



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 447**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07788196 .9**

96 Fecha de presentación : **03.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2054416**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2009**

54 Título: **Pirazolopirimidinas sustituidas, un proceso para su preparación y su uso como medicina.**

30 Prioridad: **04.08.2006 US 835820 P**
28.12.2006 US 877544 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.05.2011

73 Titular/es: **MERZ PHARMA GmbH & Co. KGaA**
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Danysz, Wojciech;**
Dekundy, Andrzej;
Hechenberger, Mirko;
Henrich, Markus;
Jatzke, Claudia;
Nagel, Jens;
Parsons, Christopher Graham Raphael;
Weil, Tanja;
Fotins, Juris;
Gutcaits, Aleksandra;
Kalvinsh, Ivars;
Zemribo, Ronalds y
Kauss, Valerjans

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Pirazolopirimidinas sustituidas, un proceso para su preparación y su uso como medicina

5 La presente invención se relaciona con derivados de pirazolopirimidina, los cuales pueden actuar como novedosos moduladores del receptor de glutamato metabotrópicos (mGluR), métodos para su síntesis y su uso como un medicamento para el tratamiento de diversas enfermedades y/o la prevención de trastornos, por ejemplo, trastornos neurológicos, mediante la administración de tales sustancias.

10 Los estímulos neuronales son transmitidos por el sistema nervioso central (CNS) a través de la interacción de un neurotransmisor liberado por una neurona, neurotransmisor que tiene un efecto específico sobre un neuroreceptor de otra neurona. El ácido L-glutámico se considera como un neurotransmisor excitador principal en el CNS de los mamíferos, jugando consecuentemente un papel crítico en un gran número de procesos fisiológicos. Los receptores de estímulos dependientes de glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo comprende canales iónicos controlados por ligandos mientras que el otro comprende receptores de glutamato metabotrópicos (mGluR).
15 Los receptores de glutamato metabotrópicos son una subfamilia de los receptores acoplados con proteína G (GPCR). Hay evidencia creciente del papel periférico tanto de los receptores ionotrópicos como de los de glutamato metabotrópicos fuera del CNS, por ejemplo, en estados de dolor crónico.

20 En el presente, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluRs. Sobre la base de los parámetros estructurales tales como homología de secuencias, el sistema de segundo mensajero utilizado por estos receptores y sus diferentes afinidades por compuestos de bajo peso molecular, estos ocho receptores pueden dividirse en tres grupos. El mGluR1 y mGluR5 pertenecen al Grupo I que se acoplan positivamente con la fosfolipasa C y su activación lleva a la movilización de iones calcio intracelulares. El mGluR2 y mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al Grupo III, los cuales están acoplados negativamente a la adenilil ciclasa, esto es, su activación causa una reducción en el segundo mensajero cAMP y así una amortiguación de la actividad neuronal.

25 Los moduladores mGluR5 han demostrado modular los efectos del glutamato neurotransmisor liberado presinápticamente a través de mecanismos postsinápticos.

Además, puesto que estos moduladores pueden ser tanto moduladores positivos y/o negativos de mGluR5, tales moduladores puede incrementar o inhibir los efectos mediados a través de estos receptores de glutamato metabotrópicos.

30 De interés particular son aquellos moduladores que son moduladores negativos de mGluR5. Tales moduladores disminuyen los efectos mediados a través de los receptores de glutamato metabotrópicos. Puesto que se cree que una variedad de procesos pato-fisiológicos y estados de enfermedad que afectan el CNS están relacionados con neurotransmisión anormal de glutamato, y los receptores de mGluR5 han demostrado expresarse en diversas áreas del CNS, los moduladores de estos receptores podrían ser terapéuticamente beneficiosos en el tratamiento de
35 enfermedades de CNS.

De acuerdo con la presente invención, los moduladores positivos o negativos de mGluR5 pueden ser administrados para proporcionar neuroprotección y/o modificación a la enfermedad en las siguientes condiciones patológicas agudas o crónicas o proporcionar un efecto sintomatológico sobre las siguientes condiciones:

40 Enfermedad de Alzheimer, síndrome/enfermedad de Creutzfeld-Jakob, encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), infecciones relacionadas con priones, enfermedades que involucran disfunción mitocondrial, enfermedades que involucran β -amiloides y/o tauopatía, síndrome de Down, encefalopatía hepática, enfermedad de Huntington, enfermedades neuronales motoras, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia olivoponto-cerebelar, déficit cognitivo post-operatorio (POCD), lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, Lupufucinosi
45 Ceroides Neuronal, ataxias cerebelares neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, demencia de Parkinson, incapacidad cognitiva media, déficits cognitivos en diversas formas de incapacidad cognitiva media, déficit cognitivos en diversas formas de demencia, demencia pugilística, demencia vascular y del lóbulo frontal, incapacidad cognitiva, incapacidad de aprendizaje, lesiones oculares, enfermedades oculares, trastornos oculares, glaucoma, retinopatía, degeneración macular, lesiones cabeza, cerebro o médula espinal, trauma de cabeza o cerebro o médula espinal,
50 trauma, hipoglicemia, hipoxia, hipoxia perinatal, isquemia, isquemia resultante de paro cardíaco o ictus u operaciones de bypass o trasplantes, convulsiones, convulsiones epilépticas, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclonica, lesiones en el oído interno, lesiones en el oído interno en tinnitus, tinnitus, lesiones en el oído interno inducidas por sonido o fármacos, tinnitus inducido por lesiones o fármacos, disquinesias inducidas por L-dopa, disquinesias inducidas por L-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, disquinesias, disquinesias en enfermedad de Huntington, disquinesias inducidas por fármacos, disquinesias inducidas neurolépticamente,

disquinesias inducidas por haloperidol, disquinesias inducidas por dopaminomimetismo, corea, corea de Huntington, atetosis, distonía, ésterotipia, balismo, disquinesias tardías, trastornos de tic, tortícolis espasmódica, blefaroespasmos, distonía focal y generalizada, nistagmos, ataxias cerebelares hereditarias, degeneración corticobasal, tremor, tremor esencial, abuso, adicción, adicción a la nicotina, abuso de la nicotina, adicción al alcohol, abuso del alcohol, adicción a los opiatos, abuso de los opiatos, adicción a la cocaína, abuso de la cocaína, adicción a la anfetamina, abuso de la anfetamina, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastornos de ansiedad social (SAD), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), síndrome de déficit de atención (ADS), síndrome de piernas intranquilas (RLS), hiperactividad en niños, autismo, demencia, demencia en enfermedad de Alzheimer, demencia en síndrome de Korsakoff, síndrome de Korsakoff, demencia vascular, demencia relacionada con infecciones por VIH, encefalopatía de VIH-1, encefalopatía de SIDA, demencia compleja por SIDA, demencia relacionada con SIDA, trastornos depresivos principales, depresión principal, depresión, depresión resultante de infección con el virus Borna, depresión principal resultante de infección con el virus Borna, trastorno maniaco-depresivo bipolar, tolerancia a fármacos, tolerancia a fármacos frente a opioides, trastornos de movimiento, síndrome de X frágil, síndrome de intestinos irritables (IBS), migraña, esclerosis múltiple (MS), espasmos musculares, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor diabético neuropático (DNP), dolor Relacionado con artritis reumática, alodinia, hiperalgesia, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, trastorno de tensión postraumático (PTSD), esquizofrenia, síntomas positivos o cognitivos o negativos de esquizofrenia, espasticidad, síndrome de Tourette, incontinencia urinaria, vómito, condiciones pruríticas, pruritis, trastornos del sueño, trastornos de micción, trastornos neuromusculares en el tracto urinario inferior, enfermedad de reflujo gastrofageal (GRD), disfunción gastrointestinal, enfermedad del esfínter esofágico inferior (LES), trastornos gastrointestinales funcionales, dispepsia, regurgitación, infección del tracto respiratorio, bulimia nerviosa, laringitis crónica, asma, asma relacionado con el reflujo, enfermedad pulmonar, trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, abuso de la obesidad, adicción a la comida, trastornos por consumo excesivo de alimentos, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por pánico, trastorno por tensión postraumático, fobia social, trastornos fóbicos, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastornos por decepción, trastornos esquizoafectivos, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico inducido por sustancias, o delirio.

Los moduladores negativos o positivos de mGluR5 pueden ser administrados para proporcionar inhibición de crecimiento de células tumorales, migración, invasión, adhesión y toxicidad en los tejidos periféricos, sistema nervioso periférico y CNS. Los moduladores de mGluR5 pueden ser administrados para proporcionar intervención terapéutica en neoplasia, hiperplasia, displasia, cáncer, carcinoma, sarcoma, cáncer oral, carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma de células escamosas orales (SCC), cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de colon, carcinoma colorrectal, rhabdomyosarcoma, tumor cerebral, tumor de tejido nervioso, glioma, glioma maligno, astroglioma, neuroglioma, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de células de piel, melanoma, melanoma maligno, neoplasma epitelial, linfoma, mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia, timoma y otros tumores.

Indicaciones adicionales para moduladores negativos o positivos de mGluR5 incluyen aquellas indicaciones donde una condición en particular no necesariamente existe si no donde un parámetro fisiológico en particular puede mejorarse a través de la administración de los compuestos presentes, por ejemplo potenciación cognitiva, incapacidad de aprendizaje y/o neuroprotección.

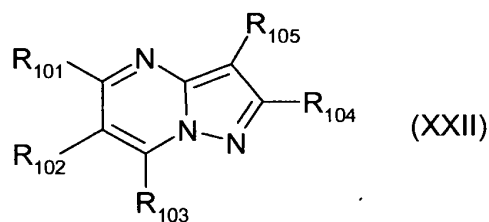
Los moduladores positivos pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de síntomas positivos y negativos en esquizofrenia y déficit cognitivos en diversas formas de demencia así como incapacidad cognitiva media.

En la literatura, se han descrito ya varios tipos de moduladores de mGluR5.

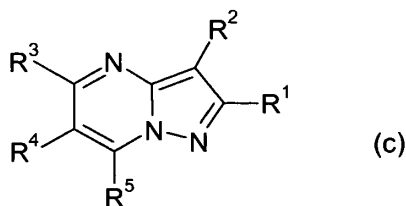
Adicionalmente, se han divulgado varios tipos de moduladores de mGluR5 en la técnica anterior.

Se conocen diversos métodos para preparar derivados de pirazolopirimidina sustituidos, por ejemplo, de G. Hajos y Z. Riedl, Science of Synthesis 109, 613-678 (2002) y de Laura Bettinetti (Ph. D. Thesis University of Erlangen Alemania, 2004).

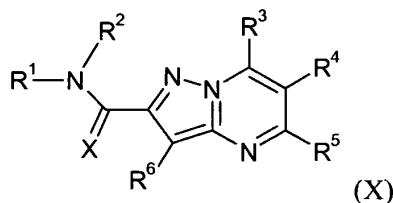
En la WO 2004/087153, se describen diversas pirazolopirimidinas de fórmula (XXII), que pueden actuar como potenciadores inmunes de moléculas pequeñas (SMIP) que pueden utilizarse, por ejemplo para el tratamiento del cáncer.



Adicionalmente, en WO 2004/089471, se describe el uso de pirazolo [1,5-a] pirimidinas o profármacos o sales de los mismos sustituidas para la preparación de una composición más farmacéutica para el tratamiento de trastornos y enfermedades donde sea deseable modular la actividad de la enzima 11 β HSD1 o para inhibir la 11 β HSD1. En el documento WO 2004/089471, se divulgan derivados de pirazolo(1,5-a)pirimidina de la siguiente fórmula general (C):



En la WO 2003/037900, se describen compuestos específicos adicionales de pirazolopirimidina como inhibidores de los canales de iones en células humanas. En este documento se describen compuestos que tienen la siguiente fórmula general (X):



10

donde

R¹ es por ejemplo, alquilo; R² es por ejemplo un hidrogeno o alquilo; o R¹ y R² tomados juntos con el átomo de nitrógeno el cual están opcionalmente unidos para formar un anillo heterocicloarilo de 8 miembros;

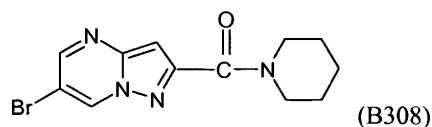
R³ es por ejemplo hidrogeno, alquilo, halo, amino, o arilo;

15 R⁴ es por ejemplo hidrogeno, halo, alquilo o arilo; y

R⁵ es un miembro seleccionado de alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R⁶ es por ejemplo hidrogeno, halo o arilo; y

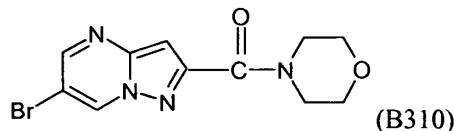
X es un miembro seleccionado de O y S.

20 Sin embargo, se han probado varios compuestos de pirazolopirimidina de acuerdo con la presente invención, que han demostrado no ser significativamente activos como inhibidores en canales iónicos de células humanas. En este documento WO 2003/037900, los compuestos de las siguientes dos estructuras se mencionan como compuestos de ejemplo (B308) y (B310), los cuales sin embargo no han mostrado una actividad particular como moduladores del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR5):

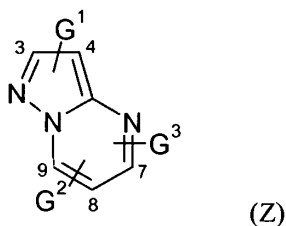


25

(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -piperidin-1-il-metanona



- 5 (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -piperidin-4-il-metanona. En WO 2003/101993 se divulgan varios tipos de compuestos se pirazolopirimidina y su uso en el tratamiento de infecciones de hepatitis. La WO 2003/101993 trata de compuestos de la siguiente fórmula general (Z)



donde:

- 10 G^1 se selecciona por ejemplo, del grupo de menos -OH, ciano, $-C(O)OH$, $-C(O)-NR^2R^3$, donde R^2 y R^3 tomados juntos forman un anillo heterocíclico de cinco a seis miembros heteroaromático o saturado o parcialmente insaturado, o

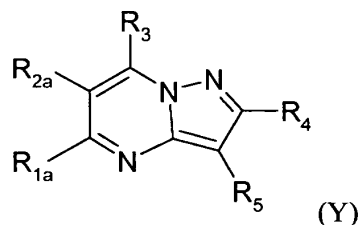
G^2 es independientemente seleccionado del grupo consistente de por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, radical heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, trifluorometilo,

- 15 G^3 puede estar ausente o es independientemente seleccionado del grupo consistente de por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, radical heterocíclico saturado o parcialmente insaturado,

G^2 y G^3 , colectivamente, están enlazados a cualesquiera dos de las posiciones C7, C8 y C9 del anillo de pirimidina, estando la posición restante sustituida opcionalmente con alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, hidroxilo, alcoxi o ciano;

- 20 donde la porción de anillo de cualquiera de dichos cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o radical heterocíclico en G^1 , G^2 o G^3 puede estar sustituido opcionalmente.

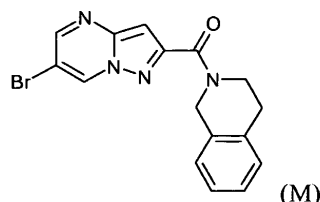
En el documento WO 2003/091256 se describen derivados particulares de pirazolopirimidina los cuales tienen actividad inhibidora de NADPH-oxidasa. Los compuestos tienen la siguiente fórmula general (Y)



- 25 donde R_{1a}, R_{2a}, R_3-R_5 representa hidrógeno, halógeno alquilo inferior que puede ser sustituido, alquenilo inferior que puede ser sustituido, alquinilo inferior que puede ser sustituido, cicloalquilo que puede ser sustituido, cicloalquenilo que puede ser sustituido, cicloalquinilo que puede ser sustituido, arilo que puede ser sustituido, grupo heterocíclico que puede ser sustituido, hidroxilo, alcoxi que puede ser sustituido, ariloxi que puede ser sustituido, heterocíclico oxi que puede ser sustituido, acilo que puede ser sustituido, caboniloxi monosustituido que puede ser sustituido, carbamoilo que puede ser sustituido, diazo, amidino que puede ser sustituido, azido, nitroso, nitro, amino que puede

ser sustituido, imino que puede ser sustituido, ciano, mercapto, sulfinilo monosustituido que puede ser sustituido, , sulfo, o sililo trisustituido, y cualquier combinación de R_{1a} , R_{2a} , R_3 - R_5 pueden formar juntos una estructura de anillo.

Un compuesto adicional de pirazolopirimidina que ya había sido descrito en la literatura como sustancia química (véase ChemBridge Corporation Registry Nr. 833441-66-0; de Febrero 18 de 2005) tiene la siguiente estructura (M):



5

(6-Bromo-pirazolo-[1,5-a] pirimidina-2-il) -(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-2-il) -metanona. Este compuesto, sin embargo, tiene una actividad más limitada como modulador del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR5) y tiene una selectividad reducida. Sin embargo, de acuerdo con la invención, el compuesto puede ser utilizado como un medicamento. Indicaciones médicas típicas son las mencionadas más arriba.

- 10 En WO 2006/015737 se divulgan compuestos heterocíclicos adicionales que pueden contener una función amida de ácido carboxílico los cuales tienen una actividad en los receptores de la dopamina y los cuales pueden ser utilizados por el tratamiento de enfermedades de CNS. Como una estructura de ejemplo, se mencionan pirazolopirimidinas.

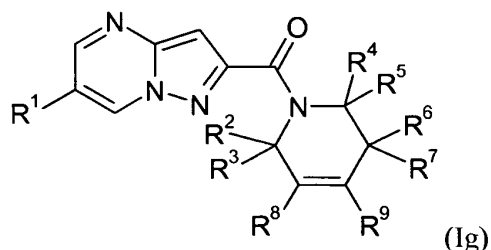
En WO 2002/088088 se divulga la síntesis de compuestos de tetrahidroisoquinolina los cuales pueden servir como intermediarios para la síntesis de compuestos farmacéuticamente activos.

- 15 Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de pirazolopirimidina que difieren la estructura de las pirazolopirimidinas conocidas, son potentes moduladores de mGluR5. Por lo tanto, estas sustancias pueden ser terapéuticamente benéficas en el tratamiento de condiciones que involucren neurotransmisión de glutamato anormal o en las cuales la modulación de los receptores de mGluR5 dan como resultado un beneficio terapéutico.

- 20 Estas sustancias se administran preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica, en la cual están presentes junto con uno o más diluyentes, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 Es un objeto de la presente invención proveer novedosos compuestos farmacéuticos que son moduladores del mGluR5 y composiciones farmacéuticas de los mismos. Es un objetivo adicional de la invención proveer un novedoso método de tratamiento, eliminación, alivio, paliación o mejora de desórdenes indeseables de trastornos indeseables de CNS que involucren neurotransmisión anormal de glutamato empleando un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que contiene el mismo. Un objeto adicional de la invención es la provisión de procesos para producir los derivados de pirazolopirimidina.

La invención en general se relaciona con: un compuesto seleccionado de aquellos de fórmula (Ig)



donde

- 30 R^1 representa cloro o bromo;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R^8 representa hidrógeno, o C_{1-6} alquilo;

5 R^9 representa arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (e.g., 1, 2, o 3), que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, di-N, NC_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{1-6} alquilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C2-6alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonyloxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilenedioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y ciclo C_{3-12} alquilo;

10 o R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono al cual están enlazados pueden formar un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 a 7 (i.e. 5, 6 o 7) átomos de carbono, donde 0 a 4 (i.e. 0, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R^8 y R^9 puede ser reemplazado por heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (e.g., 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, di-N, NC_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{1-6} alquilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C2-6alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonyloxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilenedioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y ciclo C_{3-12} alquilo;

15 e isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos; entendiéndose que: el compuesto de Fórmula Ig no representa: (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) - metanona.

Adicionalmente, un compuesto de la Fórmula (Ig), donde

20 R^8 representa hidrógeno o metilo;

R^1 representa cloro o bromo;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

25 R^9 representa arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (e.g., 1, 2, o 3), que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, di-N, NC_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{1-6} alquilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C2-6alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonyloxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilenedioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y ciclo C_{3-12} alquilo;

30 o R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono al cual están enlazados pueden formar un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 a 7 (i.e. 5, 6 o 7) átomos de carbono, donde 0 a 4 (i.e. 0, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R^8 y R^9 puede ser reemplazado por heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (e.g., 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, di-N, NC_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{1-6} alquilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C2-6alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonyloxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilenedioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y ciclo C_{3-12} alquil.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

40 R^9 representa fenilo o heteroarilo monocíclico, donde el anillo heteroarilo contiene de 1 a 4 (i.e. 1, 2, 3 o 4) heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y donde el anillo fenilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, di-N, NC_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{1-6} alquilo, hidroxio- C_{1-6} alquilo, C2-6alquenilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilcarbonyloxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino, C_{1-6} alquilcarbonilamino, C_{1-6} alquilenedioxi, arilo, heteroarilo,

heterociclilo, y ciclo C_{3-12} alquilo;

R^1 representa cloro o bromo;

50 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo; y

R⁸ representa hidrógeno, o metilo.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

R⁸ representa hidrógeno;

5 R⁹ representa fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, y C₁₋₆alquilcarbonilamino;

R¹ representa cloro o bromo; y

10 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

R⁸ representa hidrógeno;

15 R⁹ representa fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, y C₁₋₆alquilcarbonilamino;

R¹ representa cloro o bromo;

R², R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno o metilo; y

20 R⁶ y R⁷ representan hidrógeno.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

R⁸ representa hidrógeno;

25 R⁹ representa fenilo, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, y C₁₋₆alquilcarbonilamino;

R¹ representa cloro o bromo;

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno; y

uno de R², R³, R⁴ y R⁵ representa metilo y los restantes de R², R³, R⁴ y R⁵ representan hidrógeno.

30 Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

35 R⁸ y R⁹ junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo cíclico que contiene 6 átomos de carbono, donde 0 a 2 (i.e. 0, 1 o 2) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R⁸ y R⁹, puede ser reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de del anillo formado por y donde el sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (e.g., 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, C₁₋₆alquiledioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloC₃₋₁₂alquilo;

R¹ representa cloro o bromo; y

40 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

- 5 R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo bencénico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarboniloxi y C₁₆alquilcarbonilamino;

R^1 representa cloro o bromo; y

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 , que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.

- 10 Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

- 15 R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo bencénico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarboniloxi y C₁₆alquilcarbonilamino;

R^1 representa cloro o bromo;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente representan hidrógeno o metilo; y

R^6 y R^7 representan hidrógeno.

Adicionalmente, un compuesto de la Fórmula (Ig), donde

- 20 R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo bencénico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarboniloxi y C₁₆alquilcarbonilamino;

- 25 R^1 representa cloro o bromo;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 , que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente representan hidrógeno o etilo o trifluorometilo; y

R^6 y R^7 representan hidrógeno.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

- 30 R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo bencénico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarboniloxi y C₁₆alquilcarbonilamino;

- 35 R^1 representa cloro o bromo;

R^6 y R^7 representan hidrógeno; y

uno de R^2 y R^3 representa metilo y los restantes de R^2 y R^3 , y R^4 y R^5 , representan hidrógeno.

Adicionalmente, un compuesto de Fórmula (Ig), donde

- 40 R^8 y R^9 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo bencénico opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋

alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarboniloxi y C₁₆alquilcarbonilamino;

R¹ representa cloro o bromo;

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno; y

- 5 uno de R² y R³ representa etilo o trifluorometilo y los restantes de R² y R³, y R⁴ y R⁵, representan hidrógeno.

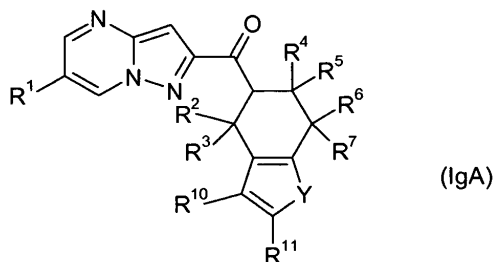
Tal compuesto de la Fórmula (Ig), donde

- 10 R⁸ y R⁹ junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un sistema de anillo cíclico que contiene 5 átomos de carbono, donde 0 a 3 (i.e. 0, 1, 2 o 3) de los átomos de carbono del anillo formado por R⁸ y R⁹ puede ser reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de del anillo formado por y donde el sistema de anillo puede ser opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, hidroxilC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, C₁₋₆alquiledioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloC₃₋₁₂alquilo;

- 15 R¹ representa cloro o bromo; y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.

Tal compuesto de la Fórmula (Ig), el cual se selecciona de aquellos de la Fórmula (IgA),



- 20 donde

Y representa NH, S, o O;

R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, o C₁₋₆alquilcarbonilamino;

- 25 R¹ representa cloro o bromo; y

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo.

Tal compuesto de la Fórmula IgA,

donde Y representa NH, S, o O;

- 30 R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,NC₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, o C₁₋₆alquilcarbonilamino;

R¹ representa cloro o bromo;

R², R³, R⁴ y R⁵, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente representan hidrógeno o metilo; y

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno.

Tal compuesto de la Fórmula (IgA),

donde Y representa NH, S, o O;

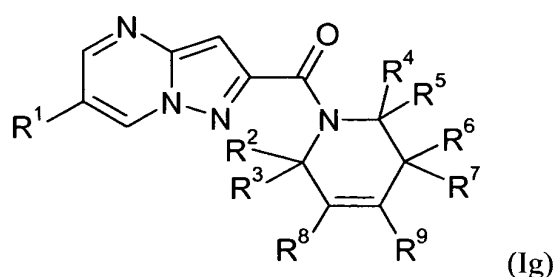
- 5 R¹⁰ y R¹¹, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, o C₁₋₆alquilcarbonilamino;

R¹ representa cloro o bromo;

R⁶ y R⁷ representan hidrógeno; y

uno de R² y R³ representa metilo y los restantes de R² y R³, y R⁴ y R⁵, representan hidrógeno.

- 10 Adicionalmente, un compuesto seleccionado de aquellos de la Fórmula (Ig)



donde

R¹ representa cloro o bromo;

- 15 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷, que pueden ser el mismo o diferentes, cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, amino, hidroxilo, halógeno o trifluorometilo;

R⁸ representa hidrógeno, o C₁₋₆alquilo;

R⁹ representa arilo o heteroarilo, donde el grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más

- 20 sustituyentes (e.g., 1, 2, o 3), que pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, C₁₋₆alquilenedioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y **cicloC₃₋₁₂alquilo**;

- 25 o R⁸ y R⁹ junto con los átomos de carbono al cual están enlazados pueden formar un sistema de anillo cíclico insaturado que contiene 5 a 7 (i.e. 5, 6 o 7) átomos de carbono, donde 0 a 4 (i.e. 0, 1, 2, 3 o 4) de los átomos de carbono del sistema de anillo formado por R⁸ y R⁹ puede ser reemplazado por heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y donde el sistema de anillo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (e.g., 1, 2, o 3) sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilo, hidroxiloC₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, C₁₋₆alquilenedioxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y cicloC₃₋₁₂alquilo;

o un isómero óptico, sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como medicamento.

- 35 En los compuestos de la invención R¹ definido por la fórmula (Ig) y la fórmula (IgA) pueden representar bromo. Alternativamente, R¹ definido por la fórmula (Ig) y la fórmula (IgA) pueden representar cloro. Será evidente para los

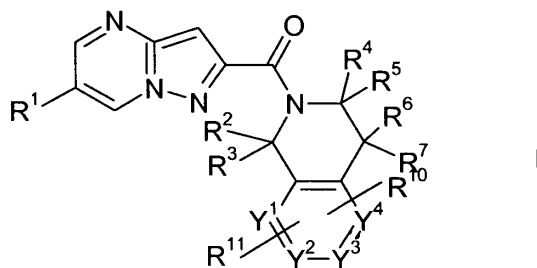
experimentados en la técnica que la invención también incluye isómeros ópticos sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Los compuestos de la fórmula (I) y fórmula (IgA) ya están descritos en detalle en las solicitudes de patente de prioridad a esta solicitud de patente.

5 Adicionalmente la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende, junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (IgA), donde los sustituyentes son como se definió más arriba, o isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Adicionalmente, un método para tratar o prevenir una condición o enfermedad asociada con la neurotransmisión anormal del glutamato o un método para modular los receptores de mGluR5 para alcanzar un beneficio terapéutico, o un método para potenciar la cognición, comprendiendo tal método la etapa de administrar a un mamífero vivo, incluyendo un humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado de los de fórmula (I) o fórmula (IgA).

15 Adicionalmente, la preparación y los usos de un compuesto de la fórmula (I) o la fórmula (IgA) o isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos o la manufactura o preparación de un medicamento son parte de la invención.

