 10^{-9,5}M a 10^{-4,5}M) en presencia y ausencia de dopamina (1,01 nM final). La reacción se termina y las
células se lisan agregando el reactivo de detección de d2 en el tampón de lisis (10 microl) y el reactivo de criptato en
el tampón de lisis (10 microlitros) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Esto luego se incubó durante otros
60 minutos a temperatura ambiente y los cambios en la relación de emisión fluorescente HTRF se determinan de
acuerdo con las instrucciones del fabricante utilizando un lector de placas Envision (Perkin Elmer, Zaventem, Bélgica)
con excitación láser. Todas las incubaciones se realizaron por duplicado y los resultados se compararon con una curva
de concentración-efecto a la dopamina. (10⁻¹¹M a 10⁻⁶M).

15 Análisis de los datos

Los datos se analizaron utilizando Excel y PRISM (software GraphPad) para obtener CE₅₀ y Erel usando la ecuación
logística de 4 parámetros (DeLean et al, 1978) donde Erel es la respuesta máxima ajustada del compuesto de ensayo
menos el valor basal expresada como un porcentaje relativo al obtenido con dopamina que se definió como 100%.

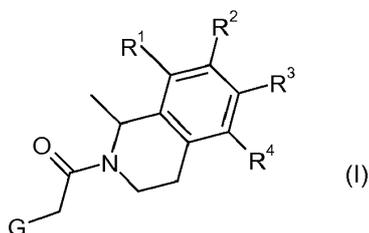
20 Cuando se prueban en el ensayo HTRF de AMPc, los compuestos de los Ejemplos exhiben valores de CE₅₀ mayores
o iguales a 5,5; idealmente mayores o iguales a 6,5; preferiblemente mayores o iguales a 7,0; más preferiblemente
mayores o iguales a 7,5.

Ilustrativamente, los ejemplos 1-8, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 28, 29, 30 y 32 exhiben valores de CE₅₀ mayores o
iguales a 7,5 y los ejemplos 9, 10, 11, 12, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27 y 31 exhiben valores de CE₅₀ mayores o iguales
a 7,0 y menores a 7,5.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



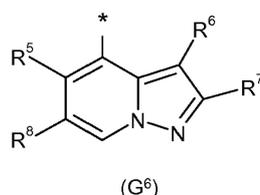
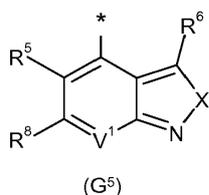
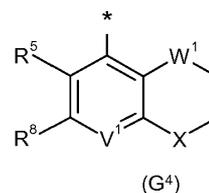
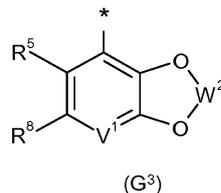
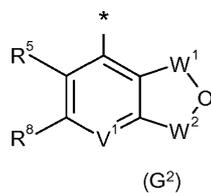
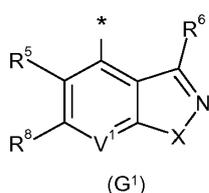
donde

5 R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R^1 , R^2 y R^3 representan independientemente alquilo C_{1-6} insustituido o alcoxi C_{1-6} insustituido;

R^4 representa $-N=S(O)R^aR^b$; o R^4 representa alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o heterocicloalquilo C_{3-7} , en donde cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, (halo)-alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

10 R^a y R^b representan independientemente alquilo C_{1-6} , en donde el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano y alquilo C_{1-6} ; o R^a y R^b están unidos entre sí para formar, con el átomo S al que están unidos, un heterocicloalquilo C_{3-7} , en donde el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano y alquilo C_{1-6} ;

15 G representa un sistema heterocíclico condensado seleccionado de los grupos representados por la fórmula (G¹), (G²), (G³), (G⁴), (G⁵) y (G⁶),



donde

el asterisco (*) representa el punto de unión de G al resto de la molécula;

20 V^1 representa CH o N;

W^1 y W^2 representan independientemente CR^9R^{10} ;

X representa O o NR^{11} ;

25 R^5 representa halógeno o ciano; o R^5 representa alquilo C_{1-6} alquilo o alcoxi C_{1-6} , cualquiera de los cuales grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R^6 y R^7 representan independientemente alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , cualquiera de estos grupos que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

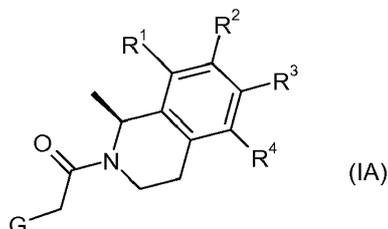
30 R^8 representa hidrógeno, halógeno o ciano; o R^8 representa independientemente alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} o alcoxi C_{1-6} , cualquiera de estos grupos que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o halógeno; o R^9 y R^{10} representan independientemente alquilo

C₁₋₆, en donde el grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; y

R¹¹ representa hidrógeno; o R¹¹ representa alquilo C₁₋₆, cuyo grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

- 5 2. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



en donde R¹, R², R³, R⁴ y G son como se definen en la reivindicación 1.