La presente invención en particular se relaciona con un compuesto de pirazolopirimidina de fórmula (I)



donde,

Y¹ representa N o C-,

20 Y² representa N o C-,

Y³ representa N o C-,

Y⁴ representa N o C-,

por lo cual al menos dos de los grupos Y^{1 a 4} denotan un átomo de carbono,

R¹ representa cloro o bromo;

25 R² y R³ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R² y R³ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R⁴ y R⁵ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

30 R⁶ y R⁷ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R² o R³ junto con R⁶ y R⁷ pueden formar también un radical bivalente a partir del grupo CH₂-CH₂ o CH₂-O;

R¹⁰ y R¹¹ independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₇cicloalquiloxi, C₂₋₆alqueniloxi, C₂₋₆alquinyloxi, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₆alquilamino, C₃₋₇cicloalquilamino, di-C₃₋₇cicloalquilamino, C₁₋₆alquil-C₃₋₇cicloalquilamino, C₂₋₆alquenilamino, C₂₋₆alquinilamino, di-C₂₋₆alquenilamino, di-C₂₋₆alquinilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆alquenilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆alquinilamino, C₂₋₆alquenil-C₃₋₇cicloalquilamino, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇cicloalquilamino, C₂₋₆alquenil-C₂₋₆alquinilamino arilamino, diarilamino, aril-C₁₋₆alquilamino, aril-C₂₋₆alquenilamino, aril-C₂₋₆alquinilamino, aril-C₃₋₇cicloalquilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-C₁₋₆alquilamino, heteroaril-C₂₋₆alquenilamino, heteroaril-C₂₋₆alquinilamino, heteroaril-C₃₋₇cicloalquilamino, heteroarilarilamino, heterocicililamino, diheterocicililamino, heterocicilil-C₁₋₆alquilamino, heterocicilil-C₂₋₆alquenilamino, heterocicilil-C₂₋₆alquinilamino, heterocicilil-C₃₋₇cicloalquilamino, heterocicililarilamino, heterocicililheteroarilamino, acilo, aciloxi, acilamino, C₁₋₆alcoxicarbonilo, C₃₋₇cicloalcoxicarbonilo, C₂₋₆alqueniloxicarbonilo, C₂₋₆alquiniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterocicililoxicarbonilo, aminocarbonilo, C₁₋₆alquilamino-carbonilo, di-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, di-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril-C₁₆alquilaminocarbonilo, aril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, aril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, aril-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heteroaril-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, diheterocicililaminocarbonilo, heterocicilil-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heterocicilil-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, heterocicilil-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heterocicilil-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, heterocicililarilaminocarbonilo, heterocicililheteroarilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilsulfino, C₃₋₇cicloalquilsulfino, C₂₋₆alquensulfino, C₂₋₆alquinsulfino, arilsulfino, heteroarilsulfino, heterocicililsulfino, C₁₋₆alquilsulfono, C₃₋₇cicloalquilsulfono, C₂₋₆alquensulfono, C₂₋₆alquinsulfono, arilsulfono, heteroarilsulfono, heterocicililsulfono, C₁₋₆alquilsulfonilamino, o arilsulfonilamino; o R¹⁰ y R¹¹ junto con los dos átomos de carbono que los portan representan un heteroarilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo, el cual puede estar sustituido con uno de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquil y C₁₋₆alcoxi, en particular por; y isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, asumiendo que el compuesto de Fórmula (I) no representa el compuesto (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describe más arriba, donde R¹⁰ y R¹¹ independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, ciclohexilo, fenilo, o un sistema de anillo del grupo: tiofeno, piról, furano, pirazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol piridina, pirimidina, morfolino.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describe más arriba, donde R¹⁰ y R¹¹ junto con los dos átomos de carbono que los portan representan un heteroarilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo del grupo piridina, pirimidina, tiofeno, piról, furano, pirazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol o un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo del grupo morfolin, piperazin y piperidin, el cual puede ser sustituido con metilo;

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclohexilo o trifluorometilo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde uno de R² y R³ representa metilo, etilo o trifluorometilo y los restantes de R² y R³ representan hidrógeno.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R², R³, R⁴ y R⁵ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo o trifluorometilo; y R⁶ y R⁷ representan hidrógeno o metilo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R² representan metilo o etilo y R³ representan hidrógeno y la cual tiene al menos un átomo de carbono quiral.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R² y representa metilo o etilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ representan hidrógeno y la cual tiene al menos un átomo de carbono quiral en la configuración R.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R^2 y representa metilo o etilo y R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 representan hidrógeno y la cual tiene al menos un átomo de carbono quiral en la configuración S.

La invención en particular se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 todos representan un átomo de carbono. La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde tres de Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 representan un átomo de carbono y uno de Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 representa un átomo de nitrógeno.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R^1 denota cloro. La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde R^1 denota bromo.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde R^4, R^5, R^6 y R^7 representan hidrógeno.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) donde dos de los grupos Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 denotan un átomo de carbono y dos de los grupos Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 denoten un átomo de nitrógeno.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde:

R^{10} y R^{11} independientemente representan los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, **C_{2-6} alquenilo**, C_{2-6} alquinilo, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinyloxi, heteroarilo, heterocicli, arilo, heteroarilo, heterocicli, C_{1-6} alquilamino, **di- C_{1-6} alquilamino**, C_{3-7} cicloalquilamino, C_{1-6} alquil- C_{3-7} cicloalquilamino, C_{2-6} alquencilamino, **C_{2-6} alquencilamino**, aril- C_{1-6} alquilamino, heteroarilamino, heteroaril- C_{1-6} alquilamino, heterociclilamino, heterocicli- C_{1-6} alquilamino, acilo, aciloxi, acilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{3-7} cicloalcoxi-carbonilo, heterociclioxycarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-6} alquilamino-carbonilo, di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{3-7} cicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aril- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, aril- C_{2-6} alquencilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, heterocicli- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino y arilsulfonilamino.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde:

R^{10} y R^{11} independientemente representan los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alcoxi, acetilo, acetiloxi, acetilamino, C_{1-6} alcoxicarbonilo, heteroarilo (y en particular furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirazolilo), heteroarilo (y en particular furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirazolilo) el cual está sustituido con uno o dos radicales de: halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, amino, hidroxilo, nitro, ciano, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilamino, **di- C_{1-6} alquilamino**; heterocicli (y en particular piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo) y heterocicli (y en particular piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo) el cual está sustituido con uno o dos radicales del grupo: halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{1-6} alcoxi, amino, hidroxilo, nitro, ciano, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alcoxicarbonilo, C_{1-6} alquilamino, di- C_{1-6} alquilamino.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde el radical R^{10} representa hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo, fenilo o a tío, furano, piridina, pirimidina, o anillo morfolino y el radical R^{11} representa hidrógeno.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde ambos radicales R^{10} y R^{11} representan hidrógeno.

La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I), donde Y^1, Y^2, Y^3 y Y^4 todos representan un átomo de carbono, R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno o metilo, R^4, R^5, R^6 y R^7 representan hidrógeno y R^{10} y R^{11} independientemente representan hidrógeno o metilo.

La invención también se relaciona con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y que tiene uno de los siguientes nombres químicos:

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquino lin-2-il) -metanona (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((S)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- 25 (7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona
- (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(1-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Choro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-propil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((S)1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((R)1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona;
- (5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,6-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona

- (3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil-)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-pirimidin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (5-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona

- N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- N-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- N-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- 5 N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico dimetilamida
- Ácido 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico dimetilamida
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-2,3,5,8-tetrahidro-6H-1,4-dioxa-7-azafenantren-7-il) -metanona
- 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo
- 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

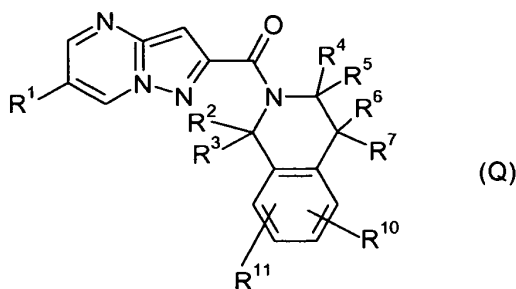
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

- 6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il) -metanona
 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
 10 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo
 Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico metil éster
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-3-oxa-1,7-diazaciclopenta[a]naftalen-7-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(4-metil-1,4-dihidro-2H-[3,7]fenantrolin-3-il) -metanona
 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-tiazolo [4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(4,7-dimetil-1,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-[3,7]fenantrolin-3-il) -metanona
 1-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-etanona
 Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico metil éster
 Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico metil éster
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-furo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,6-dimetil-3,6,8,9-tetrahidro-pirrolo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona
 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-furo[3,2-g]isoquinolin-7-il) -metanona
 30 7-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidropirrolo[3,4-f]isoquinolin-3-ona
 7-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-2,3,6,7,8,9-hexahidropirrolo[3,4-f]isoquinolin-1-ona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dicloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dicloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dibromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dibromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- y sus isómeros ópticos, sales, formas polimórficas, hidratos y solvatos.

La invención también se relaciona con un compuesto de la fórmula (I) el cual tiene la estructura (Q)



donde los radicales R^1 , R^7 , R^{10} y R^{11} se definen como más arriba para la fórmula general (I).

La invención en particular se relaciona con un compuesto donde los radicales R^2 , R^3 , R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno o metilo y R^6 y R^7 representan hidrógeno.

5 La invención también se relaciona con compuestos de la fórmula (I) de la fórmula (Ia) que están marcados por átomos radioactivos. Compuestos típicos incluyen aquellos donde uno o más hidrógenos están sustituidos por tritio, donde uno o más C^2 están sustituidos por C^{14} , donde uno o más átomos de flúor están sustituidos por F^{18} u otros isótopos. Estos pueden ser usados para el tratamiento de enfermedades (por ejemplo cáncer), pero también para propósitos de diagnóstico. Los átomos radioactivos intercambiados en la molécula son frecuentemente isótopos de carbono, hidrógeno, halógeno, azufre o fósforo.

10 La invención en general se relaciona con el uso de un modulador del receptor metabotrópico de glutamato (y en particular un modulador de mGluR5) para la preparación de un medicamento y para el tratamiento de diversas enfermedades como se menciona más abajo en un mamífero, incluyendo humanos.

15 En particular, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) o de fórmula (Ia) como se define más arriba o un isómero óptico, sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento y para el tratamiento de un mamífero, incluyendo humanos.

También el compuesto de fórmula (I) con el nombre químico (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona o isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo pueden utilizarse para la preparación de un medicamento.

20 La invención en particular se relaciona con el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una condición o enfermedad asociada con neurotransmisión anormal de glutamato. La invención en particular se relaciona con el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una condición o enfermedad en un animal incluyendo un humano siendo que dicha condición o enfermedad es afectado o facilitada por el efecto modulador negativo de los moduladores de mGluR5.

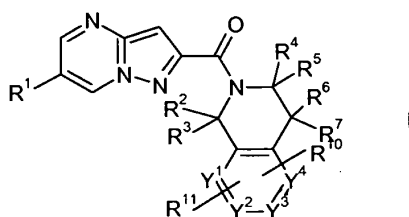
25 La invención se relaciona con el uso de un modulador de mGluR5 y en particular con un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), para preparación de un medicamento, preferiblemente para las condiciones o enfermedades seleccionadas de las mencionadas anteriormente en la descripción.

La invención en particular se relaciona con el uso de un modulador de mGluR5, en particular un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde la condición asociada con la neurotransmisión anormal del glutamato es seleccionada de aquellas mencionadas anteriormente en la descripción.

30 La invención en particular se relaciona con el uso de un compuesto donde la condición asociada con la neurotransmisión anormal del glutamato se selecciona de: dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor Relacionado con artritis reumática, dolor inflamatorio, disquinesias inducidas por L-dopa y tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, corea de Huntington, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, incapacidad cognitiva, reflujo, migraña o para el
35 potenciamiento cognitivo y/o neuroprotección.

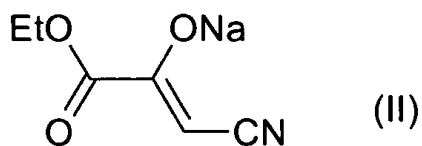
La invención en particular se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se definió más arriba o un isómero óptico, sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se relaciona con un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I)

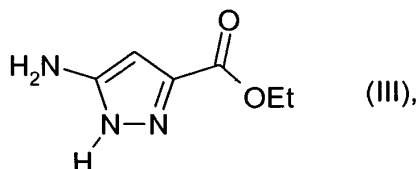


40

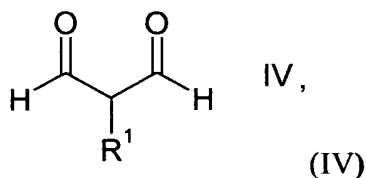
donde,



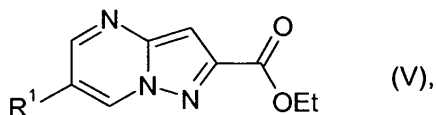
Se suspende en un solvente, en particular una mezcla de etanol y agua, y se trata con un ácido, en particular ácido clorhídrico, seguido por Reacción con $\text{H}_2\text{NNHCOOCH}_3$ para producir un compuesto de fórmula (III)



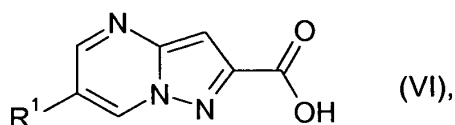
5 el cual se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV)



para producir un compuesto de fórmula (V)

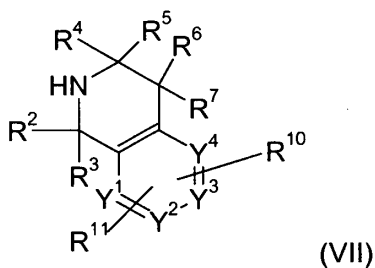


el cual se hidroliza bajo condiciones ácidas para producir un compuesto de fórmula (VI)



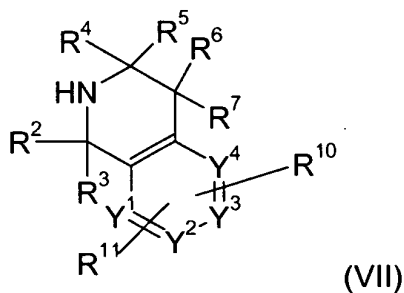
10

el cual luego es tratado con una amina de fórmula (VII)



preferiblemente en presencia de un agente de condensación, para producir un compuesto de fórmula (I), el cual es convertido si se desea, en una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

15 La invención también se relaciona con un compuesto amina de fórmula (VII)



donde:

Y^1 representa N o C-,

Y^2 representa N o C-,

5 Y^3 representa N o C-,

Y^4 representa N o C-,

por lo cual al menos dos de los grupos Y^1 a Y^4 denotan un átomo de carbono,

R^1 representa cloro o bromo;

R^2 y R^3 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquil o trifluorometilo; o

10 R^2 y R^3 los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R^4 y R^5 cada uno independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquil o trifluorometilo; o

R^4 y R^5 los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R^6 y R^7 independientemente representan hidrógeno, C_{1-6} -alquilo, C_{3-7} cicloalquil o trifluorometilo; o

R^6 y R^7 los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

15 R^2 o R^3 junto con R^6 y R^7 pueden formar también un radical bivalente a partir del grupo CH_2-CH_2 o CH_2-O ;

R^{10} y R^{11} independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{2-6} alqueno, **C_{2-6} alquinilo**, C_{1-6} alcoxi, C_{3-7} -cicloalquiloxi, C_{2-6} alquenoiloxi, C_{2-6} alquinyloxi, heteroarilo, heterocicilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociciloxi, C_{1-6} alquilamino, di- C_{16} alquilamino, C_{3-7} -cicloalquilamino, di- C_{3-7} -cicloalquilamino, C_{1-6} alquil- C_{3-7} -cicloalquilamino, C_{2-6} alquenoilamino, C_{2-6} alquinilamino, di- C_{2-6} alquenoilamino, di- C_{2-6} alquinilamino, C_{1-6} alquil- C_{2-6} -alquenoilamino, C_{1-6} alquil- C_{2-6} -alquinilamino, C_{2-6} alquenoil- C_{3-7} -cicloalquilamino, C_{2-6} alquinil- C_{3-7} -cicloalquilamino, C_{2-6} alquenoil- C_{2-6} -alquinilamino, arilamino, diarilamino, aril- C_{1-6} alquilamino, aril- C_{2-6} alquenoilamino, aril- C_{2-6} alquinilamino, aril- C_{3-7} -cicloalquilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril- C_{1-6} alquilamino, heteroaril- C_{2-6} alquenoilamino, heteroaril- C_{2-6} alquinilamino, heteroaril- C_{3-7} -cicloalquilamino, heteroarilarilamino, heterocicilamino, diheterocicilamino, heterocicilil- C_{1-6} alquilamino, heterocicilil- C_{2-6} alquenoilamino, heterocicilil- C_{2-6} alquinilamino, heterocicilil- C_{3-7} -cicloalquilamino, heterocicililarilamino, heterocicililhetero-arilamino, acilo, aciloxi, acilamino, C_{16} alcoxycarbonilo, C_{3-7} -cicloalcoxycarbonilo, C_{2-6} alquenoiloxycarbonilo, C_{2-6} alquinyloxicarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, heterocicililoxycarbonilo, aminocarbonilo, C_{1-6} alquilamino-carbonilo, di- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo, di- C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo, C_{16} alquil- C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo, C_{2-6} alquenoilaminocarbonilo, C_{2-6} alquinilaminocarbonilo, di- C_{2-6} alquenoilaminocarbonilo, di- C_{2-6} alquinilaminocarbonilo, C_{1-6} alquil- C_{2-6} -alquenoilaminocarbonilo, C_{1-6} alquil- C_{2-6} -alquinilaminocarbonilo, C_{2-6} alquenoil- C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo,

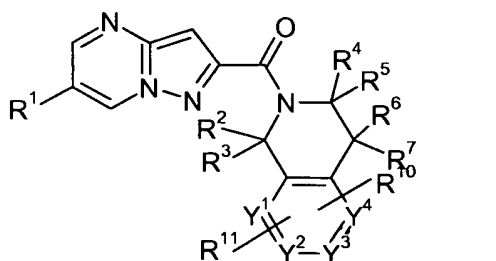
C_{2-6} alquinil- C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo, C_{2-6} alquenoil- C_{2-6} -alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril- C_{16} alquilaminocarbonilo, aril- C_{2-6} alquenoilaminocarbonilo, aril- C_{2-6} alquinilaminocarbonilo, aril- C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril- C_{1-6} alquilaminocarbonilo, heteroaril- C_{2-6} alquenoilaminocarbonilo, heteroaril- C_{2-6} alquinilaminocarbonilo, heteroaril- C_{3-7} -cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, diheterocicilamino-carbonilo,

heterociclil-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, **heterociclil-C₂₆alquenilamino-carbonilo**, heterociclil-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heterociclil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, heterociclilarilaminocarbonilo, heterociclilheteroarilaminocarbonilo, C₁₋₆alquilsulfinilo, C₃₋₇-cicloalquilsulfinilo, C₂₋₆alquenilsulfinilo, C₂₋₆alquinilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocililsulfinilo, **C₁₋₆alquilsulfonilo**, **C₃₋₇-cicloalquilsulfonilo**, C₂₋₆alquenilsulfonilo, C₂₋₆alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocililsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, o arilsulfonilamino ;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con los dos átomos de carbono que los portan representan un heteroarilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un grupo heterociclilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo, el cual puede estar sustituido con uno de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquil y C₁₋₆alcoxi, en particular por metilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (VII) tienen las definiciones de los diversos radicales como se definió más arriba para la fórmula (I)

La invención también se relaciona con proceso para la síntesis de un compuesto seleccionado de aquellos de fórmula (I)



15

donde,

Y¹ representa N o C-,

Y² representa N o C-,

Y³ representa N o C-,

20 Y⁴ representa N o C-,

por lo cual al menos dos de los grupos Y¹ a Y⁴ denotan un átomo de carbono,

R¹ representa cloro o bromo;

R² y R³ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R² y R³ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

25 R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R⁴ y R⁵ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R⁶ y R⁷ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo;

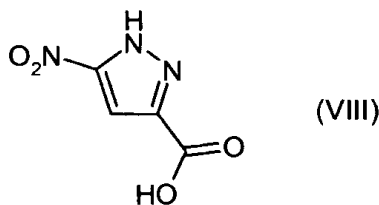
R² o R³ junto con R⁶ y R⁷ pueden formar también un radical bivalente a partir del grupo CH₂-CH₂ o CH₂-O;

30 R¹⁰ y R¹¹ independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₇-cicloalquiloxi, C₂₋₆alqueniloxi, C₂₋₆alquinyloxi, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₆alquilamino, C₃₋₇cicloalquilamino, di-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₁₋₆alquil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquenilamino, C₂₋₆alquinilamino, di-C₂₋₆alquenilamino, di-C₂₆alquinilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquenilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquinilamino,

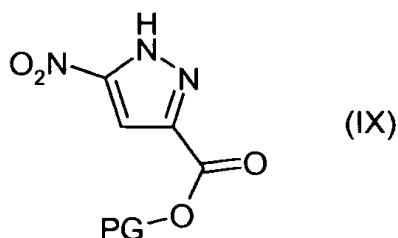
C₂₋₆alquenil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquenil-C₂₋₆-alquinilamino arilamino, diarilamino, aril-C₁₋₆alquilamino, aril-C₂₋₆alquenilamino, aril-C₂₋₆alquinilamino, aril-C₃₋₇-cicloalquilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-C₁₋₆alquilamino, heteroaril-C₂₋₆alquenilamino, heteroaril-C₂₋₆alquinilamino, heteroaril-C₃₋₇-cicloalquilamino, heteroarilarilamino, heterocicilamino, diheterocicilamino, heterocicilil-C₁₋₆alquilamino, heterocicilil-C₂₋₆alquenilamino, heterocicilil-C₂₋₆alquinilamino, heterocicilil-C₃₋₇-cicloalquilamino, heterocicililarilamino, heterocicililhetero-arilamino, acilo, aciloxi, acilamino, **C₁₋₆alcoxicarbonilo**, C₃₋₇cicloalcoxicarbonilo, C₂₋₆alqueniloxicarbonilo, **C₂₋₆alquiniloxicarbonilo**, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterocicililoxicarbonilo, aminocarbonilo, C₁₋₆alquilamino-carbonilo, di-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, di-C₃₋₇cicloalquilaminocarbonilo, C₁₆alquil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquenilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquinilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₂₋₆-alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril-**C₁₋₆alquilaminocarbonilo**, aril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, aril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, aril-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heteroaril-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicilaminocarbonilo, diheterocicilaminocarbonilo, heterocicilil-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, **heterocicilil-C₂₋₆alquenilamino-carbonilo**, heterocicilil-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heterocicilil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, heterocicililarilaminocarbonilo, heterocicililheteroarilamino-carbonilo, C₁₋₆alquilsulfinilo, C₃₋₇-cicloalquilsulfinilo, C₂₋₆alquensulfinilo, C₂₋₆alquinilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocicilsulfinilo, C₁₆alquilsulfinilo, C₃₋₇-cicloalquilsulfinilo, C₂₋₆alquensulfonilo, C₂₋₆alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, o arilsulfonilamino ;

O R¹⁰ y R¹¹ junto con los dos átomos de carbono que los portan representan un heteroarilo que tiene de cinco a seis miembros de anillo o un grupo heterocicililo que tiene de cinco a seis miembros de anillo, los cuales pueden ser sustituidos por uno de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquilo y C₁₋₆alcoxi, en particular por metilo;

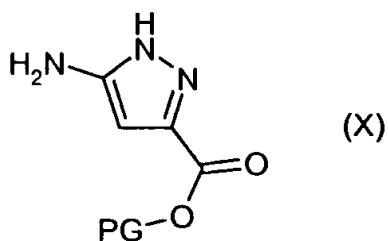
e isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde un compuesto de fórmula (VIII)



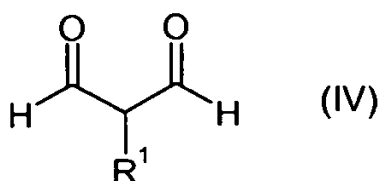
30 se disuelve en un solvente, preferiblemente un solvente alcohólico (por ejemplo etanol) y se trata con un agente de esterificación (por ejemplo cloruro de tionilo) para producir un compuesto de fórmula (IX)



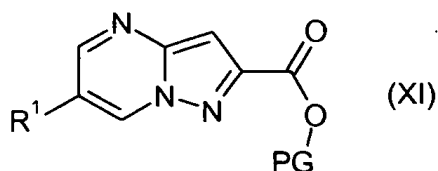
donde PG es un grupo protector, y preferiblemente representa a C₁₋₆alquilo, el cual es reducido bajo condiciones estándar para producir un compuesto de fórmula (X)



el cual cuando se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (IV)

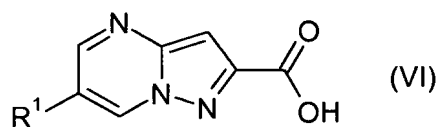


para producir un compuesto de fórmula (XI),

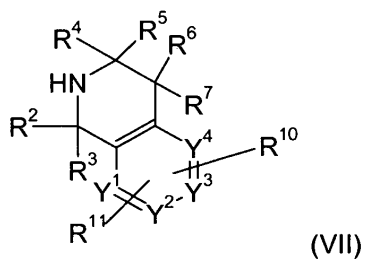


5

el cual es a su vez hidrolizado preferiblemente bajo condiciones ácidas para producir un compuesto de fórmula (VI)



El cual es tratado con una amina de fórmula (VII)



10 preferiblemente en la presencia de un agente de condensación, para producir un compuesto de fórmula (I), el cual es convertido, si se desea, en una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se relaciona con un proceso donde el compuesto de fórmula (I) se prepara en una reacción enantioselectiva

15 Adicionalmente, los moduladores de mGluR de fórmula (I) tal como se describe más arriba se espera que tengan una alta actividad cuando se administran en combinación con otras sustancias que exhiben efectos neurológicos a través de diferentes mecanismos.

- La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos dos diferentes ingredientes activos, que contienen al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se definió más arriba, y adicionalmente contienen al menos un antagonista de NMDA, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones pueden usarse para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el CNS, potenciamiento cognitivo y para neuroprotección.
- 5
- La administración simultánea de moduladores mGluR del grupo I y antagonistas del receptor de NMDA también han demostrado proporcionar neuroprotección en modelos animales (por ejemplo Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2006, 66, 301-309; Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2003, 43, 481-492; Zieminska et al. *Neurochemistry International*, 2006, 48, 491-497).
- 10 Con respecto a los compuestos específicos tal como se describe más arriba, la terapia combinada exhibe un efecto neuroprotector mayor que la monoterapia bien sea con un modulador de mGluR o un antagonista de receptor de NMDA. Como antagonista del receptor de NMDA particularmente activo, puede nombrarse el compuesto Memantina, el cual es también conocido como 1-amino-3,5-dimetil adamantano (véase US 4,122,193; US 4,273,774; y US 5,061,703).
- 15 Adicionalmente el compuesto Neramexano, que también es conocido como 1-amino-1,3,3,5,5-pentametilciclohexano, es antagonista del receptor de NMDA activo adicional y se divulga en detalle en US 6,034,134 y US 6,071,966. La Memantina y el Neramexano son antagonistas del receptor de NMDA no competitivo sistémicamente activos que tienen actividad moderada por el receptor.
- 20 Exhiben fuertes características dependientes del voltaje y una cinética de rápido bloqueo/desbloqueo (véase por ejemplo Görtelmeyer et al., *Arzneim-Forsch/Drug Res.*, 1992, 42:904-913; Winblad et al., *Int. J. Geriat. Psychiatry*, 1999, 14:135-146; Rogawski, *Amino Acids*, 2000, 19: 133-49; Danysz et al., *Curr. Pharm. Des.*, 2002, 8:835-43; Jirgensons et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, 35: 555-565)
- 25 La combinación de antagonista de NMDA con moduladores de mGluR5 puede realizarse en una composición farmacéutica sencilla (como se describe principalmente en la técnica anterior) que comprende un modulador de mGluR5 de la presente invención y un antagonista de receptor NMDA, en una formulación farmacéutica, o en dos composiciones o formulaciones farmacéuticas, comprendiendo una un modulador de mGluR5 de la presente invención y comprendiendo la otra un antagonista receptor de NMDA en una formulación farmacéutica, para ser administradas conjuntamente (simultáneamente o secuencialmente). Para que la administración secuencial se considere "conjunta", sin embargo, el modulador de mGluR5 de la presente invención y el antagonista del receptor de NMDA debe ser administrado separados con un intervalo de tiempo que permita aún el efecto benéfico resultante en un mamífero. Por ejemplo, el modulador de mGluR5 de la presente invención y el antagonista del receptor de NMDA deben ser administrados en el mismo día (por ejemplo, cada uno, una o dos veces al día) preferiblemente después de una hora uno del otro, y lo más preferiblemente de forma simultánea.
- 30
- 35 La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe más arriba y un antagonista del receptor de NMDA. De interés particular es una composición, donde el antagonista del receptor de NMDA se selecciona de Memantina y Neramexano (o una combinación del mismo) y sales, polimorfos, hidratos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 40 La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos dos ingredientes activos, conteniendo al menos un compuesto de fórmula (I) como se definió más arriba, y que contiene adicionalmente al menos uno entre L-DOPA, otros dopaminomiméticos (en particular un dopaminomimético antiparkinsoniano, por ejemplo, bromocriptina, cabergolina, ropinirol, pramiperol, pergolide, rotigotina), y un neuroléptico (en particular un neuroléptico clásico por ejemplo, haloperidol, perfenazina, clorpromazina, metoclopramida).
- 45 Estos productos de combinación pueden utilizarse por ejemplo para el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con el CNS. Debido al efecto antidisquinético de los compuestos de la fórmula (I), las disquinesias inducidas por fármacos, las disquinesias inducidas por neurolepsia, las disquinesias inducidas por haloperidol, las disquinesias inducidas por dopaminomiméticos pueden tratarse además de las condiciones que son tratados típicamente con L-DOPA, dopaminomiméticos o neurolépticos.
- 50 La invención también se relaciona con un método para proporcionar neuroprotección a un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende la etapa de administrar a un animal vivo, incluyendo un humano, una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición como la descrita.

La invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula (I) para uso como medicamento. Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y condiciones mencionadas más arriba.

5 La invención también se relaciona con un compuesto de fórmula (I) y el compuesto (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona y todos los isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos o polimorfos, farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso como un medicamento.

Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de una composición como se describe más arriba para la manufactura de un medicamento para proveer neuroprotección en un animal, incluyendo un humano.

10 Adicionalmente, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de fórmula (I) en la manufactura de un medicamento para tratamiento de una condición asociada con neurotransmisión anormal de glutamato o en la cual la modulación de los receptores mGluR5 dan como resultado un beneficio terapéutico. Los trastornos que pueden tratarse ya han sido descritos más arriba. Condiciones e indicaciones preferidas que son:

15 a) Para moduladores de mGluR5: dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor Relacionado con artritis reumática, dolor inflamatorio, disquinesias inducidas por L-dopa, disquinesias inducidas por dopaminomiméticos, disquinesias inducidas por L-dopa en Terapia para la enfermedad de Parkinson, disquinesias inducidas por dopaminomiméticos en terapia para la enfermedad de Parkinson, disquinesias tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastornos de ansiedad social (SAD), trastornos por ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducida por sustancias, trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos por alimentación excesiva, corea de Huntington, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, incapacidad cognitiva, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), migraña, síndrome de intestino irritable (IBS), o para potenciamiento cognitivo y/o neuroprotección.

25 b) Para la modulación negativa de mGluR5: dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor Relacionado con artritis reumática, dolor inflamatorio, disquinesias inducidas por L-dopa, disquinesias inducidas por dopaminomiméticos, disquinesias inducidas por L-dopa en terapia para la enfermedad de Parkinson, disquinesias inducidas por dopaminomiméticos en terapia para la enfermedad de Parkinson, disquinesias tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastorno de ansiedad social (SAD), trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastornos en la alimentación, obesidad, trastornos por exceso en la alimentación, migraña, síndrome de intestino irritable (IBS), trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), corea de Huntington y/o epilepsia.

30 c) Para modulación positiva de mGluR5: enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y/o negativos de esquizofrenia, incapacidad cognitiva, o para potenciamiento cognitivo y/o neuroprotección.

35 Los moduladores negativos de mGluR5 en general y en particular los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden utilizarse específicamente para el tratamiento de desórdenes de exceso de alimentación.

40 Para el propósito de la presente invención, en los compuestos de la fórmula (I) el contenido de átomos de carbono de las diversas unidades estructurales que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa el número máximo y mínimo de átomos de carbono en la unidad estructural, esto es, el prefijo C_{i-j} indica una unidad estructural de átomos de carbono del entero "i" hasta el entero "j", inclusive. Así, por ejemplo, (C₁₋₃) alquilo se refiere a un alquilo de uno a tres átomos de carbono (esto es, 1, 2 ó 3 átomos de carbono), inclusive, (metilo, etilo, propilo, e isopropilo), formas rectas y ramificadas de los mismos; (C₁₋₆), por ejemplo, se refiere a un radical de uno a seis átomos de carbono (esto es, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono).

45 Tal como se usa aquí, las siguientes definiciones son aplicables a menos que se describa otra cosa, el término "alquilo C₁₋₆" representa grupos alquilo de cadena recta o ramificada que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, C₁₋₆alcoxi, amino, hidroxilo, C₁₋₆alquilamino, y di-(C₁₋₆alquil)amino. Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, tert-butilo, -CF₃, -C₂F₅, -CBr₃ y -CCl₃.

50 El término "C₂₋₆alqueno" representa grupos alqueno de cadena recta o ramificada. El término "C₁₋₆alcoxi" representa grupos -O-C₁₋₆alquilo de cadena recta o ramificada que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, amino, hidroxilo, C₁₋₆alquilamino y di-(C₁₋₆alquil)amino. Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, -OCF₃ y -OC₂F₅.

El término "cicloC₃₋₁₂alquilo" representa grupos alquilo monocíclicos o bicíclicos, o tricíclicos, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo y adamantanilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, amino, hidroxilo, nitro, ciano, cianometilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilamino, y di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, y C₁₋₆alquilenedioxi.

El término "arilo" representa en particular fenilo o naftilo, donde el grupo fenilo o naftilo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, los cuales pueden ser el mismo o diferente, seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alquil C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, amino, hidroxilo, nitro, ciano, cianometilo, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilcarbonyloxi, C₁₋₆alquilamino, di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, y piperazinilo, cicloC₃₋₁₂alquil o opcionalmente C₁₋₆alquilenedioxi. Ejemplos típicos de arilo son fenilo y naftilo los cuales están sustituidos con uno o dos de los sustituyentes antes mencionados.

El término "acilo" representa preferiblemente -(C=O)-alquilo; -(C=O)arilo; -(C=O)-aralquilo, -(C=O)-heterociclilo, C₁₋₆-alquilcarbonilo, C₃₋₇cicloalquilcarbonilo, C₂₋₆alquenoilcarbonilo, C₂₋₆alquinoilcarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo o heterociclilcarbonilo, donde los términos alquilo, arilo y heterociclilo se definen igual que más arriba. Ejemplos son acetilo, propionilo, benzoilo o pivaloilo.

El término "heteroarilo" representa un anillo aromático de cinco a seis miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un grupo bicíclico que comprende un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno fusionado con un anillo benceno o un anillo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más (en particular uno o dos) sustituyentes, los cuales pueden ser el mismo o diferentes, seleccionados independientemente de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquilo, hidroxilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, amino, hidroxilo, nitro, ciano, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alcoxycarbonyloxi, C₁₋₆alquilamino, y di-(C₁₋₆alquil)amino, C₁₋₆alquilcarbonilamino, aminocarbonilo, N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, di-N,N-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, cicloC₃₋₁₂alquilo, C₁₋₆alquilenedioxi y arilo. Grupos heteroarilo representativos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, pirazolilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, y isoquinolinilo. Ejemplos son piridilo, pirimidilo, tienilo, furilo y otros.

El término "heterociclilo" representa un anillo de 3 a 12 miembros saturado o no saturado no aromático que comprende de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y un sistema de anillo bicíclico no aromático saturado o insaturado que tiene de 3 a 12 miembros que comprenden de 1 a 6 heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el anillo heterocíclico o el sistema de anillo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de un halógeno, trifluorometilo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, C₁₋₆alcoxi, amino, hidroxilo, nitro, ciano, C₁₋₆alcoxycarbonilo, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridinilo, y arilo; ejemplos de tales grupos heterociclilo incluyen piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolidinilo, o piperazinilo, donde el anillo heterocíclico o sistema de anillo está enlazado al grupo al cual está unido opcionalmente a través de un átomo de nitrógeno o de carbono.

El término "halógeno" representa flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de la presente invención se denominan usualmente de acuerdo con el sistema de nomenclatura IUPAC o CAS. Las abreviaturas que son bien conocidas para una persona de experiencia normal en la técnica pueden ser utilizadas aquí (por ejemplo, "Ph" para fenilo, "Me" para metilo, "Et" para etilo, "h" para hora u horas, y "rt" para temperatura ambiente).

El término "análogo" o "derivado" se utiliza aquí en el sentido farmacéutico convencional, para referirse a una molécula que estructuralmente recuerda una molécula de referencia, pero que ha sido modificada de una forma apuntada y controlada para reemplazar uno o más sustituyentes específicos de la molécula referente con un sustituyente alternativo, generando por lo tanto una molécula que es estructuralmente similar a la molécula de referencia. La síntesis y la selección de análogos (por ejemplo, utilizando análisis estructural y/o bioquímico), para identificar versiones ligeramente modificadas de un compuesto conocido que pueden haber mejorado o modificado sus capacidades (tal como una más alta potencia y/o selectividad en un tipo de receptor específicamente apuntado, mayor habilidad para penetrar las barreras sanguíneo-cerebrales, menores efectos laterales, etc.), es un intento de diseño de fármaco que es bien conocido en la química farmacéutica.

Además, al utilizar métodos conocidos para las personas experimentadas en la técnica, pueden crearse análogos y derivados de los compuestos de la invención los cuales tienen eficacia terapéutica modificada, por ejemplo, mayor potencia y/o selectividad en un tipo de receptor específicamente apuntado, bien sea mayor o menor capacidad para penetrar las barreras sanguíneo-cerebrales de los mamíferos (por ejemplo, mayor o menor Rata de permeación a la barrera sanguíneo-cerebral), menores efectos laterales, etc.

La frase "farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y que no producen típicamente reacciones no previsibles cuando se administran a un mamífero (por ejemplo humanos). Preferiblemente, tal como se utiliza aquí, el término "farmacéuticamente aceptable" significa que está probado por una agencia reguladora del gobierno Federal o de un estado o aparecen en la lista de US Pharmacopeia u otras farmacopeas reconocidas en general para su uso en mamíferos, y más particularmente en humanos.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a aquellas sales que poseen la efectividad y propiedades biológicas del compuesto original y que no son deseables biológicamente ni de alguna otra forma. La naturaleza de las sales no es crítica, siempre y cuando sean no tóxicas y no interfieran sustancialmente con la actividad farmacológica deseada.

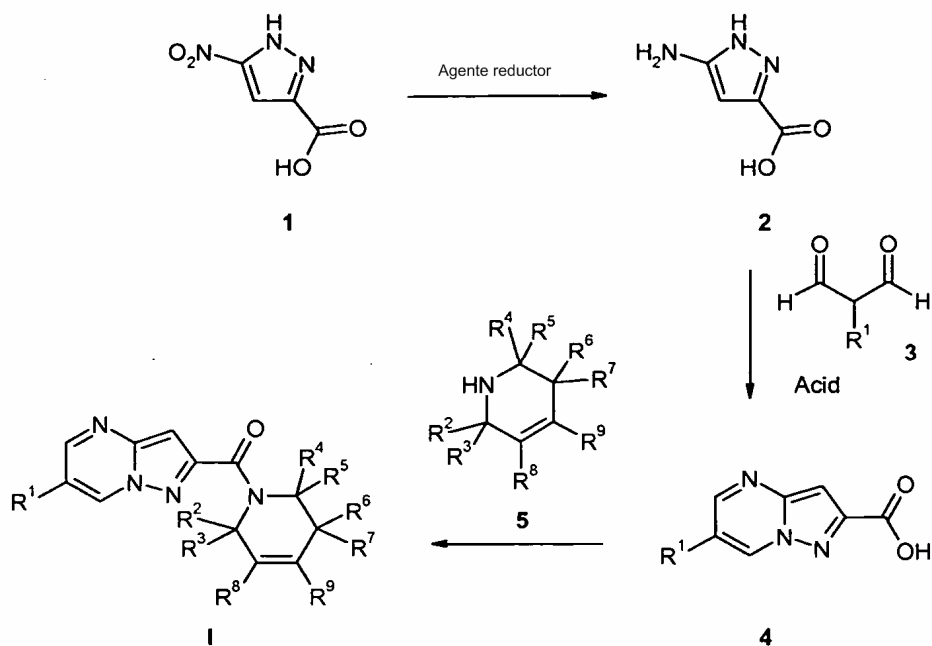
Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de la invención que tengan un centro quiral pueden existir y ser aislados en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se entiende que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, tautomérica o éstereoisomérica, o una mezcla de los mismos, de un compuesto de la invención, el cual posee las propiedades útiles descritas aquí.

Todas las patentes, solicitudes, publicaciones, métodos de prueba, literatura y otros materiales citados en esta solicitud se incorporan aquí como referencia.

Los siguientes Esquemas 1-3 describen la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención. Todos los materiales de partida pueden ser preparados por procedimientos descritos en estos Esquemas, por procedimientos bien conocidos para una persona de experiencia normal en la química orgánica, o pueden obtenerse comercialmente. Todos los compuestos finales de la presente invención pueden ser preparados por procedimientos descritos en estos Esquemas o por procedimientos análogos a los mismos, los cuales serían bien conocidos para una persona de experiencia normal en la química orgánica. Todas las variables usadas en los Esquemas son como se define más abajo o como se definen en las reivindicaciones. Los compuestos que contienen uno o más centros quirales pueden prepararse como racematos o mezclas de diversos estereoisómeros y luego separarse. Sin embargo, también pueden prepararse mediante una síntesis enantioselectiva. Para varios de los compuestos quirales, los enantiómeros difieren en actividad farmacológica.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 1.

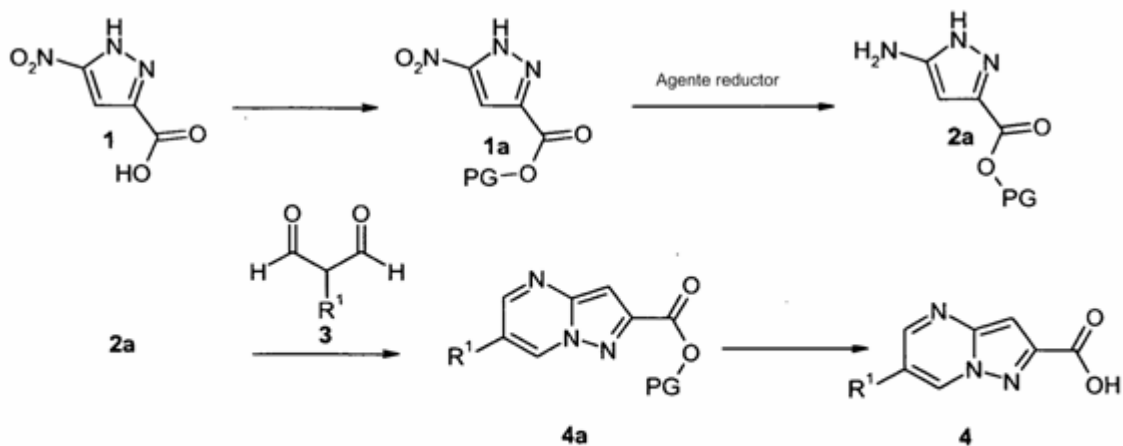
Ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico se reduce bajo condiciones estándar, tal como tratamiento con hidrógeno en la presencia de paladio (0) sobre carbono en un solvente tal como metanol, para producir ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico. El compuesto 2 se hace reaccionar con el aldehído 3, que porta un sustituyente bromo o cloro en la posición R¹, bajo condiciones ácidas, tal como ácido acético, a temperaturas elevadas para dar ácido 6-bromo o 6-cloro pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-carboxílico (4). Un compuesto de la fórmula (I) se prepara a partir de 4 a través de reacción con una amina secundaria apropiada 5 en la presencia de un agente de condensación, incluyendo por ejemplo, O-(benzotriazol-1-il) -N,N,N,N-tetrametiluronio tetrafluoroborato ("TBTU") o N-(3-dimetilaminopropil) -N-etilcarbodiimida (EDC).



Esquema I: Procedimiento General para Compuestos de Fórmula I

Las aminas (5) son comercialmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de la literatura (véase, por ejemplo, Bull. Soc. Chim. Belg., v.71, 1962; p. 592; US 2002/049223 A1 (2002/04/25); Chem. Ber., 84, 1951, p. 795-798; Bull. Soc. Chim. Fr.5, 4, 1937, p. 1265-1269; Zh. Obshch. Khim., 7, 1937, p. 1999-2004; Chem. Pharm. Bull., EN, 31, 8, 1983, p. 2583-2592; Tetrahedron, 28, 1972, p. 5999-6004; J. Org. Chem., 34, 8, 1969, p. 2478; Pharm. Chem. J. (Engl. Tran.); 5; 5; 1971, p. 260; Khfzan; Khim.Farm.Zh., 5, 5, 1971, p. 13).

El compuesto 4 también puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2.



Esquema 2: Procedimiento General para compuestos de Fórmula 4

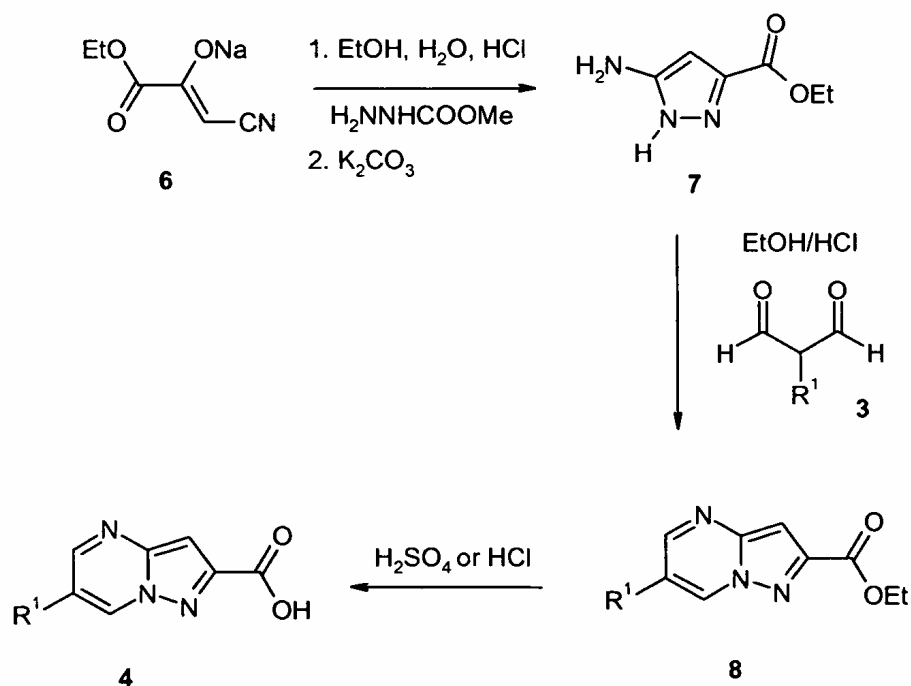
Se disuelve ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico en solvente alcohólico, por ejemplo metanol o etanol, y se hace reaccionar con cloruro de tionilo para dar el compuesto 1a que porta un grupo éster de alquilo. El término "PG" denota cualquier cadena C₁₋₆ alquilo, incluyendo cadenas alquilo ramificadas, por ejemplo, grupos metilo y etilo. El éster de alquilo del ácido 5-nitro-3-pirazolcarboxílico 1a se reduce bajo condiciones estándar, tal como tratamiento

5 con hidrógeno en la presencia de paladio (0) sobre carbono en un solvente tal como metanol, para producir el éster de alquilo del ácido 5-amino-1H-pirazol-3-carboxílico 2a. El compuesto 2a se hace reaccionar con el dialdehído 3, que porta un sustituyente cloro o bromo en la posición R¹, bajo condiciones ácidas, tal como ácido acético, a temperaturas elevadas para dar el éster de alquilo del ácido 6-bromo o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-carboxílico (4a). El éster 4a se hidroliza bajo condiciones ácidas tales como ácido sulfúrico (30%) para producir ácido 6-bromo o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-carboxílico. Un compuesto de la fórmula (I) se prepara a partir de 4 a través de reacción con una amina secundaria apropiada 5 como se muestra en el Esquema 1.

El compuesto 4 también puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3.

10 La sal de sodio de 3-ciano-2-oxopropionato de etilo ("NaCOPE") 6 se trata con formiato de metil hidrazino para producir 5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo 7. El compuesto 7 se hace reaccionar con el dialdehído 3, que porta un sustituyente bromo cloro en la posición R¹, bajo condiciones ácidas, para producir el 6-bromo o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo 8. El éster 8 es hidrolizado bajo condiciones ácidas para producir el ácido 6-bromo o 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-carboxílico. Un compuesto de la fórmula (I) se prepara a través de 4 mediante una reacción con una amina secundaria apropiada 5 tal como se muestra en el Esquema 1.

15



Esquema 3: Procedimiento General para Compuestos de Fórmula 4

Será evidente que en las transformaciones anteriores puede ser necesario o deseable proteger cualquier grupo o grupos sensibles en la molécula del compuesto en cuestión con el fin de evitar reacciones laterales indeseadas.

20 De aquí en adelante "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "HCl" como ácido clorhídrico, "DMSO" como dimetilsulfóxido y "TBTU" como tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il) -N,N,N',N'-tetrametiluronio.

Preparación 1

Éster metílico del ácido 5-nitro-3-pirazol-carboxílico.

25 Se disuelve ácido 5-nitro-3-pirazol-carboxílico (21.44 g, 136.5 mmol) en metanol seco (200 mL). Luego se añade cloruro de tionilo (9.9 mL, 136.5 mmol) lentamente gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta durante la noche bajo reflujo y bajo atmósfera de argón. Después de enfriamiento, el solvente se evapora bajo vacío y el material crudo se calienta con hexano en ebullición (200 mL). Después de enfriamiento y eliminación

del hexano, el material se lava dos veces con 200 mL de pentano. Luego, se elimina el solvente y el producto se seca bajo vacío para dar éster metílico del ácido 5-nitro-3-pirazol-carboxílico (22.35 g, 95.7%).

Preparación 2

Éster metílico del ácido 5-amino-3-pirazol-carboxílico.

- 5 Éster metílico del ácido 5-nitro-3-pirazol-carboxílico (22.35 g, 130.61 mmol) se disuelve en 160 mL de THF y cantidad similar de ácido acético glacial. Luego, se añade Pd-C (10%), 4.36 g y la reacción se agita durante 6 días bajo atmosfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se filtra sobre celita y el solvente se elimina bajo vacío. El material crudo es disuelto en cloruro de metileno (800 mL) y se añade hidrógeno carbonato de sodio (200 g), se filtra y el solvente se elimina de nuevo bajo vacío. Este procedimiento se repite hasta que se pierda el
10 olor a ácido acético. El éster metílico del ácido 5-amino-3-pirazol-carboxílico se aísla en altos rendimientos (16.91 g, 91.7%).

Preparación 3

Éster metílico del ácido 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico.

- 15 El éster metílico del ácido 5-amino-3-pirazolcarboxílico (16.91 g, 119.8 mmol) se disuelve en etanol (2.4 L) y se añade ácido clorhídrico (37%, 12.5 mL, 150 mmol). Luego se disuelve una solución de 2-bromo-malonaldehído (18.9 g, 125.2 mmol) en etanol (1.4 L) y se añade rápidamente gota a gota a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se observa una precipitación; después de 6 horas se retira el precipitado y se lava con 50 mL de etanol y después con 50 mL de dietileter. Aquí, se aíslan 4.19 g de producto limpio. Después de la evaporación del filtrado y
20 recristalización, se obtienen 1.43 g de producto adicionales para producir éster metílico del ácido 6-bromopirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico (5.62 g, 18.3% de Th). En caso de una reacción a escala menor con solamente 1g de la amina de partida éster metílico del ácido 5-amino-3-pirazolcarboxílico, el rendimiento es mucho mejor, por ejemplo 68%.

Preparación 4

Ácido 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico.

- 25 Se calienta éster metílico de ácido 6-bromopirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico (3.76 g, 14.68 mmol) en 600 mL de agua, 190 mL de ácido sulfúrico (30%) y 50 mL de la mezcla metanol/agua es eliminada de la mezcla de reacción a través de destilación. Después de enfriar, se añaden 50 mL de agua, la mezcla se calienta de nuevo y se eliminan
30 50 mL de la mezcla alcohol/agua. Este ciclo se repite seis veces, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra sobre un filtro de vidrio. El material crudo se lava con agua (100 mL), acetona (20 mL) y éter (20 mL) y se seca bajo vacío para dar ácido 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico (2.61 g, 10.78 mmol; 73.5%).

Las características físicas son como sigue: $^1\text{H NMR(DMSO)}:\delta$ (ppm) 13.4, 9.7, 8.7, 7.2.

Ácido 6-cloro-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico.

La hidrólisis del 6-cloro-pirazolo[1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de metilo se lleva a cabo bajo condiciones similares como se describieron más arriba para el 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de metilo.

35 Preparación 5

5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo

- Un matraz de 10 litros de 3 bocas es equipado con un agitador mecánico, un condensador a reflujo y una entrada de nitrógeno. A la sal de sodio del 3-ciano-2oxopropionato de etilo ("NaCOPE") (653.18 g; 4.0 mol), se añaden 585 mL de agua, 3.6 L de etanol y 350 mL de ácido clorhídrico (12N; 4.2 mol). La suspensión resultante se agita a
40 temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se añade formiato de metil hidrazino (356.0 g; 3.95 mol) en forma de un material sólido. Ocurre una reacción ligeramente exotérmica. Después de que la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, se añade otra porción de formiato de metil hidrazino (12.0 g; 136,7 mmol) y la suspensión de color naranja se agita a temperatura ambiente durante la noche. Luego se añade carbonato de potasio (K_2CO_3 , 300.0 g; 2.17 mmol), seguido por 250 mL de agua. La temperatura interna se eleva hasta 60°C y se
45 inicia una evolución vigorosa de gas. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el alcohol es evaporado para producir una pasta roja, la cual es llevada a 1 L de agua y 3 L de acetato de etilo. La fase acuosa es extraída con otra porción de 500 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera y luego secados sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4). Después de la filtración el

solvente se evapora para producir 300 g de una pasta color marrón. El producto crudo es mezclado con 1 L de éter para dar un sólido de color marrón claro, el cual es separado de una fase color naranja por filtración. El sólido se seca bajo vacío para producir 229.12 g (7). La fase líquida se evapora; el residuo se lleva a 250 mL de éter y se enfría a -30°C para producir otros 15.09 g de 7. El rendimiento total de 7 es 244.21 g (1.57 mol; 39.3%). Las condiciones físicas son como sigue: ¹H-NMR (DMSO): δ(ppm) 1.26, 4.21, 5.0, 5.76, 12.12.

Preparación 6

6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 2L es cargado con 5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo (7) (44.92 g; 289.50 mmol), 1.2 L de etanol y 27 mL de ácido clorhídrico (12N; 324.0 mmol). Se añade 2-bromo malonaldehído (43.71 g; 289.54 mmol) en forma de un sólido a la solución amarilla resultante. Se forma una solución de color marrón claro, a partir de la cual comienza a precipitar un sólido color bronce después de 15 minutos. La solución se agita a temperatura ambiente durante la noche después de lo cual es filtrada con succión. El sólido se lava con 200 mL de éter para producir 62.50 g de (8a) después de secar a 40°C/1 Torr. Se aíslan cristales adicionales del filtrado por concentración y enfriamiento a -30°C. Se obtiene un rendimiento total de 74.12 g (274.4 mmol; 94.8%) de 8a con una pureza por HPLC>97%.

Las características físicas son: ¹H-NMR(DMSO): δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.24, 8.74, 9.68.