- 10 3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno, halógeno o ciano; o R¹, R² y R³ representan independientemente alquilo C₁₋₆ insustituido o alcoxi C₁₋₆ insustituido; y

- 15 R⁴ representa (hidroxilo)etilo, (fluoro)(hidroxilo)etilo, (difluoro)(hidroxilo)etilo, (metil)(hidroxilo)(difluoro)etilo, (metil)(hidroxilo)(fluoro)etilo, (hidroxilo)(fluorometil)(fluoro)etilo, (metil)(hidroxilo)etilo, (hidroxilo)(metil)propilo, (hidroxilo)(metil)butilo, (hidroxilo)ciclobutilo, (hidroxilo)azetidínilo, (hidroxilo)piperidínilo, metoxi, etoxi, propoxi, difluorometoxi, [(dimetil)óxido-λ⁶-sulfanilideno]amino-, u [óxido-λ⁴-oxatianilideno]amino-, [oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tiofenilideno]amino.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde (G) representa un heterociclo condensado representado por la fórmula (G¹), (G⁵) o (G⁶) como se definió en la reivindicación 1, y

X representa O o NR¹¹;

- 20 V¹ representa CH o N;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ insustituido;

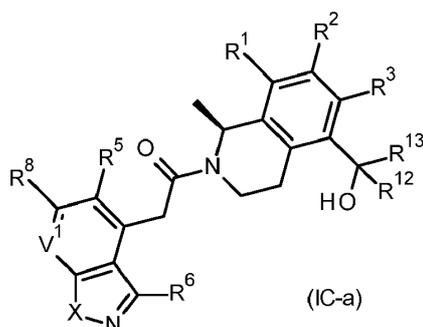
R⁵ y R⁶ representan independientemente halógeno;

R⁷ representa hidrógeno; y

R⁸ representa hidrógeno, ciano o cicloalquilo C₃₋₈ insustituido.

- 25 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁴ representa (hidroxilo)etilo, (fluoro)(hidroxilo)etilo, (difluoro)(hidroxilo)etilo, (metil)(hidroxilo)(difluoro)etilo, (metil)(hidroxilo)(fluoro)etilo, (hidroxilo)(fluorometil)(fluoro)etilo o (metil)(hidroxilo)etilo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (IC-a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



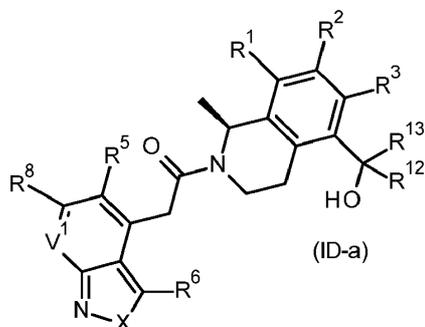
- 30 donde

R¹, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 3;

X, V¹, R⁵, R⁶ y R⁸ son como se definieron en la reivindicación 4;

R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, representado por la fórmula (ID-a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5

donde

R¹, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 3;

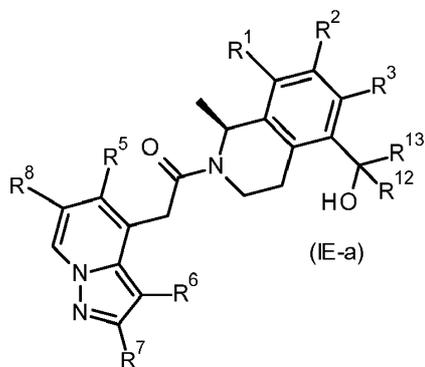
X, V¹, R⁵, R⁶ y R⁸ son como se definieron en la reivindicación 4; y

R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

10 8. Un compuesto según la reivindicación 6, en donde X representa -NR¹¹ y R¹¹ es hidrógeno o metilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que X representa -NR¹¹ y R¹¹ es hidrógeno

10. Un compuesto según la reivindicación 1 representado por la fórmula (IE-a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15 donde

R¹, R² y R³ son como se definieron en la reivindicación 3;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se definieron en la reivindicación 4; y

R¹² y R¹³ representan independientemente hidrógeno, deuterio, metilo, fluorometilo o difluorometilo.

20 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹, R² y R³ representan independientemente hidrógeno.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁵ y R⁶ representan independientemente cloro.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R⁸ y R⁷ representan hidrógeno.

14. Un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en

25 2-(3,5-dicloro-1,2-benzoxazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona;

- 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 5 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 10 2-(3,5-dicloro-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 15 2-(3,5-dicloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-1H-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]jetanona;
- 20 2-(3,5-dicloro-2-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletel]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 25 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 30 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 35 2-(3,5-dicloro-1-metil-pirazolo[3,4-b]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1R)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletel]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 40 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletel]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metiletel]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona
- 2-(3,5-dicloro-1-metil-indazol-4-il)-1-[(1S)-5-[2-fluoro-1-(fluorometil)-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 45 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2-fluoro-1-hidroxi-1-metiletel]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]jetanona;
- 2-(3,5-dicloropirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-[(1S)-2,2-difluoro-1-hidroxi-etil]-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

il]etanona;

2-(3,5-dicloro-6-ciclopropil-pirazolo[1,5-a]piridin-4-il)-1-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]etanona; y

5 3,5-dicloro-4-[2-[(1S)-5-(2,2-difluoro-1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-oxo-etil]pirazolo[1,5-a]piridina-6-carbonitrilo.

15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

10 16. Un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la prevención de síntomas cognitivos y negativos en la esquizofrenia, deterioro cognitivo relacionado con la terapia antipsicótica clásica, impulsividad, trastorno de atención con hiperactividad (TDAH), enfermedad de Parkinson y trastornos del movimiento relacionados, distonía, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), drogadicción, trastornos del sueño o apatía.

15 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.