Preparación 7

Sal de sodio de cloromalonaldehído

Un matraz Schlenk de 2L equipado con un embudo de adición 500 mL, es cargado con ácido mucoclórico (100.0 g; 592.0 mmol) disuelto en 400 mL de etanol. Luego se añade una solución de anilina (108 mL; 1.18 mmol) en 400 mL de etanol durante un período de 5 minutos. La reacción procede de forma exotérmica a través de la formación de grandes cantidades de dióxido de carbono. Después de ello, la solución naranja se calienta a reflujo durante 5 minutos y luego se enfría hasta temperatura ambiente. Durante la noche, se forma un precipitado amarillo. Se añaden 500 mL de HCl (1N) y la suspensión es filtrada con succión. El residuo es lavado con 200 mL de etanol y 500 mL de éter. Se seca a 40°C/1Torr para producir el clorhidrato de la dianilida (A) (107.8 g; 313.8 mmol; 53.7%) en forma de un sólido amarillo que se utiliza para la siguiente etapa sin purificación adicional. En un matraz de tres bocas de 10 L, se calientan 5 L de agua hasta reflujo y la dianilida cruda (A) (81,2 g; 293.3 mmol) se añade en seis porciones a lo largo de 15 minutos. La suspensión espumante se calienta durante 15 minutos adicionales. Luego, la mezcla se enfría a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración con succión, el residuo es suspendido en 150 mL de etanol y tratado en un baño de ultrasonido durante 2 minutos. La mezcla se filtra de nuevo con succión y se lava con 200 mL de éter. El residuo amarillo pálido es secado a 40°C/ 1 Torr para producir 39.68 g de la monoanilida del cloromalonaldehído (B) (218.5 mmol; 91.2%) con una pureza por HPLC > 97%. Un matraz de fondo redondo de 1 L es cargado con 39.68 g (B) (218.5 mmol) y 200 mL de NaOH (solución 2N). Se calienta hasta reflujo durante aproximadamente 5 minutos hasta que se disuelva el sólido. A una temperatura interna de 45°C, se añade acetato de etilo (40 mL). La capa acuosa alcalina es lavada con una porción de 40 mL de acetato de etilo y se enfría a 5°C. Después de 12 horas, las agujas incoloras se filtran y se lavan con 50 mL de etanol y 200 mL de éter. La concentración y el enfriamiento del líquido madre produce otra cosecha de cristales. En total, se aíslan 29.16 g (159.7 mmol; 73.1%) del trihidrato de la sal de sodio de cloromalonaldehído (C) después de secado a 40°C/ 1 Torr.

Preparación 8

6-cloro-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se carga con 5-aminopirazol-3-carboxilato de etilo (7) (2.0 g; 12.89 mmol) y 50 mL de etanol. A esta solución se añade cloruro de hidrógeno (12N; 1.2 mL; 14.4 mmol). Luego, la sal de sodio del cloromalonaldehído (C) (2.35 g; 12.89 mmol) se añade en forma de un sólido en una porción. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de ello se filtra con succión y se lava con 50 mL de éter. El residuo se extrae con 120 mL de cloroformo en un aparato soxhlet durante 5 horas. Luego, el solvente se evapora del extracto orgánico produciendo 2.44 g de 8B (10.8 mmol; 83.9%) con > 97% por HPLC.

Las características físicas son: ¹H-NMR(DMSO): δ (ppm) 1.35, 4.39, 7.25, 8.72, 9.63.

Preparación 9

Ácido 6-halógeno-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílicos

- La hidrólisis de los 6-halógeno-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo (8) con ácidos acuosos llevan a los ácidos carboxílicos (4) en buenos rendimientos (> 80%). Se utiliza ácido clorhídrico para hidrolizar el éster 6-cloro. El derivado 6-bromo se hidroliza utilizando ácido sulfúrico. En una hidrólisis típica los compuestos (8) se suspenden en agua y se añade entonces el ácido. Luego, se destilan pequeñas cantidades del azeótropo alcohol-agua hasta que no se detecte más éter por TLC (MeCN + H₂O= 10 + 2, tipo placa, Alugram SIL G/UV 254). Las suspensiones se enfrían por medio de un baño de hielo-agua y se filtran con succión. Los residuos son lavados con agua, acetona y éter. Después de secar a 40°C/ 1Torr los ácidos 6-halogenopirazolo [1,5a]pirimidin- 2-carboxílicos (6) son examinados por HPLC.

Ácido 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico

- 10 Un matraz de fondo redondo de 500 mL es cargado con 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo (2.0 g; 7.41 mmol) y 240 mL de agua. Después de la división de ácido sulfúrico diluido (30% en volumen; 62 mL) la suspensión se calienta a reflujo y se destilan 20 mL de un azeótropo de etanol-agua. Se añaden 20 mL de agua a la suspensión y se destila otra porción de 20 mL. Después de 8 de estos ciclos, no se detecta más éster por TLC. La mezcla se enfría a 10°C por medio de un baño de hielo. Se filtra con succión y se lava con 100 mL de agua, seguido por 20 mL de acetona y 100 mL de éter. El residuo es secado a 40°C/ 1Torr para producir 1.54g (6a) (6.36 mmol; 83.5) en forma de un polvo color beige.

Las características físicas son como siguen: ¹H-NMR (DMSO): δ (ppm) 7.21, 8.75, 9.70, 13.44.

Ácido 6-cloro-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxílico

- 20 La hidrólisis del 6-cloro-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo se lleva a cabo bajo condiciones similares como se describió más arriba para el 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidin- 2-carboxilato de etilo.

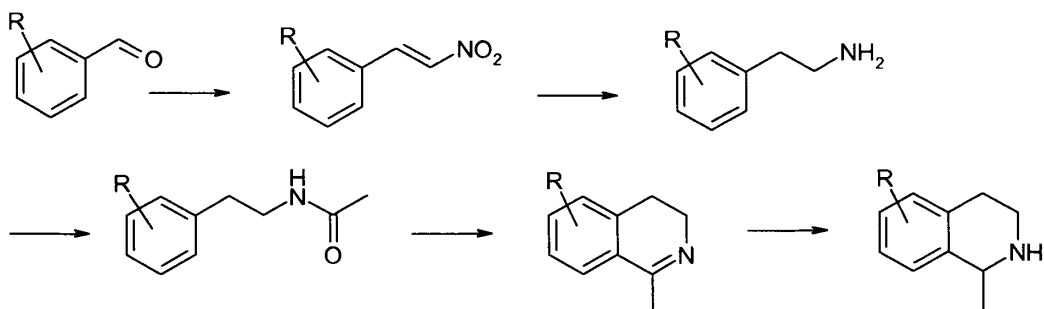
Con el fin de preparar el componente amina de los compuestos de los compuestos de pirazolopirimidina de la fórmula (I) se puede utilizar los siguientes Esquemas Generales:

Esquema General 1

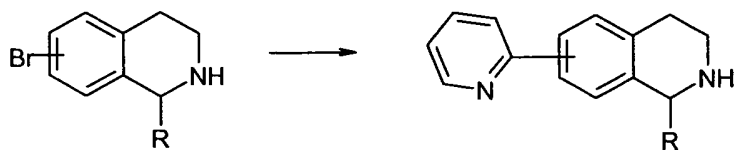


25

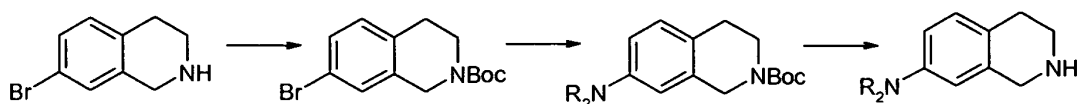
Esquema General 2



Esquema General 3



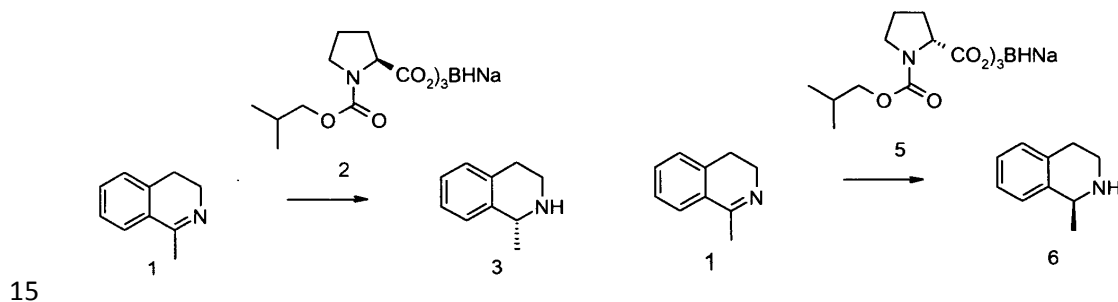
Esquema General 4



Hay varias rutas para la síntesis de pirazolopirimidinas quirales que se delinean en lo que sigue:

- 5 A) Síntesis de enantiómeros por Reducción del bloque constructor de amina con un agente quiral reductor:

Las 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas quirales se preparan por Reducción de 1-metil-3,4-dihidroisoquinolinas con agentes reductores quirales derivados de aminoácidos (Esquema X). Un ejemplo de tales agentes reductores son los triaciloxi borohidruros de sodio 2 y 5, preparados por la mezcla de N-isobutoxicarbonil prolina quiral con borohidruro de sodio. La reducción a baja temperatura de 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina 1 con estos agentes reductores produce 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas con 74% de exceso enantiomérico. El agente reductor derivado de L-prolina 5 proporciona un isómero S de la 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 6, mientras que el agente derivado de la D-prolina 2 da el isómero R del producto 3. La pureza enantiomérica se incrementa adicionalmente por Recristalización en la etapa de la amina o después del acoplamiento de la amina con el ácido correspondiente.



Preparación de los agentes reductores 2 y 5

Una solución de isobutil cloroformiato (4.4 mL, 34.04 mmol) en acetona se añade gota a gota a una solución de L- o D-prolina (4.0 g, 34.74 mmol) y bicarbonato de sodio (10 g, 125 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se agita durante la noche. Después de la eliminación de la acetona, la solución acuosa se acidifica a pH 2 con ácido clorhídrico a la vez que se mantiene la temperatura por debajo de 20°C, luego se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora in vacuo para dar (S)-N-isobutoxicarbonilprolina (a partir de la L-prolina) o (R)-N-isobutoxicarbonilprolina (a partir de D-prolina) de forma correspondiente, como un aceite incoloro.

Una solución de (R)-N-isobutoxicarbonilprolina (502 mg, 2.33 mmol) en THF (1.5 ml) se añade gota a gota durante 10 minutos a una solución en agitación de borohidruro de sodio (29 mg, 0.77 mmol) en THF (1.5 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante la noche y luego se concentra in vacuo para dar el agente reductor 1. De forma análoga, se prepara el agente reductor 2 a partir de (S)-N-isobutoxicarbonilprolina.

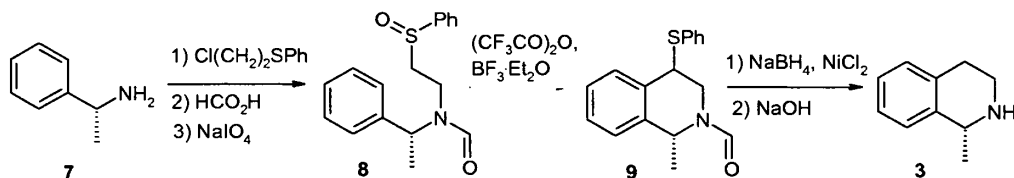
Reducción de 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina con agentes reductores 2 y 5

A una solución enfriada (-35°C) de agente reductor 1 (526 mg (0.78 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade una solución de 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (32 mg, 0.22 mmol) en diclorometano (3 ml) gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se deja calentar hasta -10°C durante 1 hora y luego se mantiene a 0°C durante 4 horas. El solvente se elimina in vacuo y el residuo se disuelve en metanol (10 mL). Después de enfriar a 0°C, se añade Amberlist 15 (1g) y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se elimina por filtración y se lava con diclorometano y metanol, luego se añade solución de amoníaco en metanol (2M, 3 mL) y la mezcla se agita

durante la noche, y luego se filtra. El filtrado se evapora in vacuo para dar (R)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (26 mg, 82%, e.e.= 74%, determinado por HPLC quiral).

De forma análoga, se prepara la (S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina utilizando el agente reductor 5, derivado de la L-prolina.

5 B) Síntesis de Enantiómero a través de Síntesis Quiral

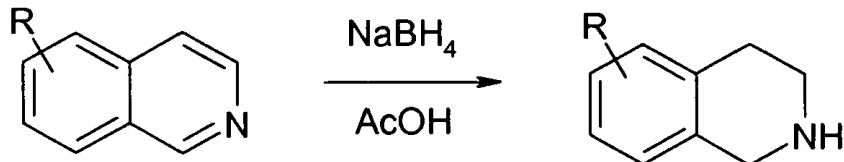


10 Alternativamente, se prepara las 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas quirales 3 y 6 utilizando una síntesis de 6 pasos que se inicia con la α -fenetilamina quiral 7, (desarrollada por Shinohara et al. Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1998), 46 (3), desde 430 hasta 433). Esta secuencia utiliza un reordenamiento de Pummerer del sulfóxido 8 como etapa clave. No ocurre una racemización durante la secuencia completa, y las R y S α -fenetilaminas comercialmente disponibles con 99.5% de pureza enantiomérica producen las 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas quirales con la misma pureza enantiomérica.

C) Separación a través de Cromatografía de Columna Quiral

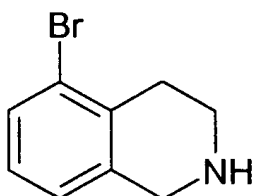
En lo que sigue, se describen compuestos específicos de acuerdo con la invención en más detalle:

15 Síntesis de bloque de Construcción:



20 1 mmol de isoquinolina sustituida se disuelve en ácido acético (5 ml) y se añade 3.5 equivalentes de NaBH_4 por porciones. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, luego se vierte en hielo y se añade NH_4OH a pH 9. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea para dar el compuesto del título.

5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

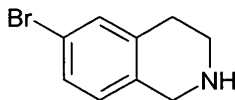


En analogía cercana con el procedimiento descrito más arriba, las 5-Bromo-isoquinolina se hace reaccionar con borohidruro de sodio para proveer el compuesto del título.

25 LC/MS: $m/z = 212$ (MH^+)

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.73, 3.16, 3.98, 7.00, 7.37-7.42.

6-Bromo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina

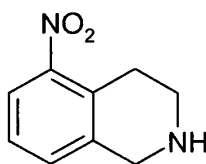


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-isoquinolina se hace reaccionar con borohidruro de sodio para proveer el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 212$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.76, 3.11, 3.94, 6.86, 7.22, 7.55-7.99.

5-Nitro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina

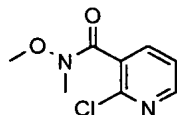


10 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Nitro-isoquinolina se hace reaccionar con borohidruro de sodio para proveer el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 178$ (MH^+)

2-Cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

2-Cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida



15 Se suspende ácido 2-cloro-nicotínico (10.0 g, 63.5 mmol, 1.0 equivalentes) en diclorometano (400 mL) y THF (100 mL). Se añade N,O-dimetil-hidroxilamina clorhidrato (6.81 g, 69.8 mmol, 1.1 equivalente) y trietilamina (9.70 ml, 69.8 mmol, 1.1 equivalente), dando como resultado una solución clara. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se agregan EDCI (13.4 g, 69.8 mmol, 1.1 equivalente) y HOAt (0.86 g, 6.35 mmol, 0.1 equivalente). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo es redissuelto en acetato de etilo (200 ml) y se lava con solución 1N de NaOH, dos veces con solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra in vacuo.

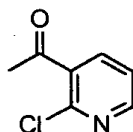
20

Esto da a 7.53 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 59%

LC/MS: $m/z = 142$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.08, 3.31, 3.46, 3.78, 7.53, 8.01, 8.49.

25 1-(2-Cloro-piridin-3-il)-etanona

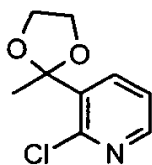


5 Se disuelva 2-cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (3.90 g, 19.4 mmol, 1.0 equivalentes) en THF (200 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se enfría en un baño de hielo. Se añade cloruro de metilmagnesio (17.0 ml, 48.6 mmol, 2.5 equivalentes) durante 2 minutos. Después de 15 minutos se forma un precipitado gris. Se continúa la agitación durante 2 horas, la mezcla se enfría en un baño de hielo y se añade NH_4Cl saturado (150 ml). La solución se acidifica con solución de HCl 1N (60 ml), seguido por la adición de solución saturada de NaHCO_3 (30 ml). La capa orgánica se separa y se concentra in vacuo. El residuo se combina con la capa acuosa remanente y se extrae con dietiléter (200 mL). Las capas etéreas combinadas se lavan dos veces con salmuera (50 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran in vacuo. Esto proporciona 2.57 g del compuesto del título en forma de un aceite de amarillo.

10 Rendimiento: 85%

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.71, 7.35, 7.92, 8.50.

2-Cloro-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il) -piridina

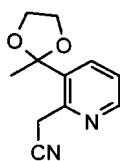


15 Se disuelven 1-(2-Cloro-piridin-3-il) -etanona (2.21 g, 14.2 mmol, 1.0 equivalentes), etilenglicol (4.41 g, 71.0 mmol, 5.0 equivalentes) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1.35 g, 7.1 mmol, 0.5 equivalente) en tolueno (100 ml). La mezcla resultante se calienta durante la noche bajo condiciones Dean Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se lava dos veces con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora in vacuo. El residuo es purificado por cromatografía de columna instantánea (10% a 50% de acetato de etilo en heptano) para producir 2.19 g del compuesto del título.

20 Rendimiento: 77%

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.82, 3.79, 4.09, 7.24, 7.98, 8.35.

[3-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il) -2-piridil]metilo cianuro

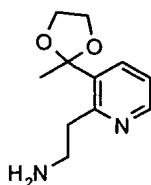


25 Una solución de 2-cloro-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il) -piridina (2.19 g, 11.0 mmol, 1.0 equiv) y acetonitrilo (577 μL , 11.0 mmol, 1.0 equiv) en THF (75 ml) se enfría a 5°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añade solución 2M de bis(trimetilsilil) amida de sodio en THF (11.0 ml, 21.9 mmol, 2.0 equiv) durante 1 minuto. Esto da como resultado una solución amarillo brillante que se torna naranja con el tiempo. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora exacta. De acuerdo con TLC hay una conversión completa. Se añade solución saturada de NH_4Cl (50 mL). La capa orgánica se separa y se concentra in vacuo. El residuo se combina con la capa acuosa y se extrae con acetato de etilo (75 ml). La capa orgánica se lava tres veces con solución saturada de NH_4Cl , se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora in vacuo. El residuo se purifica por cromatografía en columna instantánea (10% a 50% de acetato de etilo en heptano) y dio 540 mg del compuesto del título en forma de un aceite.

Rendimiento: 24%

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.82, 3.79, 4.10, 7.24, 7.98, 8.35.

2-[3-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il) -piridin-2-il]-etilamina

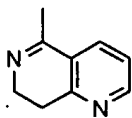


- 5 Se disuelve cianuro de [3-(2-Metil-1,3-dioxolan-2-il) -2-piridil]metilo (540 mg, 2.64 mmol, 1.0 equivalentes) en etanol. Se añade una cantidad catalítica de níquel Raney y la mezcla resultante se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agita durante 7 horas utilizando un baño de agua caliente para calentar la mezcla de reacción. Después de purgar con nitrógeno, la mezcla se filtra sobre kieselguhr y se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se concentra in vacuo con reaprovisionamiento de diclorometano. Esto dio 490 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Rendimiento: 99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71, 3.16, 3.75, 4.06, 7.11 7.86, 8.48.

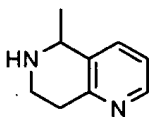
- 10 5-Metil-7,8-dihidro-[1,6]naftiridina



- 15 2-[3-(2-Metil-[1,3]dioxolan-2-il) -piridin-2-il]-etilamina (490 mg, 2.35 mmol, 1.0 equiv) se disuelven en solución de HCl 1N(47 ml, 47.0 mmol, 20.0 equivalente) y se calienta a 100°C durante 2 horas. De acuerdo con el análisis por TLC la reacción es completa. La mezcla se enfría y se añade solución de NaOH 1N. La mezcla se extrae dos veces con diclorometano, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y concentra in vacuo. Esto da el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.39, 2.93, 3.84, 7.26, 7.73, 8.53.

5-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina

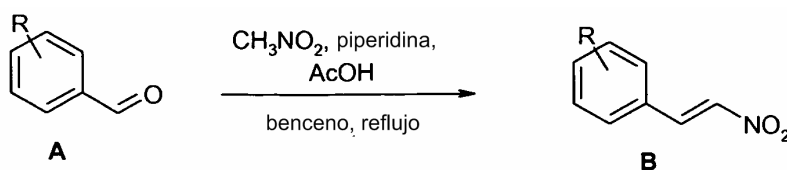


- 20 Se disuelven 5-Metil-7,8-dihidro-[1,6]naftiridina (1.0 equiv) en etanol (50 mL) y se añade PtO_2 (100 mg). La mezcla se coloca bajo atmósfera de **hidrógeno** y se agita durante 2 horas. El catalizador se filtra sobre kieselguhr y el filtro se enjuaga con acetato de etilo. El filtrado se evapora in vacuo y se purifica por cromatografía de columna instantánea (5 a 40% de NH_3 7N al 10% en metanol en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). Esto proporciona 178 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

- 25 Rendimiento: 51% para dos etapas

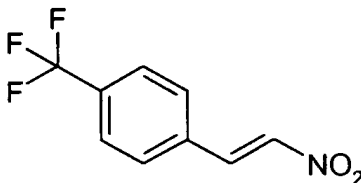
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46, 1.61, 2.93, 3.09-3.13, 3.36, 4.12, 7.10, 7.44, 8.40.

Esquema General:



- 5 A una solución de aldehído A (1 mol) en benceno (aproximadamente 20 ml por 1 g del compuesto de partida) se añade nitrometano (1.2 mol), piperidina (0.1 mol) y ácido acético (0.1 mol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2.5 horas con eliminación azeotrópica de agua. Luego, se evapora se evapora el solvente in vacuo. El residuo se tritura con metanol frío, se filtra, se lava con metanol frío lo que da como resultado cristales de producto en rendimientos buenos a moderados.

1-(2-Nitro-vinil) -4-trifluorometil-benceno

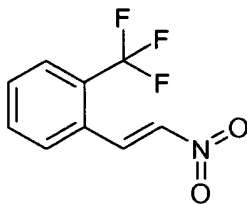


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 4-Trifluorometil-benzaldehído se hace reaccionar con nitro metano para proporcionar el compuesto del título.

- 10 Rendimiento: 98%

LC/MS: m/z = 218 (MH+)

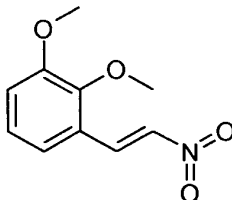
1-(2-Nitro-vinil) -2-trifluorometil-benceno



- 15 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-Trifluorometil-benzaldehído se hace reaccionar con nitro metano para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 217 (MH+)

1,2-Dimetoxi-3-(2-nitro-vinil) -benceno



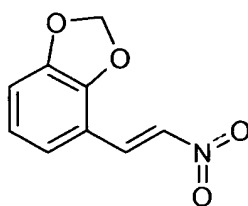
- 20

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2,3-Dimetoxi-benzaldehído se hace reaccionar con nitro metano para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 209 (MH+)

4-(2-Nitro-vinil) -benzo[1,3]dioxol

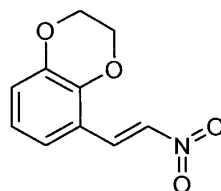
- 25



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, Benzo[1,3]dioxol-4-carbaldehído se hace reaccionar con nitro metano para proporcionar el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 6.12, 6.91, 7.87.

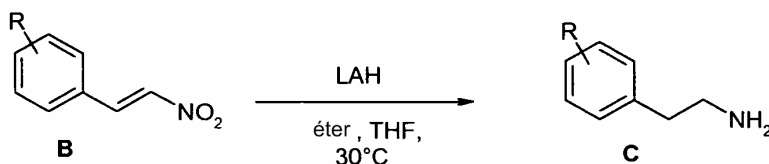
5 5-(2-Nitro-vinil) -2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxina-5-carbaldehído se hace reaccionar con nitro metano para proporcionar el compuesto del título.

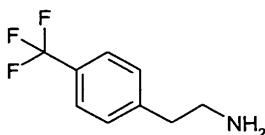
10 LC/MS: $m/z = 207$ (MH⁺)

Esquema General:



15 A una suspensión de hidruro de aluminio y litio (2 mol) en éter dietílico (aproximadamente 20 mL por 1 g de LAH), se añade solución del correspondiente nitro derivado B (1 mol) en THF seco, gota a gota con agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a 35°C durante 2 horas, y luego, se enfría con agua con hielo. Luego, se agregan 20% de solución acuosa de NaOH y agua (n ml, n ml, 3 nml por ng de LAH), paso a paso cuidadosamente. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos, se filtra y se concentra sobre un evaporado Rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: cloroformo/metanol-0→ 20%) que da los productos en rendimientos buenos a moderados.

2-(4-Trifluorometil-fenil) -etilamina

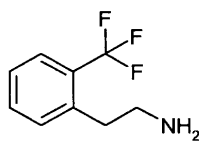


20

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-(2-Nitro-vinil) -4-trifluorometilbenceno se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 190$ (MH⁺)

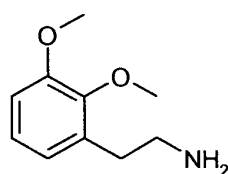
2-(2-Trifluorometilfenil) -etilamina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-(2-Nitro-vinil) -2-trifluorometilbenceno se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 189$ (MH^+)

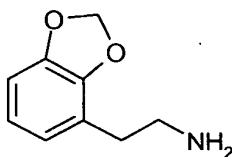
5 2-(2,3-Dimetoxifenil) -etilamina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1,2-Dimetoxi-3-(2-nitro-vinil) -benceno se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 181$ (MH^+)

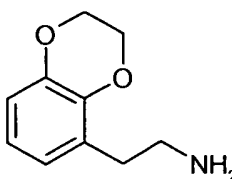
10 2-Benzo[1,3]dioxol-4-il-etilamina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 4-(2-Nitro-vinil) -benzo[1,3]dioxol se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.36, 2.71, 5.91, 6.68.

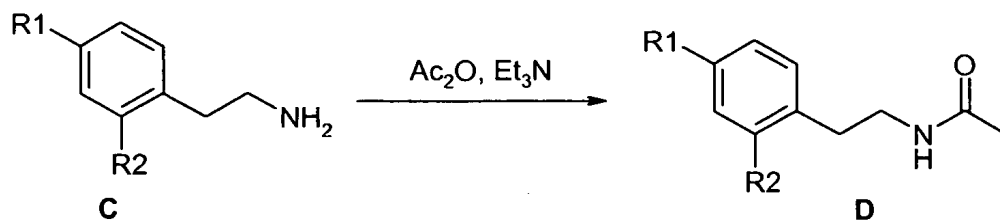
15 2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -etilamina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-(2-Nitro-vinil) -2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina se hace reaccionar con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto del título.

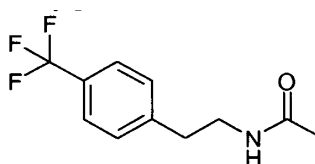
LC/MS: $m/z = 180$ (MH^+)

20 Esquema General:



- 5 A una solución de la amina C (1 mol) en CH_2Cl_2 (aproximadamente 10 mL por 1 g del compuesto de partida) se agrega trietilamina (1.1 mol) y anhídrido acético (1.2 mol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentra sobre el evaporado Rotatorio. El residuo es triturado con hexano, se filtra, se lava con hexano para dar un compuesto cristalino en buenos rendimientos.

N-[2-(4-Trifluorometil-fenil) -etil]-acetamida

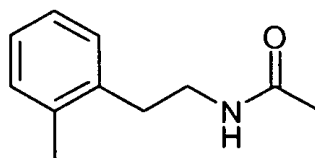


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(4-trifluorometil-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

- 10 Rendimiento: 29% para dos etapas

LC/MS: $m/z = 232$ (MH^+)

N-(2-o-Tolil-etil) -acetamida

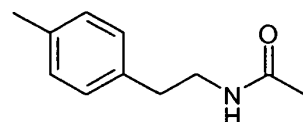


- 15 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-o-tolil-etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 88%

LC/MS: $m/z = 178$ (MH^+)

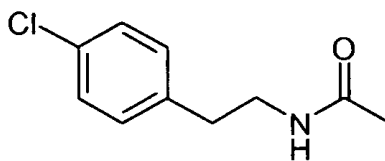
N-(2-p-Tolil-etil) -acetamida



- 20 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-p-tolil-etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 178$ (MH^+)

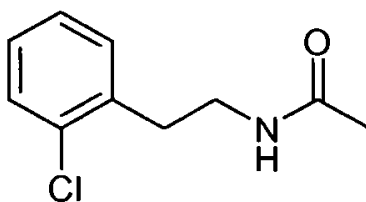
N-[2-(4-Cloro-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(4-cloro-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 198$ (MH^+)

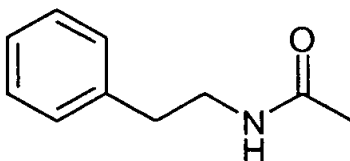
5 N-[2-(2-Cloro-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2-cloro-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 198$ (MH^+)

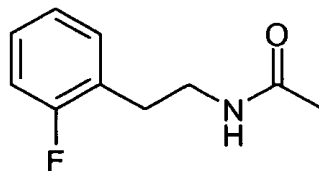
10 N-Fenetil-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, fenetilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 164$ (MH^+)

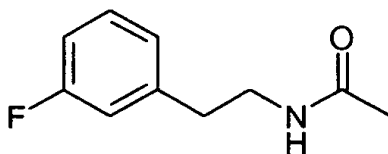
15 N-[2-(2-Fluoro-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2-fluoro-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 181$ (MH^+)

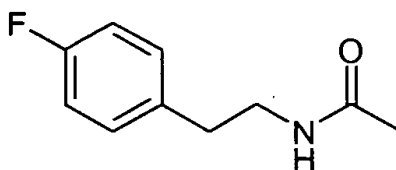
20 N-[2-(3-Fluoro-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(3-fluoro-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 181$ (MH^+)

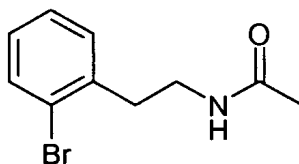
5 N-[2-(4-Fluoro-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(4-fluoro-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 181$ (MH^+)

10 N-[2-(2-Bromo-fenil) -etil]-acetamida

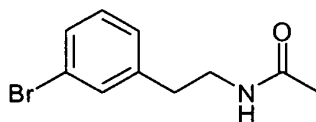


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2-Bromo-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 184$ (MH^+)

15 1NMR ($CDCl_3$) δ : 1.94, 2.95, 3.49, 7.07, 7.22-7.53.

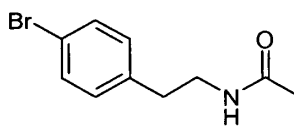
N-[2-(3-Bromo-fenil) -etil]-acetamida



20 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(3-bromo-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

N-[2-(4-Bromo-fenil) -etil]-acetamida

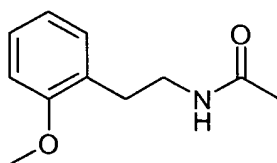


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(4-bromo-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.38, 2.76, 3.47, 5.41, 7.06, 7.42.

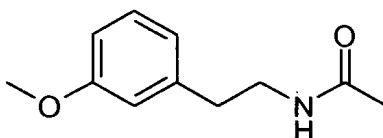
N-[2-(2-Metoxi-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2-metoxi-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 193$ (MH^+)

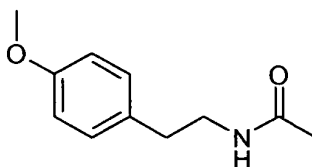
N-[2-(3-Metoxi-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(3-metoxi-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: $m/z = 193$ (MH^+)

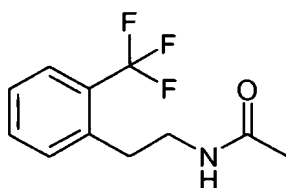
N-[2-(4-Metoxi-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(4-metoxi-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

20 LC/MS: $m/z = 193$ (MH^+)

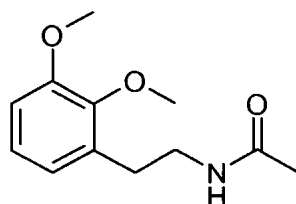
N-[2-(2-Trifluorometil-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2-trifluorometil-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 223 (MH⁺)

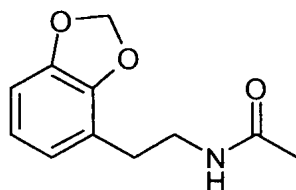
5 N-[2-(2,3-Dimetoxi-fenil) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2,3-dimetoxi-fenil) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 231 (MH⁺)

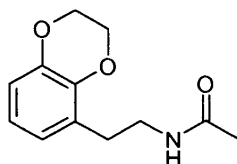
10 N-(2-Benzo[1,3]dioxol-4-il-etil) -acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-benzo[1,3]dioxol-4-il-etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.77, 2.65, 3.24 , 5.98, 7.74, 7.93.

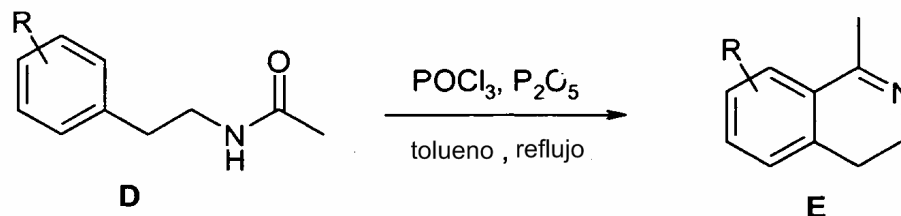
15 N-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -etil]-acetamida



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -etilamina se hace reaccionar con anhídrido acético para proporcionar el compuesto del título.

20 LC/MS: m/z = 221 (MH⁺)

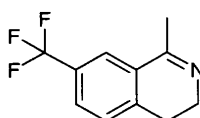
Esquema General:



- 5 A una solución de la amida D (1 mol) en tolueno (aproximadamente 10 mL por 1g del compuesto de partida) se agregan pentóxido de fósforo (aproximadamente, 1.5 g por 1 g del compuesto de partida) y oxiclورو de fósforo (2-3 mol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas y se enfría a 0°C. Se añade algo de hielo cuidadosamente a la mezcla de reacción, y se agita durante 1 hora. Luego, se filtra la mezcla. La capa orgánica se separa y se lava con agua. Las capas acuosas combinadas se lavan con benceno, luego se alcalinizan con hidróxido de sodio al 25%, se extraen con benceno, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran en un evaporado Rotatorio. El aceite resultante se utiliza en la siguiente etapa sin purificación.

1-Metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolina

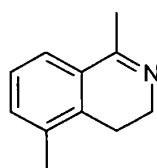
10



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(4-trifluorometil-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 214 (MH⁺)

- 15 1,5-Dimetil-3,4-dihidro-isoquinolina

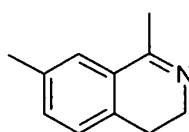


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-(2-o-tolil-etil) -acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 59%

- 20 LC/MS: m/z = 160 (MH
- ⁺
-)

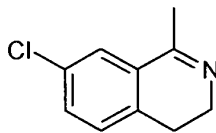
1,7-Dimetil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-(2-p-tolil-etil) -acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 160$ (MH^+)

7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina

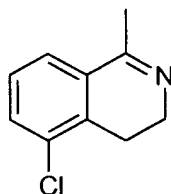


5

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(4-cloro-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 180$ (MH^+)

5-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina

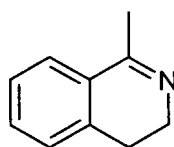


10

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2-cloro-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 180$ (MH^+)

1-Metil-3,4-dihidro-isoquinolina

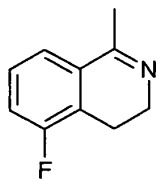


15

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-fenetil-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38, 2.69, 3.65, 7.15-7.49.

5-Fluoro-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina

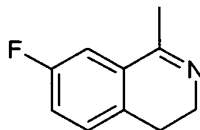


20

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2-fluoro-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 163$ (MH^+)

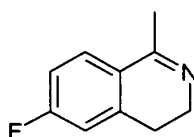
7-Fluoro-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(4-fluoro-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 163$ (MH^+)

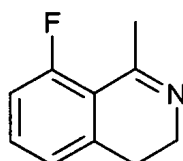
6-Fluoro-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(3-fluoro-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 163$ (MH^+)

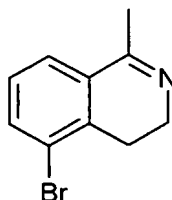
8-Fluoro-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(3-fluoro-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: $m/z = 163$ (MH^+)

5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina

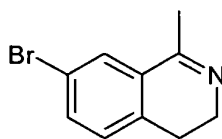


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2-bromo-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

20 LC/MS: $m/z = 224$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.37, 2.79, 3.68, 7.17, 7.44, 7.52.

7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina

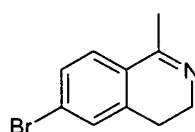


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(4-bromo-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 224$ (MH^+).

5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25, 2.64, 3.66, 7.06, 7.47, 7.58.

6-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina

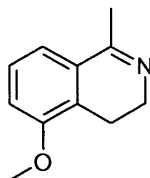


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(3-bromo-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 224$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.35, 2.67, 3.64, 7.32-7.44.

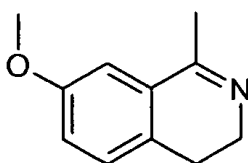
5-Metoxi-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



15 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2-metoxi-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 175$ (MH^+)

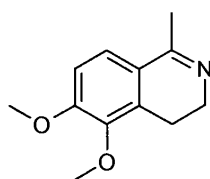
7-Metoxi-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



20 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(4-metoxi-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 175$ (MH^+)

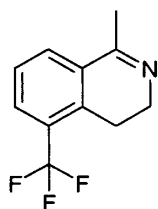
5,6-Dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2,3-dimetoxi-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 205$ (MH^+)

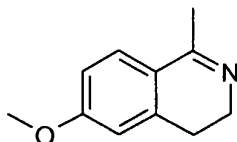
5 1-Metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2-trifluorometil-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 213$ (MH^+)

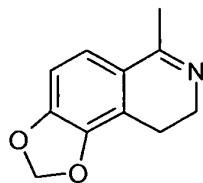
10 6-Metoxi-1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(3-metoxi-fenil) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 175$ (MH^+)

15 6-Metil-8,9-dihidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[*a*]naftaleno

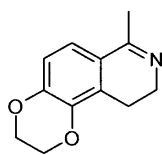


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-(2-Benzo[1,3]dioxol-4-il-etil) -acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 189$ (MH^+)

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.34, 2.65, 3.65, 6.01, 6.72, 7.06.

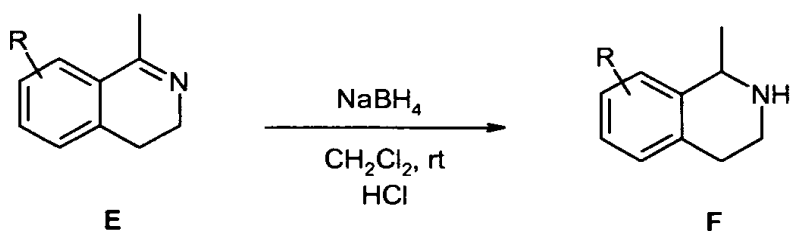
8-Metil-2,3,5,6-tetrahidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantreno



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, N-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -etil]-acetamida se hace reaccionar con pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título.

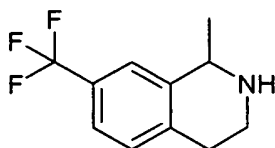
LC/MS: $m/z = 203$ (MH^+)

5 Esquema General:



A una solución del compuesto E (1 mol) en CH_2Cl_2 (aproximadamente 20 mL por 1 g del compuesto de partida) se agrega borohidruro de sodio (1.5 mol). La mezcla de reacción se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre solución saturada de bicarbonato de sodio y se agita durante 30 minutos. Se separa la capa orgánica, y se extrae la capa acuosa con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran en un evaporado Rotatorio. El residuo se purifica por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel (eluyente: cloroformo/metanol-0→20%) para dar un aceite amarillento. Luego, se añade HCl 6 N isopropanólico al aceite, se agita durante 5 minutos, se concentra sobre el evaporado Rotatorio, se tritura con éter dietílico, se filtra, se lava con éter y se seca in vacuo para dar el compuesto cristalino en rendimientos aceptables en dos etapas.

1-Metil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolina

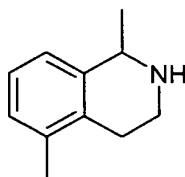


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 44% para dos etapas

LC/MS: $m/z = 216$ (MH^+)

1,5-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



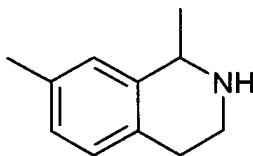
25

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1,5-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 12%

LC/MS: $m/z = 162$ (MH^+)

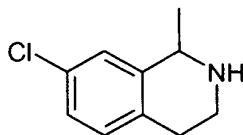
5 1,7-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1,7-dimetil-3,4-dihidro-isoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 162$ (MH^+)

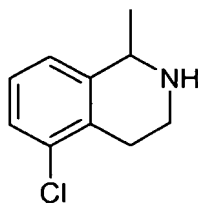
10 7-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-cloro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 182$ (MH^+)

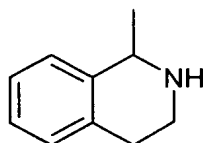
15 5-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-cloro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 182$ (MH^+)

20 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

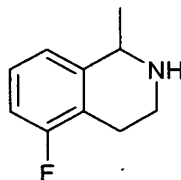


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-metil-3,4-dihidro-isoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 147$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45, 2.67-3.05, 3.21-3.29, 4.12, 7.09-7.14.

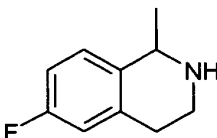
5-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



- 5 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-fluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.50, 2.79-3.35, 4.15, 6.82-7.14.

7-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

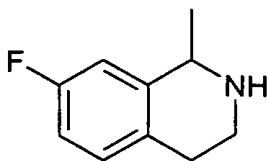


- 10 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-fluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44, 2.58-2.83, 2.98, 3.25, 4.04, 6.79-7.06.

6-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



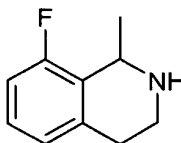
15

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-fluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44, 2.72-2.92, 3.04, 3.25, 4.05, 6.74, 6.83-6.88, 7.04-7.11.

- 20 8-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

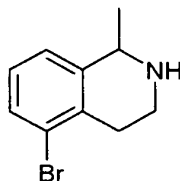


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 8-fluoro-1-metil-3,4-dihidroisoquinolinas se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 165$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48, 2.75-3.35, 4.34, 6.79-6.89, 7.04-7.15.

5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

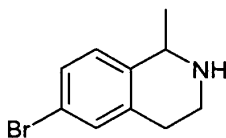


- 5 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 226$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44, 1.56, 2.72-2.78, 2.96-3.05, 3.23-3.33, 4.08, 7.01-7.11, 7.39.

6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



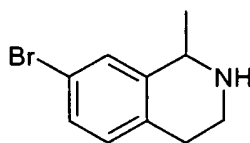
10

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 226$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42, 1.55, 2.62-2.83, 2.92-3.04, 3.18-3.29, 4.02, 6.99, 7.25, 7.22.

- 15 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

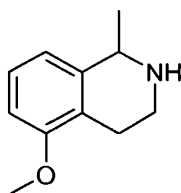


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-bromo-1-metil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 226$ (MH^+)

- 20 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43, 2.66-2.75, 2.91-3.01, 3.19-3.27, 4.05, 6.92-7.25.

1-Metil-5-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

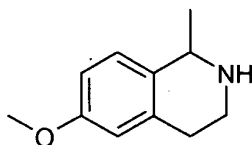


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-Metil-5-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 177$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45, 1.98, 2.67-2.69, 2.95-3.05, 3.21-3.32, 3.81, 4.03-4.13, 6.68, 6.76, 7.13.

5 1-Metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

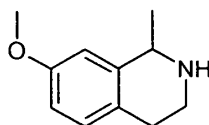


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-Metil-6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 177$ (MH^+)

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43, 2.62-3.28, 3.77, 4.04, 6.60, 6.69-6.74, 7.05.

1-Metil-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

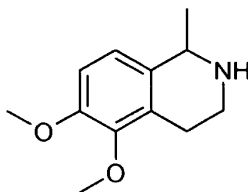


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-Metil-7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: $m/z = 177$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45, 1.6, 2.58-3.00, 3.19-3.30, 3.77, 4.01-4.11, 6.68, 6.70, 6.99.

1-Metil-5,6-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

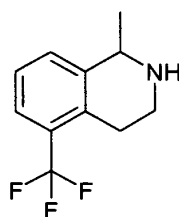


20 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-Metil-5,6-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 207$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42, 1.64, 2.73-3.02, 3.20-3.31, 3.79, 3.83, 4.02, 6.73-6.88.

1-Metil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

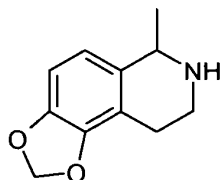


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 1-Metil-5-trifluorometil-3,4-dihidroisoquinolina se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 215$ (MH^+)

5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46, 1.64, 2.96, 3.02-3.07, 3.22-3.32, 4.16, 7.18-7.34, 7.47.

6-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclopenta[*a*]naftaleno

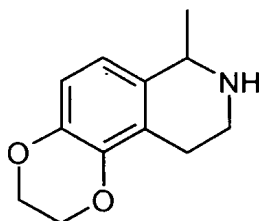


En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Metil-8,9-dihidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[*a*]naftaleno se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 191$ (MH^+)

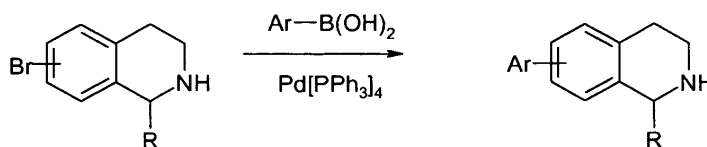
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.42, 1.62, 2.68, 2.98, 3.27, 4.02, 5.92, 6.64.

8-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantreno



15 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 8-metil-2,3,5,6-tetrahidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantreno se hace reaccionar con triacetoxi borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: $m/z = 205$ (MH^+) 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43, 2.49, 2.66, 2.99, 3.25, 4.05, 4.24, 6.63, 6.71.

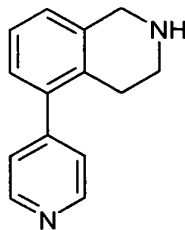
Esquema General:



20 Se colocan 1 mmol bien sea del isómero de bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 2 equivalentes del ácido borónico correspondiente, y 12.5% molar de Pd (PPh_3)₄ en un vial para reactor de microondas (Personal Chemistry), se añaden 3 mL de THF y 2 equivalentes de K_2CO_3 en 1 mL de H_2O a través de una jeringa y el vial se purga con argón. El vial es calentado por microondas a 120°C durante 40 minutos. Después de enfriar la mezcla se somete a partición entre CH_2Cl_2 y agua (30 mL de cada uno). La capa orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre

Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en dietiléter (2 mL) y se trata con un exceso de solución etérea de cloruro de hidrógeno. El precipitado se recolecta por filtración, se lava y se seca para dar el compuesto del título suficientemente puro como una sal de clorhidrato.

5-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

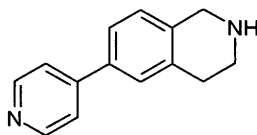


5

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 211 (MH⁺)

6-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

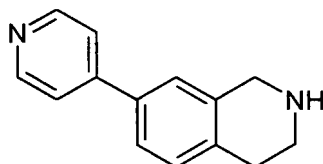


10

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 211 (MH⁺)

7-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

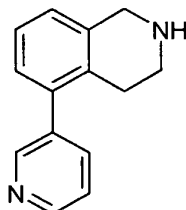


15

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: m/z = 211 (MH⁺)

5-Piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

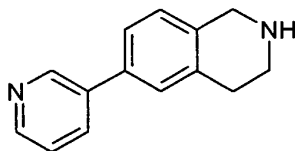


20

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 211$ (MH^+)

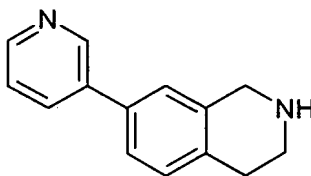
6-Piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



- 5 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 211$ (MH^+)

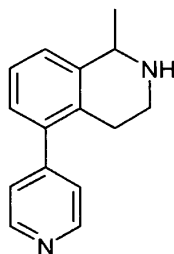
7-Piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



- 10 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 211$ (MH^+)

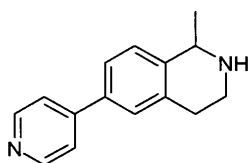
1-Metil-5-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



- 15 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

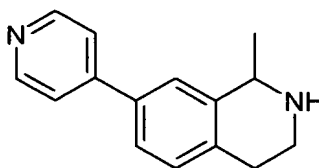
1-Metil-6-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



- 20 En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

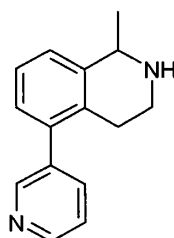
1-Metil-7-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

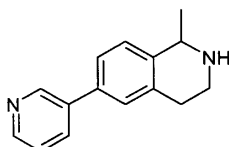
1-Metil-5-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

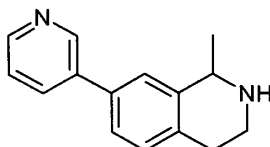
1-Metil-6-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

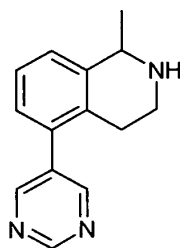
1-Metil-7-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

20 LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

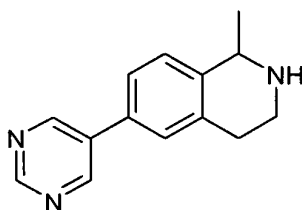
1-Metil-5-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 226$ (MH^+)

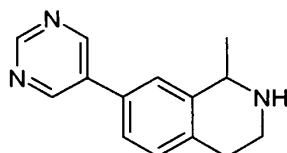
5 1-Metil-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

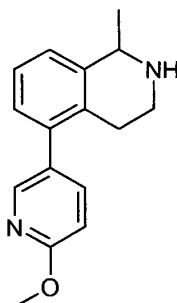
LC/MS: $m/z = 226$ (MH^+)

10 1-Metil-7-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: $m/z = 226$ (MH^+)

5-(6-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

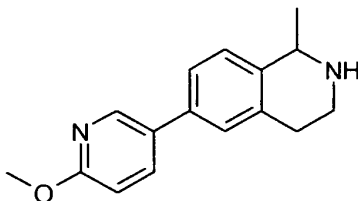


15

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 255$ (MH^+)

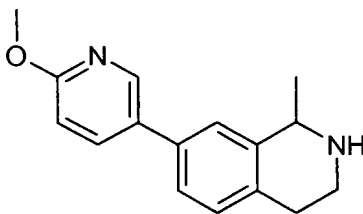
6-(6-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

5 LC/MS: $m/z = 255$ (MH^+)

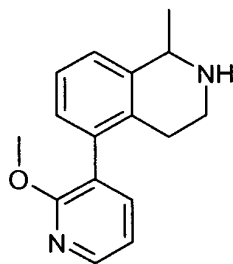
7-(6-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

10 LC/MS: $m/z = 255$ (MH^+)

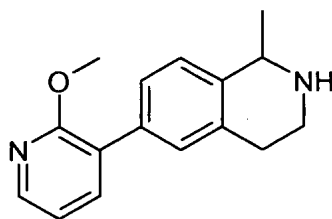
5-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

15 LC/MS: $m/z = 255$ (MH^+)

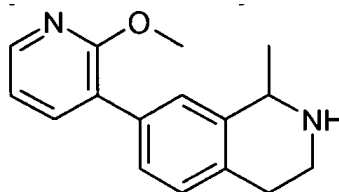
6-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 255$ (MH^+)

7-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

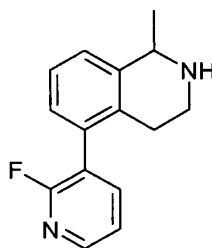


5

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 255$ (MH^+)

5-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

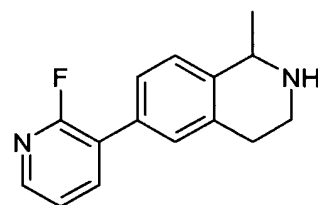


10

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

6-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

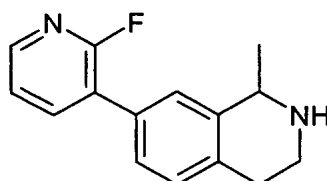


15

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

7-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

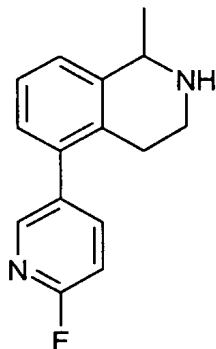


20

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

5-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

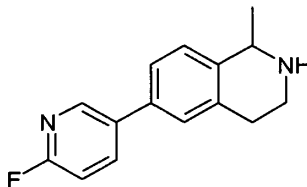


5

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

6-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

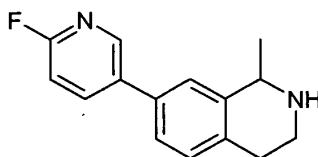


10

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

7-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

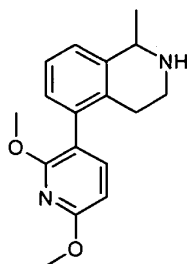


15

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 243$ (MH^+)

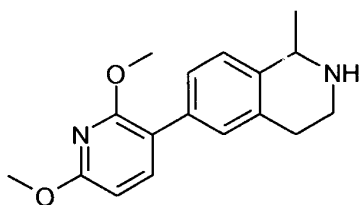
5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 285$ (MH^+)

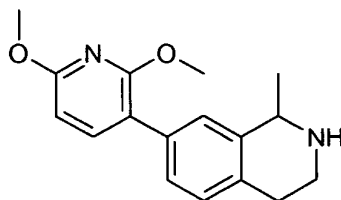
- 5 6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 285$ (MH^+)

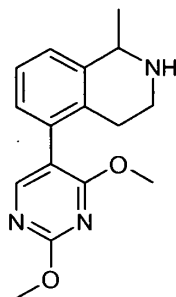
- 10 7-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título.

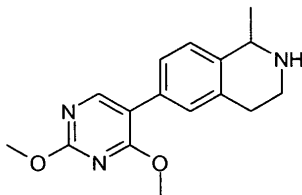
LC/MS: $m/z = 285$ (MH^+)

- 15 5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



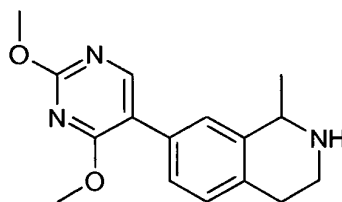
En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: $m/z = 286$ (MH^+)

6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isouino line



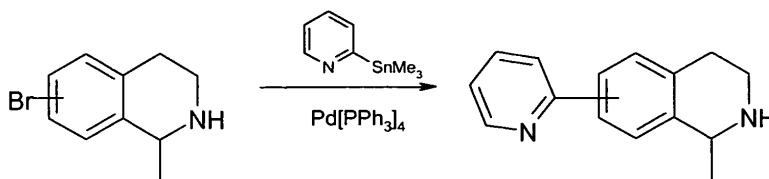
En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: $m/z = 286$ (MH^+)

5 7-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con el correspondiente ácido borónico para proporcionar el compuesto del título. LC/MS: $m/z = 286$ (MH^+)

Esquema General:

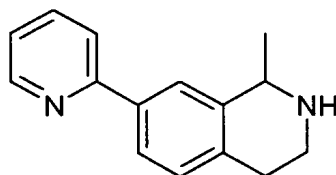


10

Se calientan 1 mmol de cualquier isómero de bromo-tetrahidroisoquinolina, 1.5 mmol de 2-trimetil estannil-piridina, 5% molar de $Pd(PPh_3)_4$ y 5% molar de $AsPh_3$ en 7 ml de tolueno a $120^\circ C$ durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría y se agrega solución de K_2CO_3 acuosa 2M (5 mL). La mezcla se somete a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra a través de celita y se evapora. El residuo se disuelve en éter (2 mL) y se trata con solución de cloruro de hidrógeno etérea en exceso. El precipitado se filtra, se lava con éter y se seca para dar el compuesto de título suficientemente puro en forma de sal de clorhidrato.

15

1-Metil-7-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

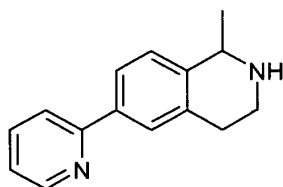


20

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con 2-trimetilestanil-piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

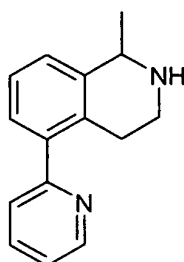
1-Metil-6-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con 2-trimetilestanil-piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

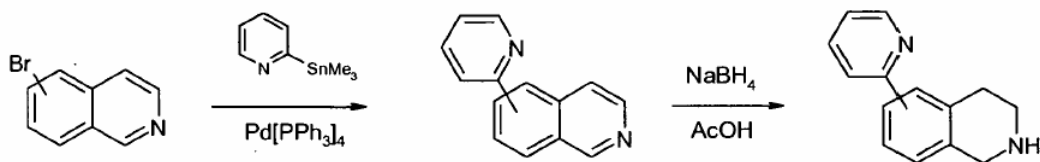
5 1-Metil-5-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina se hace reaccionar con 2-trimetilestanil-piridina para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 225$ (MH^+)

10 Esquema General:



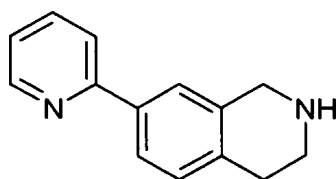
Se calientan 1 mmol de cualquier isómero de bromo-isoquinolina, 1.5 mmol de 2-trimetilestanil-piridina, 5% molar de Pd (PPh_3)₄ y 5% molar de $AsPh_3$ en 7 mL de tolueno a 120°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfría y se añade solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (5 mL). La mezcla se somete a partición entre EtOAc y agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra a través de celita y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía instantánea (eluyente hexano/EtOAc = 1:1 a 1:3).

15

El producto purificado se disuelve en ácido acético y se agrega por porciones 3.5 equivalentes de $NaBH_4$. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, luego se vierte sobre hielo y se agrega NaH_4OH a pH 9. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2 y la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora para dar el compuesto del título suficientemente puro.

20

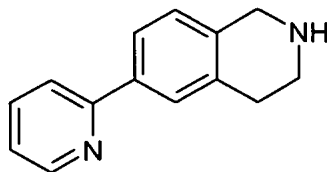
7-Piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina



En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 7-Bromo-isoquinolina se hace reaccionar con 2-trimetilestanil-piridina y borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 211$ (MH^+)

6-Piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

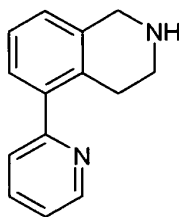


5

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 6-Bromo-isoquinolina se hace reaccionar con 2-trimetilestanil-piridina y borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 211$ (MH^+)

5-Piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

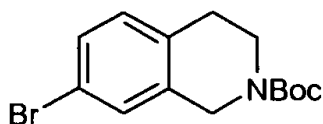


10

En cercana analogía al procedimiento descrito más arriba, 5-Bromo-isoquinolina se hace reaccionar con 2-trimetilestanil-piridina y borohidruro de sodio para proporcionar el compuesto del título.

LC/MS: $m/z = 211$ (MH^+)

Ácido 7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico tert-butilo éster



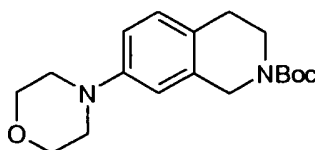
15

Se disuelve 7-bromotetrahidroisoquinolina (1 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) y se trata con 1.2 equivalentes Boc_2O en la presencia de 0.1 equivalentes de DMAP. La mezcla de reacción se deja en agitación durante la noche. La solución se lava con HCL 1M, $NaHCO_3$ acuoso y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora. El producto es purificado por cromatografía instantánea (eluyente hexano: EtOAc = 5:1).

20 LC/MS: $m/z = 313$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48, 2.77, 3.62, 4.53, 7.02, 7.25, 7.29.

Ácido 7-Morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico tert-butilo éster

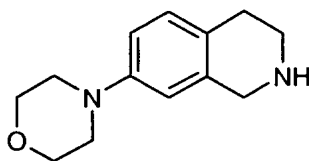


- La 7-bromotetrahidroisoquinolina purificada protegida con N-Boc, 0.1 equivalentes de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0.15 equivalentes de BINAP, 2.0 equivalentes de CS_2CO_3 , 1.5 equivalentes de morfolina se disuelven en tolueno (3 mL) y la mezcla se calienta a 120°C durante 48 horas, se enfría y evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora.
- 5 El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea (eluyente hexano: EtOAc = 3:1).

LC/MS: $m/z = 319$ (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) &: 1.48, 2.75, 3.11, 3.62, 3.85, 4.53, 6.64, 6.76, 7.04.

7-Morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

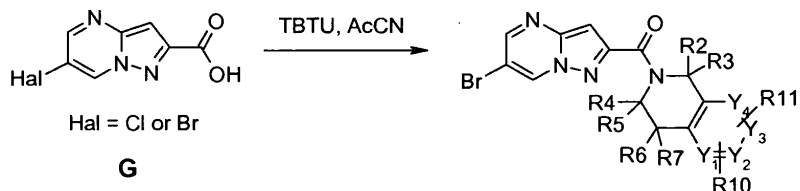


- 10 El compuesto obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 que contiene 20% de TFA, y se deja en agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se lava con NaHCO_3 acuoso, agua y salmuera, la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora para dar el compuesto del título suficientemente puro en forma de un aceite incoloro.

LC/MS: $m/z = 220$ (MH^+)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) &: 2.71, 3.10, 3.85, 3.97, 6.55, 6.74, 7.00.

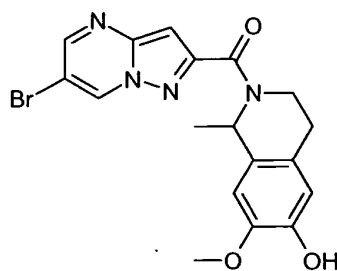
- 15 **Esquema General para el acoplamiento Final:**



- El ácido G (1 equivalente, 0.4 mmol) se mezcla con TBTU (1.1 equivalentes 0.145g, 0.45 mmol) en CH_3CN seco. Luego, se agrega Et_3N (2.5 equivalentes, 0.14 mL, 1 mmol). Se agrega la amina correspondiente (1 equivalente, 0.4 mmol). La reacción se agita a 50°C durante 2 horas para ajustar la resolución completa del ácido. Luego, se lleva a cabo la reacción a temperatura ambiente. La reacción se monitorea con TLC. Cuando la reacción está terminada, se agrega algo de agua a la mezcla de reacción. Si se forma un precipitado éste es eliminado por filtración, se lava con solución de amoníaco al 5% y éter. El aceite formado se extrae con cloruro de metileno y se separa sobre una columna (diferente sistema) proporcionando los compuestos finales en rendimientos buenos a moderados.
- 20

Ejemplo 1

- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 5 A una solución de ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-carboxílico (1.4 g, 5.8 mmol, 1.0 equivalentes) y TBTU (2.0 g, 6.2 mmol, 1.1 equivalente) en acetonitrilo seco (30 mL) se añade trietilamina (2 mL, 14.5 mmol, 2.5 equivalente). Se añade entonces 7-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol (1.4 g, 7.25 mmol, 1.25 equiv). La mezcla de reacción se agita a 50°C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante 8 horas, y se concentra. El residuo se extrae con diclorometano. El extracto se lava con agua (20mL), se seca sobre disulfato de sodio, y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna sobre sílica gel (eluyente: hexano/acetato de etilo-1/1, Rf 0.3) para proporcionar 0.511 g del compuesto del título en forma de un aceite.

Rendimiento 21%.

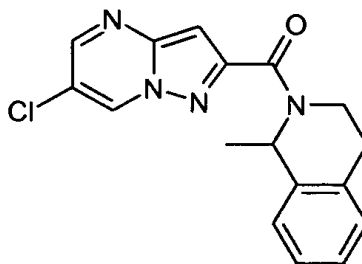
LC/MS: m/z = 417 (MH⁺)

- 10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.62, 2.70, 3.02, 3.55, 3.90, 4.45, 5.73, 6.70, 7.08, 8.53, 8.85.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente que el compuesto de configuración R.

Ejemplo 2

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 64%

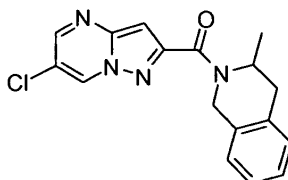
LC/MS: m/z = 328 (MH⁺)

- 20 ¹H NMR (d₆-DMSO) δ: 1.63, 1.69, 3.02, 3.30, 3.63, 4.71, 4.98, 5.69, 5.85, 7.12, 7.19, 7.32, 8.46, 8.51, 8.75.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 3

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-metil-1,2,3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



25

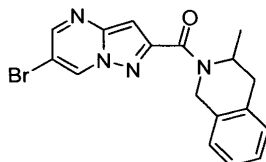
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 327 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 4

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

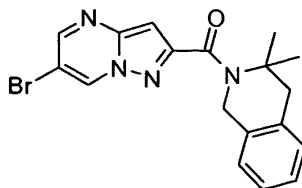
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 372 (MH⁺)

10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 5

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



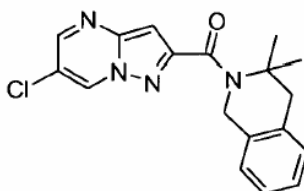
15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 386 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.96, 2.94, 3.72, 6.98, 7.08-7.38, 8.52, 8.84.

20 Ejemplo 6

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

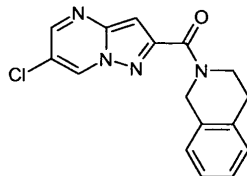


25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 341 (MH⁺)

Ejemplo 7

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



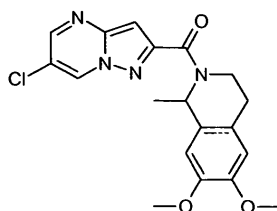
- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 392 (MH⁺)

¹H NMR (d₆-DMSO) δ:9.6, 8.7, 7.0-7.4, 4.9, 3.9, 2.9.

Ejemplo 8

- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



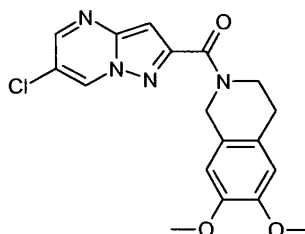
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

- 15 LC/MS: m/z = 387 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 9

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 20

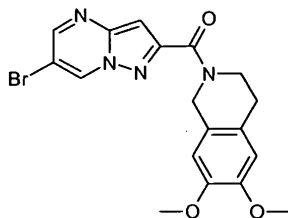
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 373 (MH⁺)

- 25

Ejemplo 10

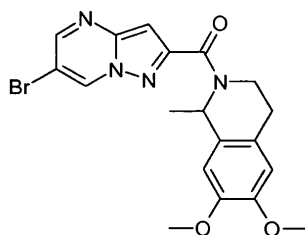
(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = 418 (MH⁺)**Ejemplo 11**

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

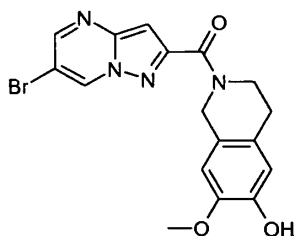
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = 432 (MH⁺)

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 12

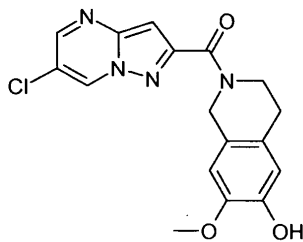
(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = 404 (MH⁺)**Ejemplo 13**

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

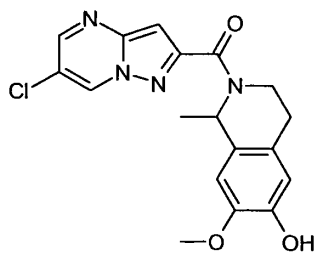


5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

LC/MS: m/z = 359 (MH⁺)

Ejemplo 14

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



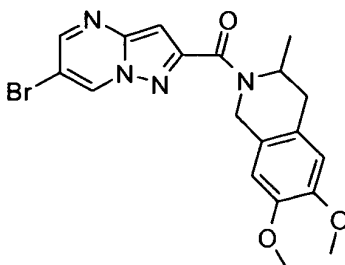
10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC/MS: m/z = 373 (MH⁺)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 15

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



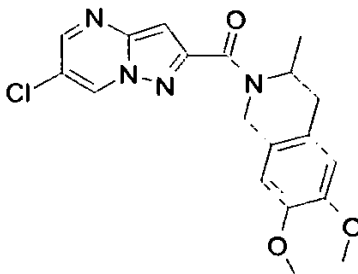
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC/MS: m/z = 432 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 16

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

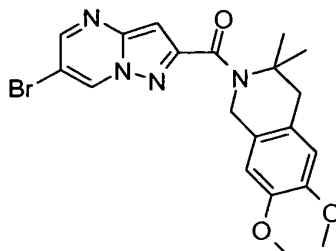
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC/MS: $m/z = 387$ (MH^+)

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 17

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

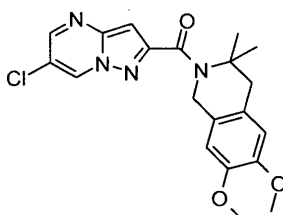


- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

LC/MS: $m/z = 446$ (MH^+)

Ejemplo 18

- 20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

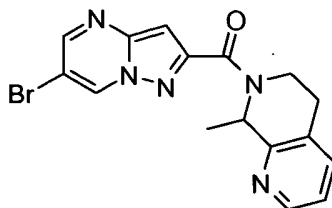


En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

LC/MS: $m/z = 401$ (MH^+)

5 Ejemplo 19

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il) -metanona



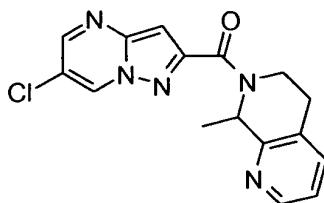
10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 373$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 20

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il) -metanona



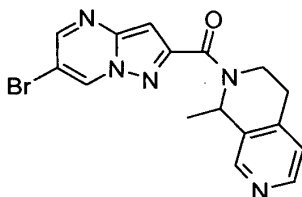
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,7]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

20 LC/MS: $m/z = 328$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 21

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona



25

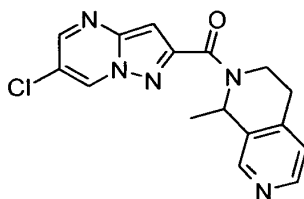
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[2,7]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 373 (MH⁺)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 22

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona



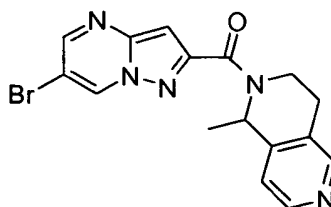
- 10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[2,7]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 328 (MH⁺)

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 23

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[2,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título.

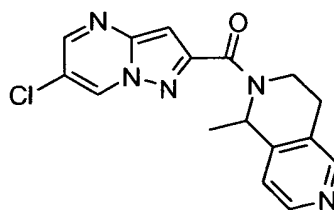
Rendimiento: 54% LC/MS: m/z = 374 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63, 1.68, 3.02, 3.19-3.39, 3.62, 4.71, 4.98, 5.69, 5.85, 7.11, 7.19, 7.33, 7.52, 8.46, 8.55, 8.85.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 24

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona



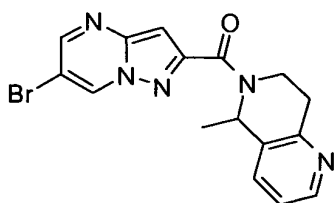
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-[2,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 328$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 25

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona



10

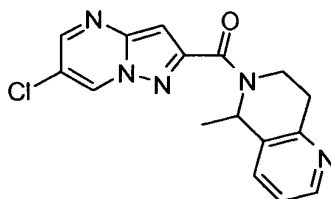
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 373$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 26

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona



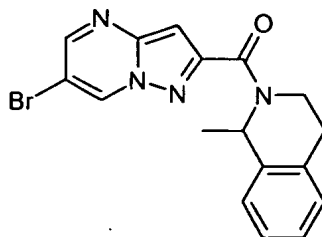
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 328$ (MH^+)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 27

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



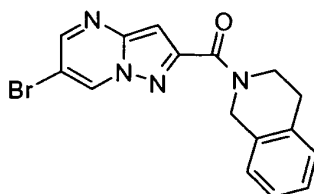
5 Una solución de 28 mg (0.12 mmol) de ácido 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidín-2-carboxílico, 19 mg (0.13 mmol) de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 23 mg (0.12 mmol) de EDC y 19 mg (0.12 mmol) de HOBt en 2 mL de DMF se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo sólido se somete a partición entre cloruro de metileno (3 mL) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 mL). La capa orgánica se separa, se lava con HCl 0.5 N, agua y salmuera y se concentra in vacuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna instantánea (cloroformo: metanol 99:1) da 26 mg (58%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino. Las características físicas son como sigue:

10 P.f.121-123°C, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) &: 1.654, 2.74-3.62, 4.47 y 4.82, 5.55 y 5.80, 6.97-7.23, 8.52, 8.82.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 28 (compuesto de ejemplo comparativo)

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



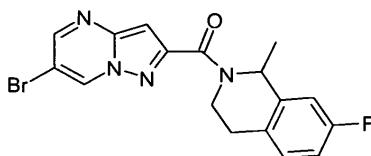
15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 2,4-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[3,2-c]piridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 358$ (MH^+)

20 Ejemplo 29

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



25 Una solución de 80 mg (0.33 mmol) de ácido 6-bromo-pirazolo [1,5a] pirimidín-2-carboxílico, 66 mg (0.40 mmol) de 7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 63 mg (0.33 mmol) de EDC 50 mg (0.2 mmol) de HOBt en 2 mL de TMF se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentra in vacuo y el residuo sólido se somete a partición entre cloruro de metileno (3 mL) y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (3 mL). La capa orgánica se separa, se lava con HCl 0.5 N, agua y salmuera y se concentra in vacuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna instantánea (cloruro de metileno: éter 92:8) da 20 mg (16%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

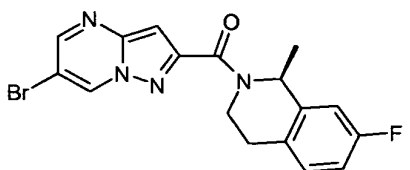
Las características físicas son como sigue:

P.f.174-176°C, ¹H NMR(CDCI₃) δ: 1.63, 2.58-3.59, 4.50 y 4.83, 5.58 y 5.78, 6.67-7.13, 8.53, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

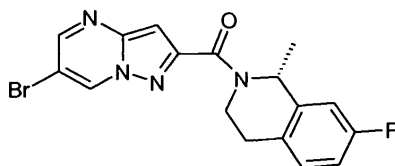
5 Ejemplo 30

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona; El compuesto de configuración S tiene un valor de rotación óptica de +44,4°.



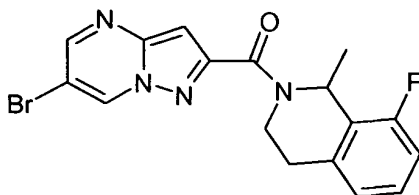
Ejemplo 31

- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona; El compuesto de configuración R tiene un valor de rotación óptica de de -44,4°.



Ejemplo 32

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

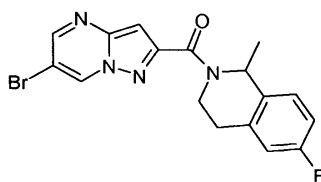
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 390 (MH⁺)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 33

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



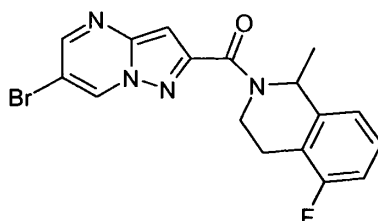
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 390$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 34

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

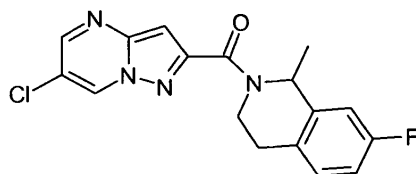
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 390$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 35

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



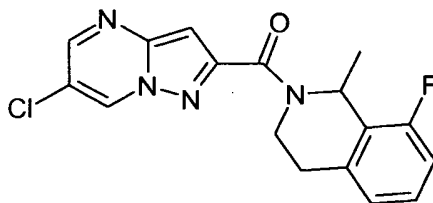
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 345$ (MH^+)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 36

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



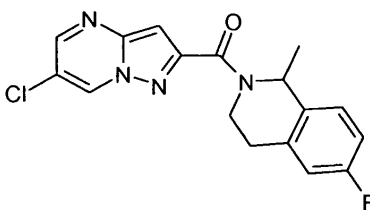
5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 345 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 37

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



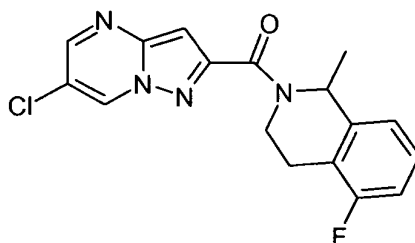
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15 LC/MS: m/z = 345 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 38

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



20

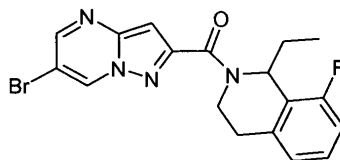
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 345 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 39

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

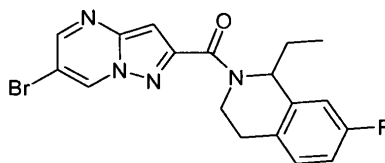
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 404$ (MH^+)

10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 40

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



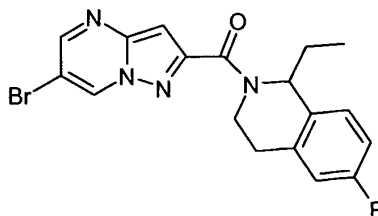
15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 404$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 41

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

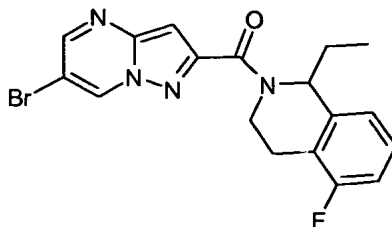


25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 404$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 42 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

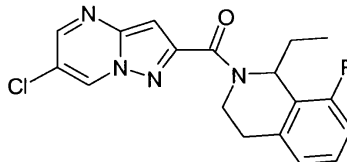
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 404$ (MH^+)

10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 43

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



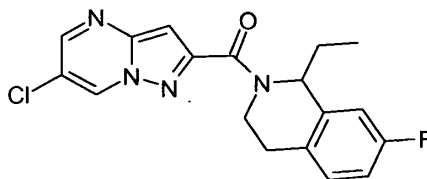
15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 359$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 44

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



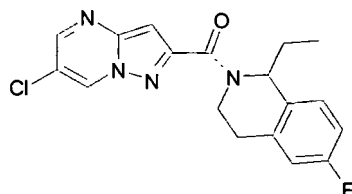
25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 359$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 45

- 5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



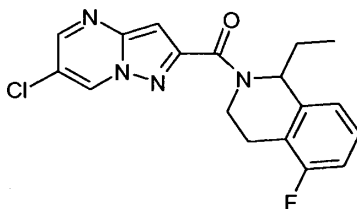
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

- 10 LC/MS: $m/z = 359$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 46

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 15

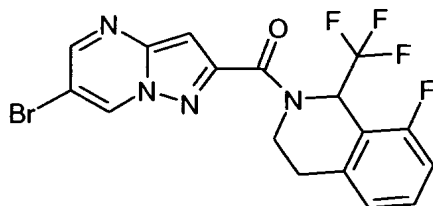
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-fluoro-1-etil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 359$ (MH^+)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 47

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



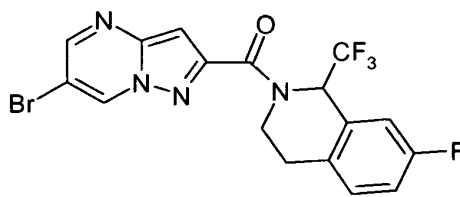
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 444$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 48

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



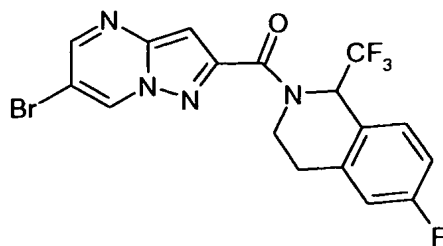
- 10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 444$ (MH^+)

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 49

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



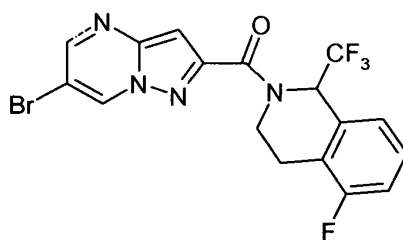
- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 444$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

25 Ejemplo 50

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



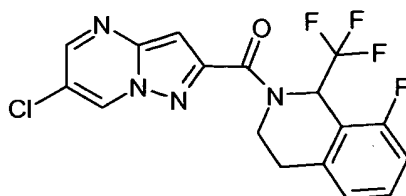
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 444$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 51

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

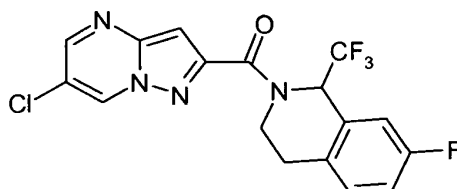
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 399$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 52

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



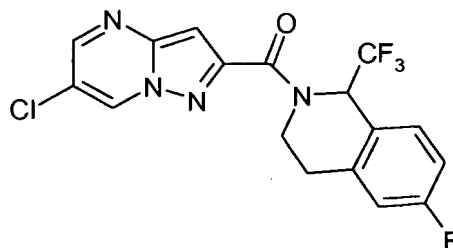
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 399$ (MH^+)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 53

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



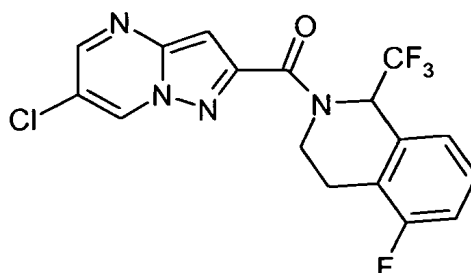
5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 399$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 54

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



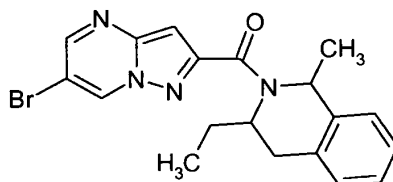
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-fluoro-1-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15 LC/MS: $m/z = 399$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 55

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona



20

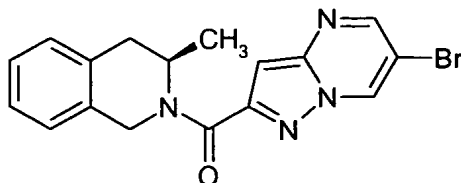
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-Etil-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 400$ (MH^+)

¹HNMR(CDCl₃) δ: 1,58 ; 1,72 ; 2,72 ; 3,13 ; 4,54 ; 4,91 ; 5,45 ; 5,70 ; 6,98 ; 7,01-7,22 ; 8,52; 8,82. Los cuatro diastereómeros pueden ser separados. Tienen diferentes actividades.

Ejemplo 56

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -((R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

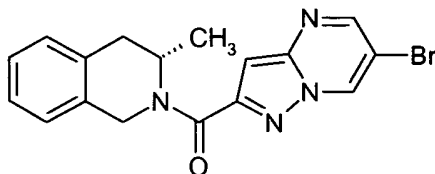
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 372 (MH⁺)

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,18-1,25 ; 2,65 ; 3,24 ; 4,56 ; 4,97 ; 5,28 ; 7,05 ; 7,16-7,22 ; 8,53 ; 8,84.

Ejemplo 57

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -((S)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

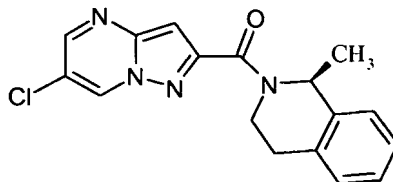
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 372 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,18-1,25 ; 2,65 ; 3,24 ; 4,56 ; 4,97 ; 5,28 ; 7,05 ; 7,16-7,22 ; 8,53 ; 8,84.

Ejemplo 58

20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-(S)-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



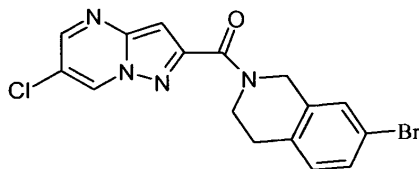
25

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto configurado del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 327 (MH⁺).

Ejemplo 59

(7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona

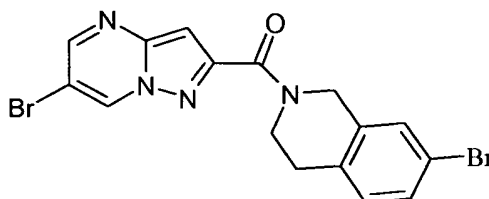


- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 392 (MH⁺)

Ejemplo 60

(7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



10

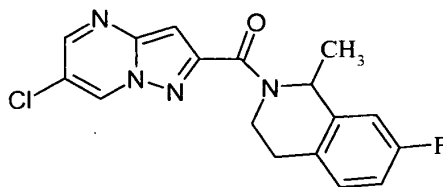
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 437 (MH⁺)

- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.93; 4.04; 4.91; 5.05; 7.04; 7.11; 7.32; 7.54; 8.83.

Ejemplo 61

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



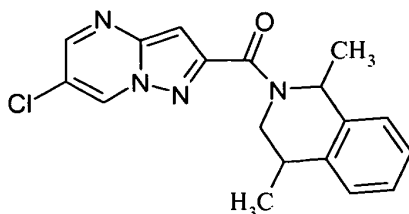
- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 445 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 62

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

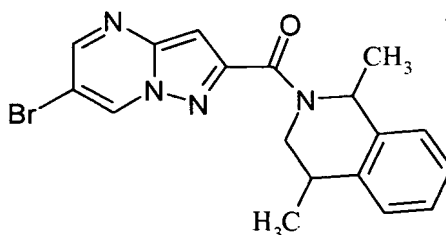
LC/MS: $m/z = 341$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34, 1.65, 2.91, 3.11-3.21, 4.41, 4.81, 5.54, 5.82, 6.95-7.36, 8.49, 8.73.

Se separan los diastereómeros de este compuesto. Los compuestos configurados de manera diferente (R,R), (R,S), (S,R) y (S, S) tienen actividades diferentes.

10 Ejemplo 63

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,4-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

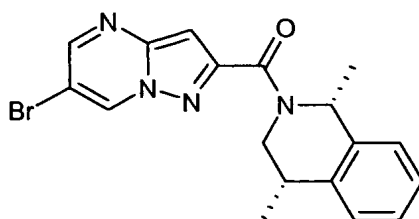
LC/MS: $m/z = 386$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29, 1.40, 1.64, 2.85-3.21, 4.37, 4.77, 5.50, 5.78, 6.95-7.37, 8.53, 8.84.

Se separan los diastereómeros de este compuesto. Los compuestos configurados de manera diferente tienen actividades diferentes.

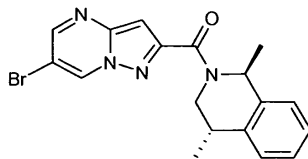
20 Ejemplo 64

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



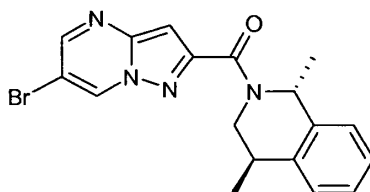
Ejemplo 65

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



Ejemplo 66

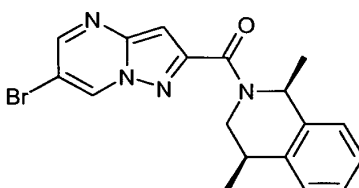
(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

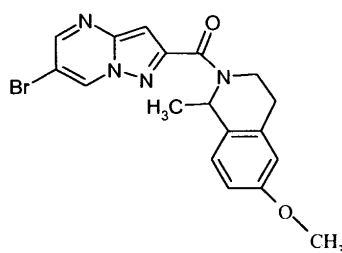
Ejemplo 67

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



Ejemplo 68

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

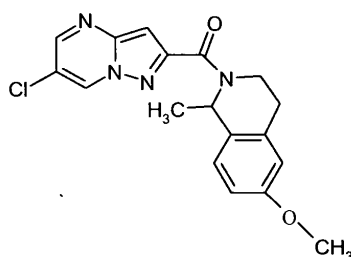
15 LC/MS: m/z = 402 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.60, 2.77, 2.88-3.61, 3.78, 4.45, 4.82, 5.47, 5.75, 6.66-7.09, 7.14, 8.67, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 69

20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

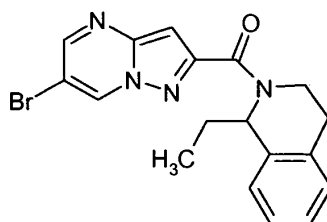
5 LC/MS: $m/z = 357$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60, 2.70-3.61, 3.78, 4.45, 4.80, 5.47, 5.75, 6.66-7.13, 8.48, 8.72.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 70

10 (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Etil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

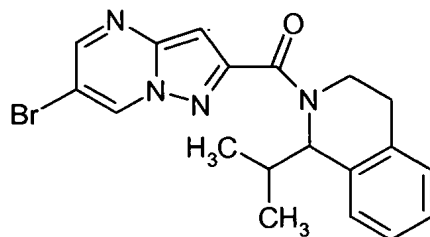
15 LC/MS: $m/z = 385$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94; 1.09; 1.83-2.04; 2.82-3.67; 4.39-4.47-; 4.68-4.81; 5.47-5.55; 5.74; 7.04; 7.13-7.21; 8.53; 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 71

(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(1-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

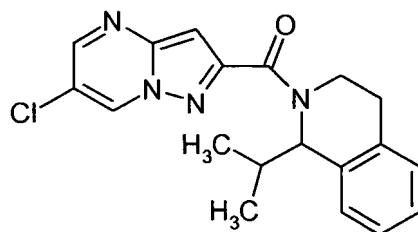
LC/MS: $m/z = 399$ (MH^+)

- 5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.89; 1.00; 1.08-1.13; 2.04-2.25; 2.90-3.15; 3.49-3.87; 4.25-4.38; 4.56-4.69; 5.17; 5.50; 6.99; 7.11-7.23; 8.51; 8.81.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 72

- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

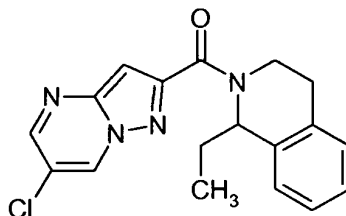
- 15 LC/MS: $m/z = 355$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.89; 1.00; 1.08-1.13; 2.04-2.23; 2.90-3.14; 3.49-3.87; 4.25-4.37; 4.55-4.69; 5.17; 5.50; 6.99; 7.11-7.23; 8.51; 8.81.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 73

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

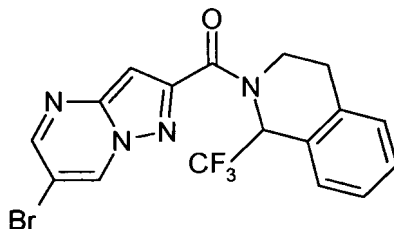
LC/MS: $m/z = 341$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 0.94; 1.09; 1.90-2.01; 2.60-3.68; 4.37-4.47-; 4.70-4.81; 5.47-5.55; 5.74; 7.06; 7.13-7.22; 8.48; 8.72.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 74

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

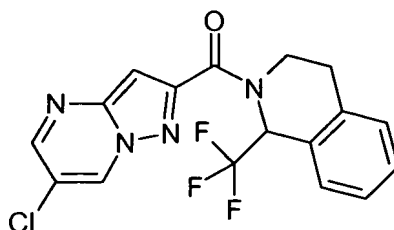
LC/MS: $m/z = 425$ (MH^+)

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.84-3.91; 4.72-4.98; 7.14; 7.22-7.47; 8.55; 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 75

(6-Chloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

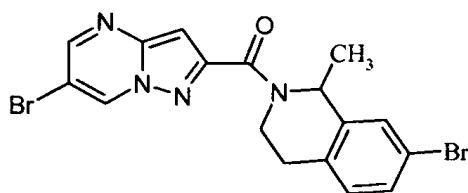
LC/MS: $m/z = 381$ (MH^+)

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.83-3.91; 4.69-4.97; 7.15; 7.23-7.47; 8.50; 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 76

(7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

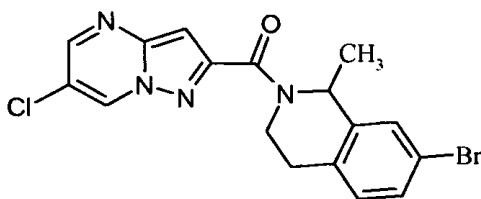
5 LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62, 2.685-3.425, 3.50, 5.61, 5.76, 6.98-7.33, 8.53, 8.82.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 77

10 (7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



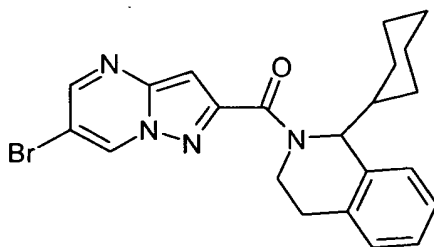
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15 LC/MS: $m/z = 406$ (MH^+) 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63, 2.77, 2.95-3.33, 3.51, 4.53, 4.83, 5.77, 6.99-7.34, 8.49, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 78

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



20

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 439$ (MH^+)

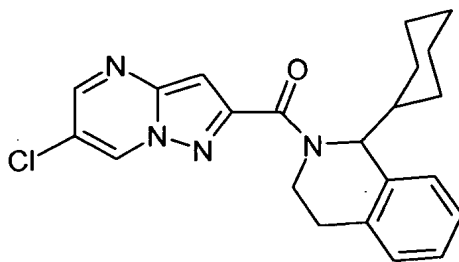
^1H NMR (CDCl₃) δ : 0.91-1.26; 1.55-1.92; 2.85-3.14; 3.48-3.87; 4.23-4.36; 4.53-4.68; 5.15; 5.50; 6.99; 7.15-7.19; 8.51;

8.81.

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 79

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Ciclohexil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

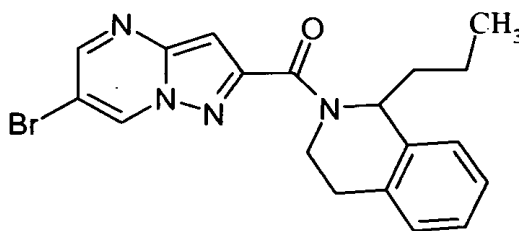
LC/MS: m/z = 395 (MH⁺)

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.08-1.26; 1.51-1.93; 2.86-3.15; 3.48-3.87; 4.24-4.36; 4.54-4.64; 5.18; 5.50; 6.98; 7.01-7.20; 8.51; 8.82.

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 80

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-propil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Propil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

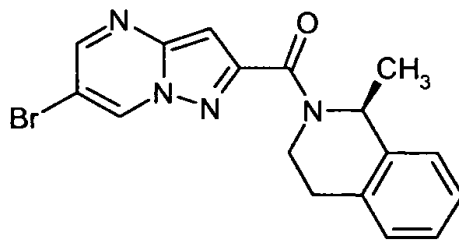
LC/MS: m/z = 400 (MH⁺)

^1H NMR (CDCl₃) δ : 0.85, 0.99, 1.21-2.04, 2.72-3.46, 3.62, 4.44, 5.75, 5.64, 5.81, 6.99-7.20, 8.52, 8.82.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 81

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((S)1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona; El compuesto de configuración S tiene un valor de rotación óptica de + 81,1°.



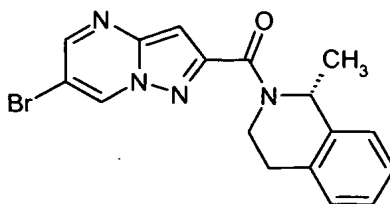
- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-(S)-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 372$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63; 2.74-89; 3.06-3.32; 3.55; 4.47; 4.83; 5.55; 5.81; 7.07; 7.15-7.22; 8.54; 8.84.

Ejemplo 82

- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((R)1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona; El compuesto de configuración R tiene un valor de rotación óptica de de -81,1°.



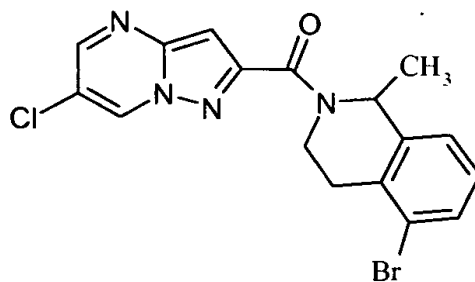
- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-(R)-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 372$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63; 2.74-89; 3.06-3.32; 3.55; 4.47; 4.83; 5.55; 5.81; 7.07; 7.15-7.22; 8.54; 8.84.

Ejemplo 83

(5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -metanona



20

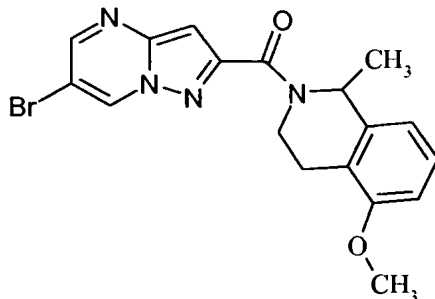
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 406$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63, 2.98, 3.25-3.59, 4.61, 4.75, 5.63, 5.77, 6.97-7.16, 7.46, 8.49, 8.73. Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

5 Ejemplo 84

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

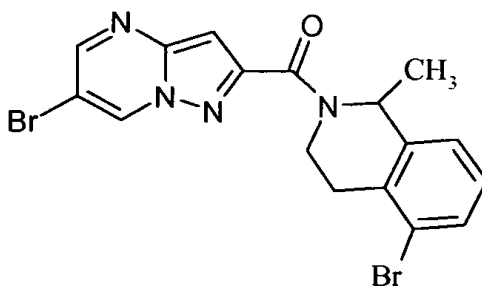
LC/MS: $m/z = 402$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63; 2.77-2.89; 3.15-3.55; 4.48; 4.89; 5.52; 5.59; 6.61-6.84; 7.05; 7.06-7.20; 8.53; 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

15 Ejemplo 85

(5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

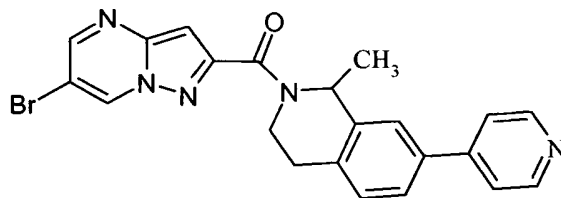
LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.65, 2.96-3.03, 3.19-3.34, 3.44-3.59, 4.61, 4.91, 5.62, 5.8, 6.94-7.19, 7.45, 8.54, 8.84.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 86

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



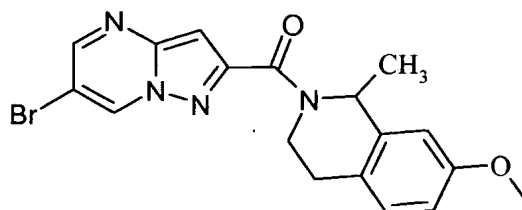
- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 434$ (MH^+) 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.05, 4.10, 5.02, 5.16, 7.12, 7.30, 7.48, 8.54, 8.66, 8.84.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 87

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



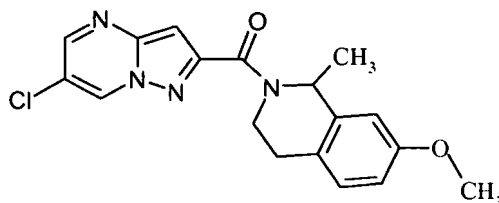
- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 401$ (MH^+) 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62, 1.65, 2.64-2.84, 2.94-3.16, 3.20-3.37, 3.45-3.61, 3.75, 3.81, 4.39-4.49, 4.75-4.87, 5.51, 5.77, 6.50, 6.73, 6.74-6.79, 7.01-7.10, 8.53, 8.82-8.85.

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 88

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

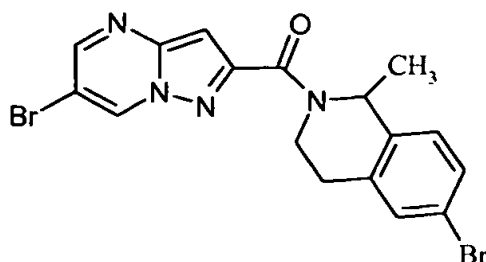
LC/MS: $m/z = 357$ (MH^+)

- 5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62, 1.65, 2.65-2.85, 2.95-3.16, 3.21-3.37, 3.45-3.61, 3.75, 3.81, 4.39-4.49, 4.76-4.87, 5.51, 5.77, 6.51, 6.73, 6.75-6.79, 7.02-7.10, 8.49, 8.70-8.75.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 89

- 10 (6-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Bromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

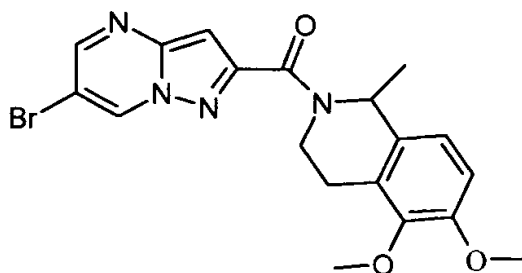
- 15 LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.61, 2.77, 3.03-3.33, 3.52, 4.52, 4.81, 5.57, 5.72, 7.05-7.09, 7.29-7.37, 8.53, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 90

- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,6-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5,6-Dimetoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

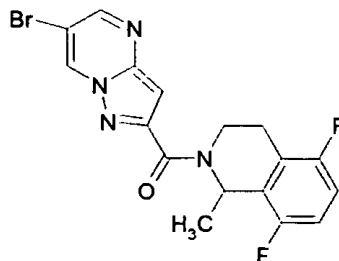
- 25 LC/MS: $m/z = 432$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60, 2.93-3.01, 3.15-3.27, 3.39-3.54, 3.82, 4.47, 4.84, 5.48, 5.75, 6.68-6.99, 7.06, 8.53, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 91

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5,8-Difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

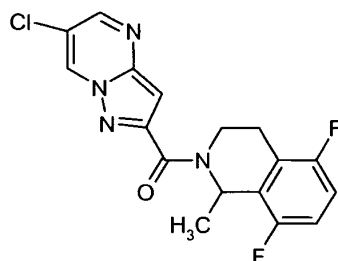
LC/MS: $m/z = 408$ (MH^+)

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.59, 1.65, 2.93, 3.26, 3.49, 4.62, 4.91, 5.84, 5.99, 6.80-6.93, 7.09, 8.54, 8.85.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 92

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5,8-Difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

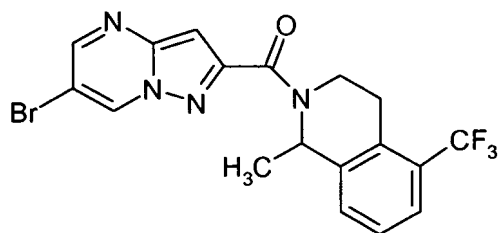
LC/MS: $m/z = 363$ (MH^+)

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.60, 1.65, 2.87-2.98, 3.24, 3.50, 4.64, 4.91, 5.84, 6.00, 6.80-6.93, 7.10, 8.49, 8.74.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 93

(6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,5-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

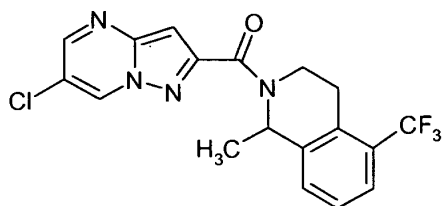
5 LC/MS: $m/z = 439$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.58-1.71; 3.02-3.63; 4.58-4.65; 4.81-4.89; 5.66-5.88; 7.11; 7.20-7.56; 8.54; 8.84.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 94

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,5-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

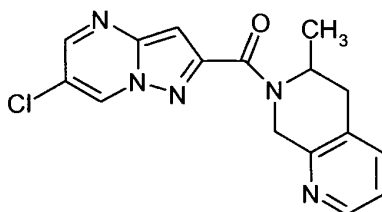
15 LC/MS: $m/z = 395$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.57-1.71; 3.11-3.64; 4.57-4.65; 4.82-4.87; 5.66-5.88; 7.09; 7.21-7.56; 8.48; 8.73

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 95

20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona



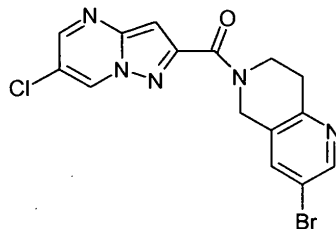
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

25 LC/MS: $m/z = 328$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 96

(3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título.

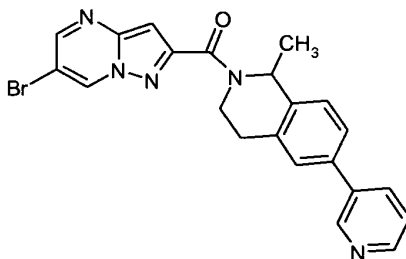
Rendimiento: 66%

10 LC/MS: m/z = 394 (MH⁺)

¹H NMR (d6-DMSO) δ: 2.97, 4.02, 4.89, 4.96, 7.07, 7.12, 7.79, 8.07, 8.53, 8.72, 9.65.

Ejemplo 97

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

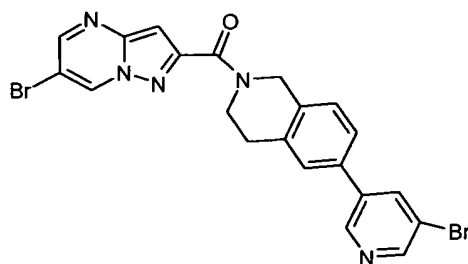
LC/MS: m/z = 449 (MH⁺)

¹H NMR (DMSO-d6) δ: 1.60, 2.82-2.98, 4.29, 4.63, 5.34, 5.70, 7.05, 7.50-7.74, 7.98-8.05, 8.70-8.83, 9.19, 9.65.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 98

(3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona

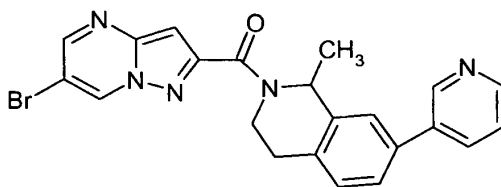


En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(5-Bromo-piridin-3-il) -1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: m/z = 514 (MH⁺)

Ejemplo 99

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

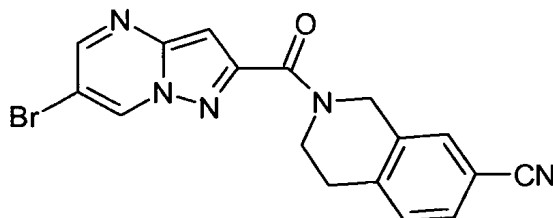
LC/MS: m/z = 449 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.70, 2.88, 3.11-3.41, 3.59, 4.52, 5.37, 5.66, 5.90, 7.09, 7.20-7.39, 7.83, 8.54, 8.58, 8.77, 8.84.

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 100

2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo

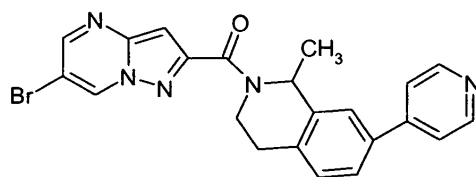


20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 383 (MH⁺) ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.05, 4.05, 4.13, 4.96, 5.15, 7.13, 7.32, 7.48, 8.55, 8.84.

Ejemplo 101

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

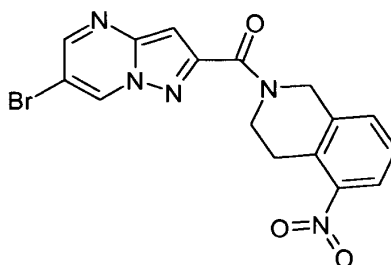
5 LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.70, 2.81-2.96, 3.08-3.41, 3.59, 4.57, 4.88, 5.71, 5.91, 7.10, 7.29, 7.42-7.51, 8.54, 8.66, 8.85.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 102

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



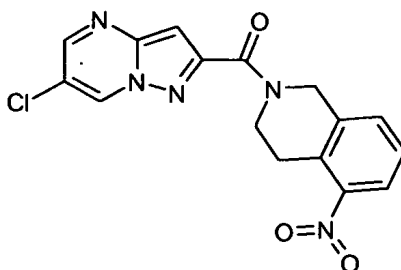
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15 LC/MS: $m/z = 402$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.29, 4.04, 4.15, 5.03, 5.22, 7.16, 7.29-7.53, 7.89, 8.55, 8.86.

Ejemplo 103

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



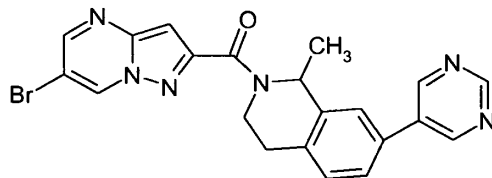
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 358$ (MH^+)

^1H NMR (CDCl₃) δ : 3.29, 4.04, 4.15, 5.03, 5.22, 7.16, 7.29-7.53, 7.89, 8.50, 8.75.

Ejemplo 104

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

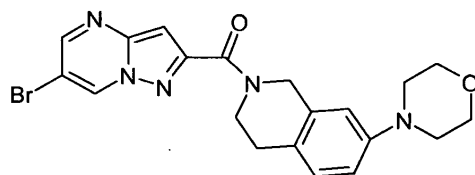
LC/MS: m/z = 450 (MH⁺)

^1H NMR (CDCl₃) δ : 1.70, 2.90, 2.97-3.41, 3.33, 4.59, 4.88, 5.73, 5.91, 7.10, 7.20-7.42, 8.54, 8.84-8.88, 8.94, 9.19

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 105

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



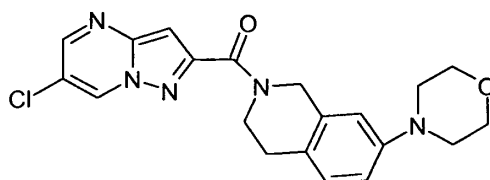
- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 443 (MH⁺)

^1H NMR (CDCl₃) δ : 2.89, 3.11, 3.85, 4.02, 4.90, 4.97, 6.25, 6.77, 7.09, 8.53, 8.82.

20 Ejemplo 106

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

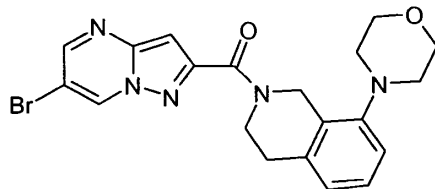


- 25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 398 (MH⁺)

Ejemplo 107

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

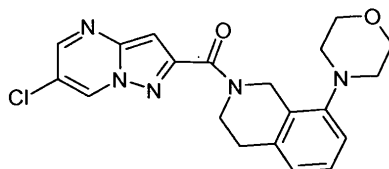


5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 443 (MH⁺)

Ejemplo 108

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



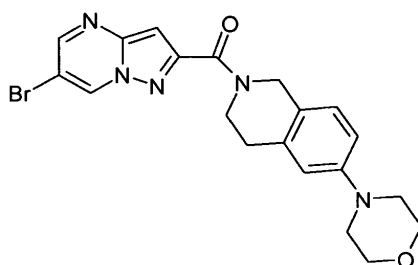
10

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 398 (MH⁺)

15 Ejemplo 109

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



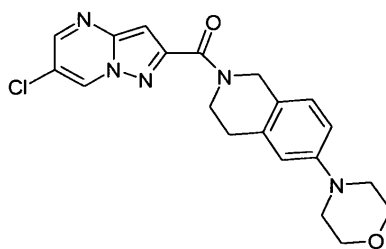
20

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 443 (MH⁺)

Ejemplo 110

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

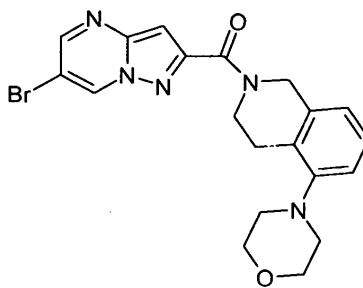


En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 398$ (MH^+)

Ejemplo 111

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

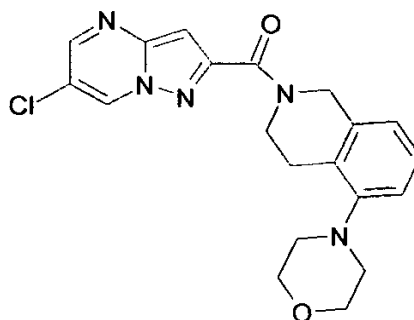


10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 443$ (MH^+)

Ejemplo 112

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



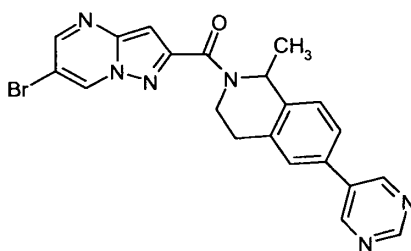
15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 398$ (MH^+)

20 Ejemplo 113

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

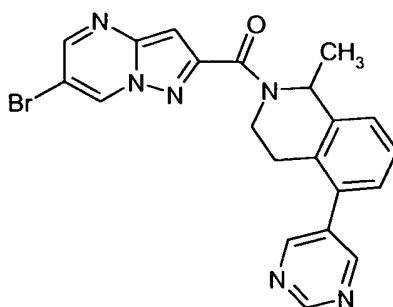
5 LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+)

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.55, 2.81-3.59, 4.27, 4.62, 5.35, 5.69, 7.04, 7.23, 7.51, 7.64, 8.70, 9.13, 9.67.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 114

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-pirimidin-5-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

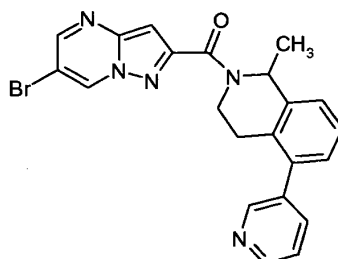
15 LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+)

1H NMR (CDCl $_3$) δ : 1.68, 2.57, 2.95-3.54, 4.53, 4.78, 5.72, 5.86, 7.086-7.15, 7.29-7.41, 8.52, 8.72, 8.85, 9.21.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 115

20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-pirimidin-3-il-3,4-dihidro- 1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-piridin-3-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

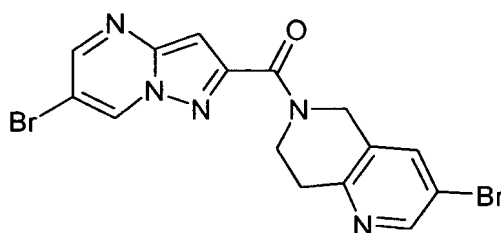
LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+)

5 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 1.57, 2.92-3.47, 4.35, 4.49, 5.43, 5.72, 7.05, 7.27-7.54, 8.08-8.14, 8.63, 8.69, 8.97, 9.65.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 116

(3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



10

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3-Bromo-5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título.

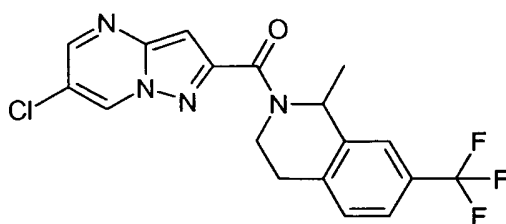
Rendimiento: 62%

15 LC/MS: $m/z = 440$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.12, 4.14, 4.23, 4.95, 5.15, 7.15, 7.51, 7.67, 8.52, 8.56, 8.84.

Ejemplo 117

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

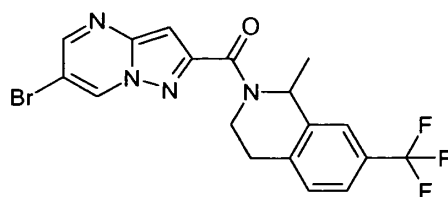
Rendimiento: 16%

LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 118

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

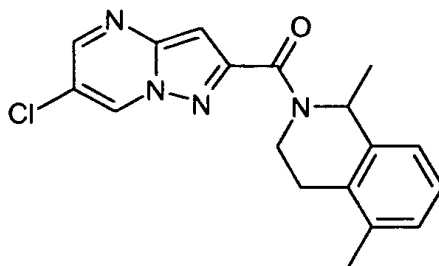
5 Rendimiento: 18%

LC/MS: $m/z = 440$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 119

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,5-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

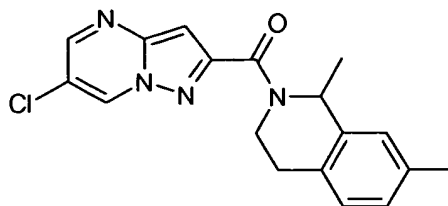
15 Rendimiento: 60%

LC/MS: $m/z = 341$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 120

20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,7-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

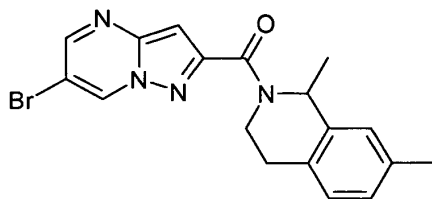
Rendimiento: 58%

LC/MS: $m/z = 341$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

5 Ejemplo 121

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,7-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

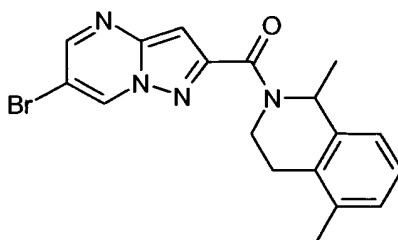
Rendimiento: 55%

LC/MS: $m/z = 386$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

15 Ejemplo 122

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,5-Dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

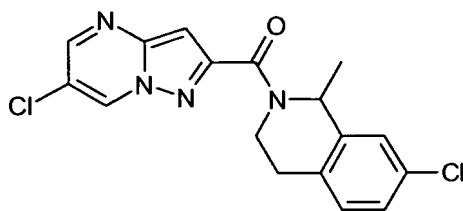
Rendimiento: 19%

LC/MS: $m/z = 385$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

25 Ejemplo 123

(7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

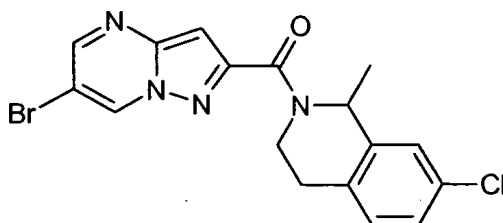
5 Rendimiento: 54%

LC/MS: $m/z = 363$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 124

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

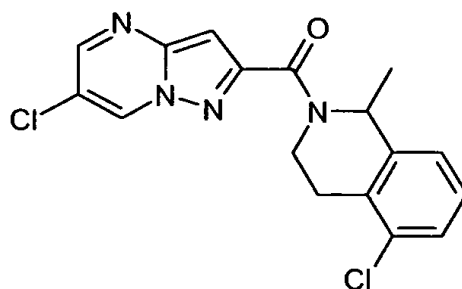
15 Rendimiento: 46%

LC/MS: $m/z = 407$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 125

20 (5-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título.

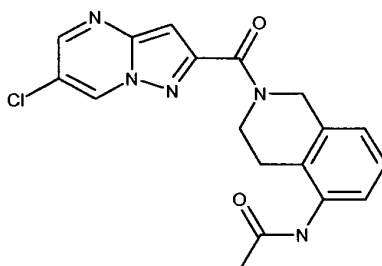
Rendimiento: 61%

LC/MS: $m/z = 363$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

5 Ejemplo 126

N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida



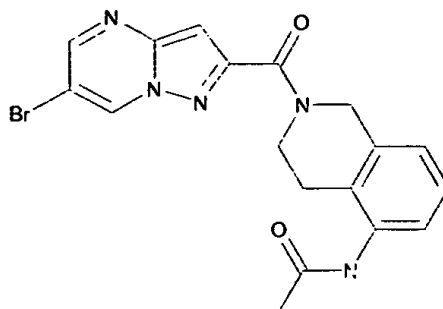
10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con N-(1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-5-il) -acetamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 370$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.22, 2.83-2.88, 4.03-4.14, 4.96, 5.08, 6.83-6.93, 7.08-7.23, 7.43-7.61, 8.49, 8.73.

Ejemplo 127

N-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida



15

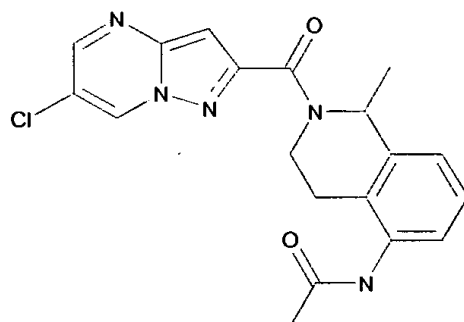
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con N-(1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-5-il) -acetamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 414$ (MH^+)

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.17-2.27, 2.82-2.92, 4.00-4.15, 4.95, 5.07, 6.83-6.99, 7.05-7.23, 7.44-7.64, 8.54, 8.83.

Ejemplo 128

N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida



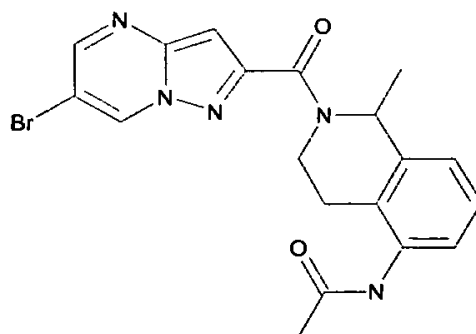
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con N-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il) -acetamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 384$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 129

N-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida



10

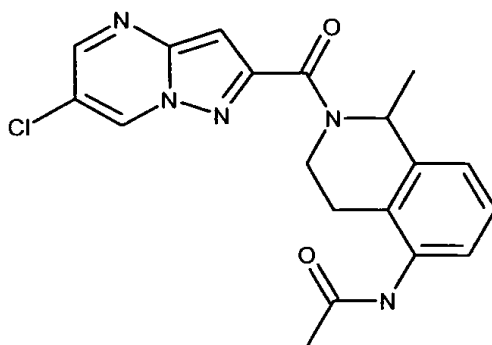
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con N-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il) -acetamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 429$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 130

N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida



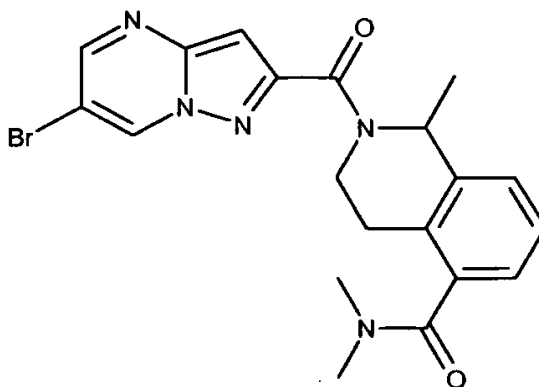
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con N-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il) -acetamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 384$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 131

10 Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico dimetilamida



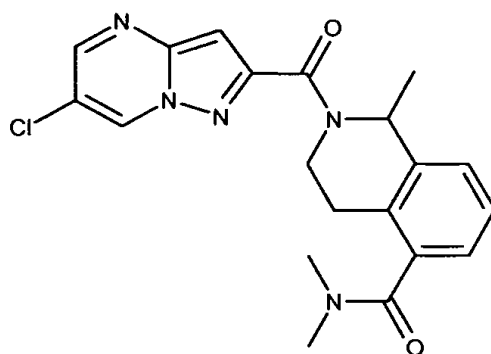
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con ácido 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico dimetilamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15 LC/MS: $m/z = 443$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 132

20 Ácido 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico dimetilamida



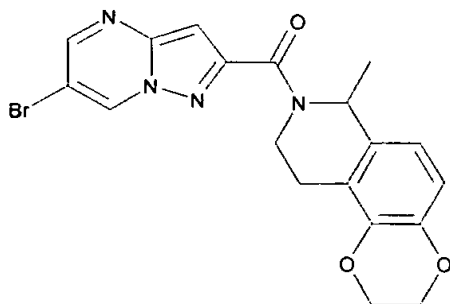
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con ácido 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico dimetilamida para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 398$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 133

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-2,3,5,8-tetrahidro-6H-1,4-dioxa-7-azafenantren-7-il) -metanona



10

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-Metil-2,3,5,6,7,8-hexahidro-1,4-dioxa-7-aza-fenantreno para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

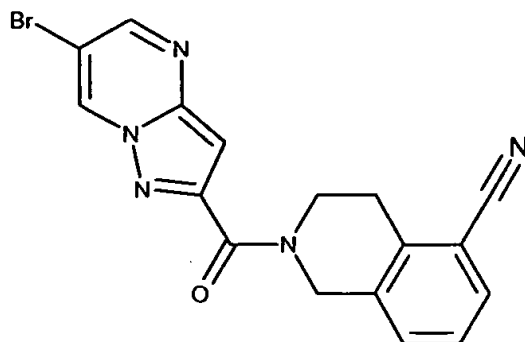
LC/MS: $m/z = 429$ (MH^+)

15 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51-1.63, 2.80-2.85, 3.11-3.28, 3.36-3.55, 4.25-4.29, 4.40-4.53, 4.81-4.93, 5.38-5.52, 5.68-5.80, 6.47, 6.65-6.83, 7.04, 8.53, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 134

20 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo

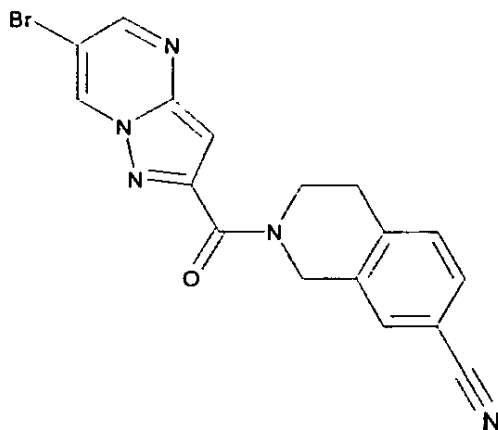


En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 383$ (MH^+)

Ejemplo 135

2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo

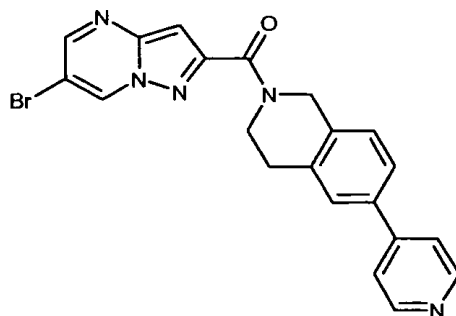


10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1,2,3,4-Tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 383$ (MH^+)

Ejemplo 136

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



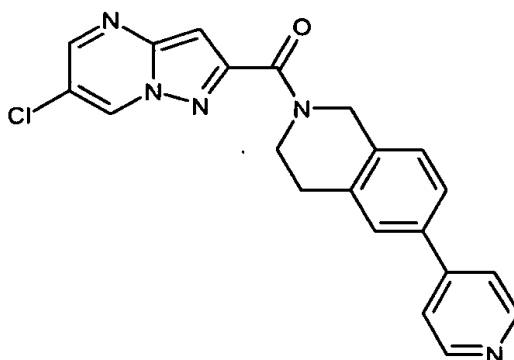
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 434 (MH⁺)

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.04-3.11, 4.03-4.16, 5.01, 5.12, 7.12, 7.30-7.36, 7.45-7.57, 8.54, 8.64, 8.84.

Ejemplo 137

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



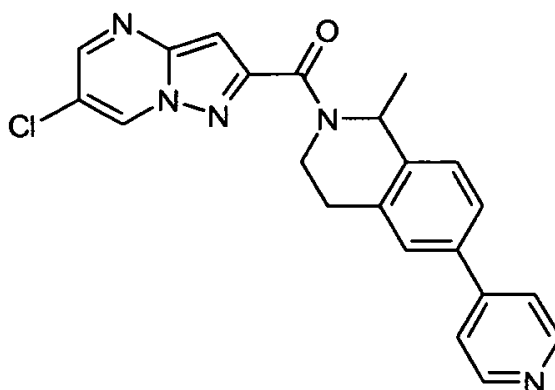
10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 390 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.04-3.12, 4.05-4.16, 5.01, 5.12, 7.13, 7.29-7.36, 7.44-7.53, 8.50, 8.64, 8.73.

Ejemplo 138

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

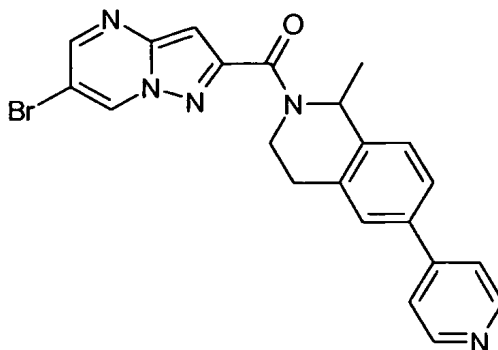
20 LC/MS: m/z = 405 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.68, 2.91, 3.14-3.40, 3.59, 4.58, 4.89, 5.67, 5.87, 7.12, 7.31-7.49, 8.49, 8.65, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 139

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

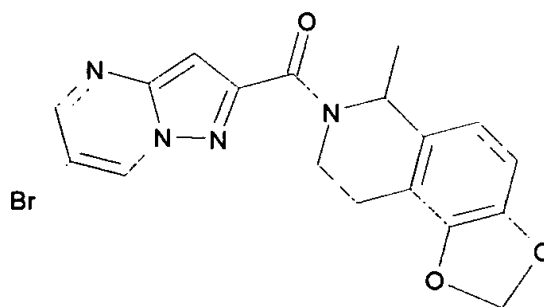
LC/MS: m/z = 449 (MH⁺)

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.67, 2.83-2.97, 3.13-3.40, 3.58, 4.57, 4.89, 5.66, 5.86, 7.09, 7.14, 7.26-7.52, 8.53, 8.64, 8.84.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 140

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-7-azaciclopenta[an]aftaleno para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

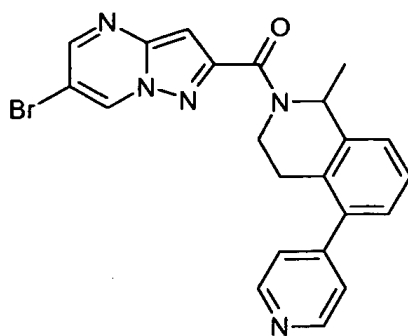
LC/MS: m/z = 416 (MH⁺)

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.95, 3.98-4.09, 4.94, 6.88, 7.08, 7.35, 8.54, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 141

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

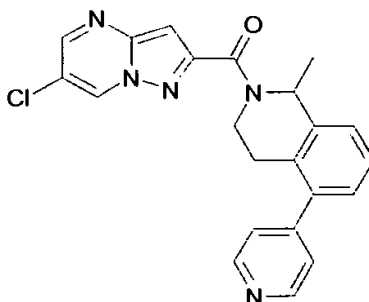
5 LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.73, 2.59-2.71, 3.03-3.46, 3.53, 4.57, 4.77, 5.75, 5.93, 7.17-7.20, 7.36-7.78, 8.59, 8.73, 8.90.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 142

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-piridin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

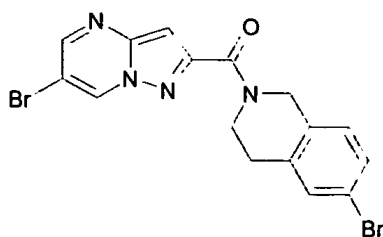
15 LC/MS: $m/z = 405$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69, 2.53-2.65, 2.99-3.23, 3.64, 4.44, 4.72, 5.69, 5.87, 7.10-7.12, 7.30-7.71, 8.48, 8.67-8.76.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 143

20 (6-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



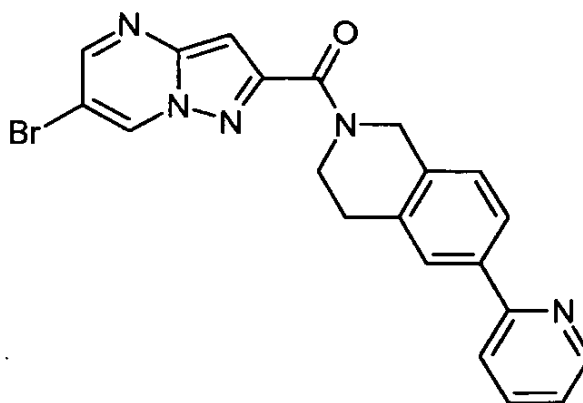
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 437$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.54, 2.73-3.02, 3.21-3.35, 3.50, 4.49, 4.84, 5.52, 5.80, 5.96, 6.46, 6.63-6.77, 7.06, 8.53, 8.83.

Ejemplo 144

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



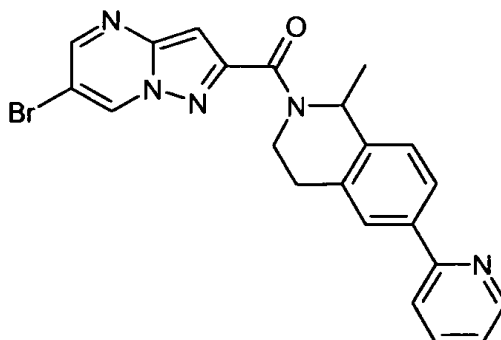
10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 435$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.07, 4.08, 5.04, 7.10-7.33, 7.72-7.85, 8.54, 8.68, 8.84.

15 Ejemplo 145

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

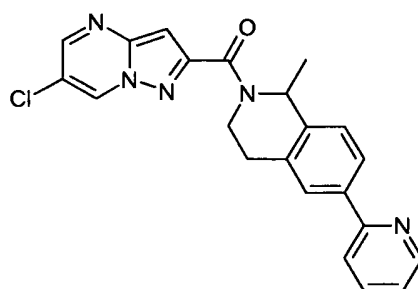
LC/MS: $m/z = 449$ (MH^+)

- 5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67, 2.85-2.98, 3.12-3.35, 3.58, 4.75, 4.87, 5.64, 5.86, 7.10, 7.23-7.33, 7.67-7.83, 8.54, 8.69, 8.85.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 146

- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

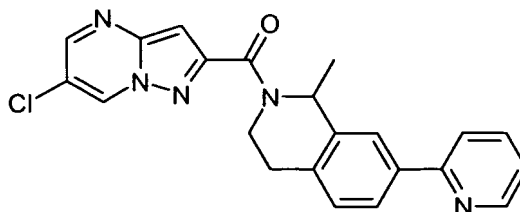
- 15 LC/MS: $m/z = 405$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67, 2.85-2.99, 3.12-3.35, 3.58, 4.54, 4.87, 5.64, 5.87, 7.09, 7.19-7.33, 7.72-7.83, 8.49, 8.67-8.74.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 147

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

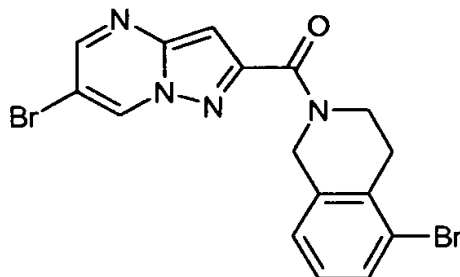
LC/MS: $m/z = 405$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.71, 2.88, 3.11-3.42, 3.62, 4.53, 4.85, 5.70, 5.91, 7.08, 7.23, 7.70-7.84, 8.49, 8.64-8.75.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 148

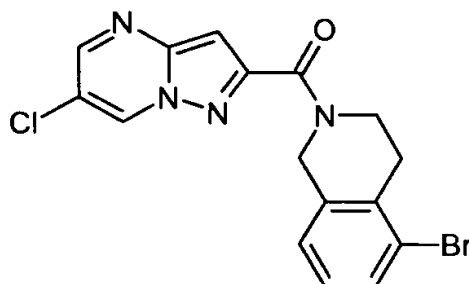
(5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 437 (MH⁺)¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.01, 4.08, 5.01, 6.94-7.19, 7.46, 8.54, 8.84.**Ejemplo 149**

- 10 (5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona

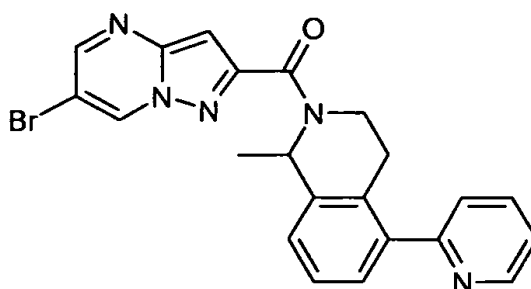


En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Bromo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

- 15 LC/MS: m/z = 392 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.01, 4.08, 5.01, 6.94-7.19, 7.46, 8.49, 8.73.**Ejemplo 150**

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

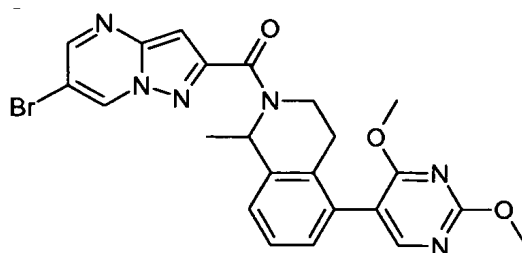
LC/MS: $m/z = 435$ (MH^+)

5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 3.04, 3.96, 5.06, 7.06-7.10, 7.23-7.42 7.77, 8.52, 8.68, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 151

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isonuoline para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

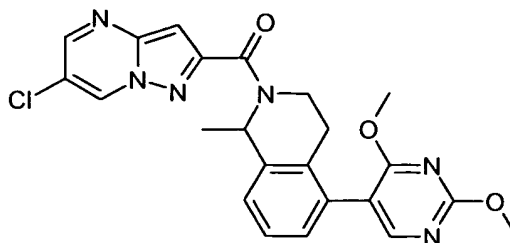
15 LC/MS: $m/z = 510$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.69, 2.43-3.56, 3.96, 4.04-4.48, 4.71-4.76, 5.61-5.75, 5.80-5.90, 7.06-7.10, 7.20-7.35, 8.09, 8.51.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 152

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

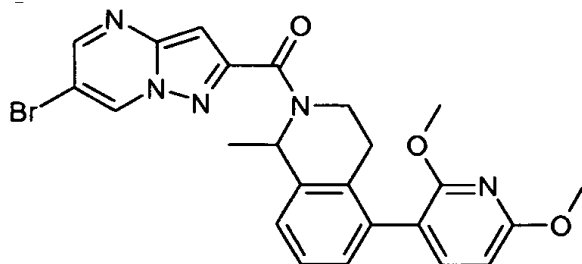
LC/MS: $m/z = 465$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.63, 1.70, 2.42-3.54, 3.97, 4.04, 4.40-4.47, 4.71-4.76, 5.62-5.72, 5.81-5.92, 7.05-7.11, 7.23-7.32, 8.08, 8.47, 8.72.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 153

5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

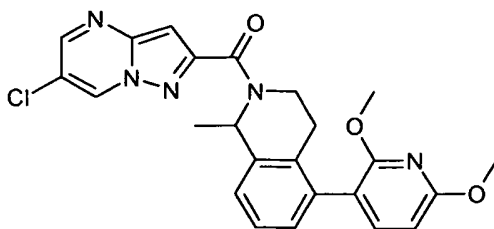
10 LC/MS: m/z = 509 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.66, 1.69, 2.38-3.59, 3.91, 3.96, 4.35-4.40, 4.68-4.74, 5.62, 5.84, 6.37, 6.98-7.39, 8.50-8.53, 8.76-8.86.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

15 Ejemplo 154

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

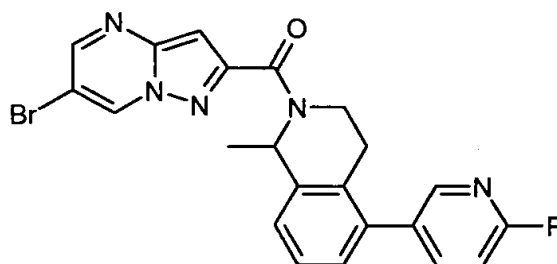
LC/MS: m/z = 465 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.66, 1.69, 2.38-3.60, 3.91, 3.96, 4.35-4.40, 4.68-4.75, 5.62, 5.84, 6.37, 6.98-7.39, 8.45-8.49, 8.67-8.76.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 155

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

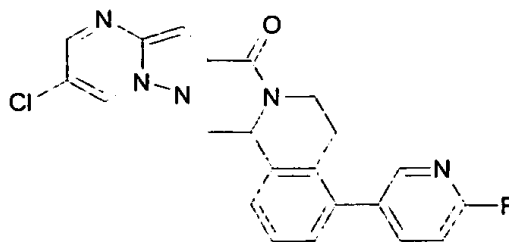
5 LC/MS: $m/z = 467$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.71, 2.50-3.54, 4.45-4.53, 4.69-4.77, 5.64-5.74, 5.81-5.91, 6.97-7.38, 7.70-7.79, 8.18; 8.52, 8.81-8.87.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 156

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15

LC/MS: $m/z = 422$ (MH^+)

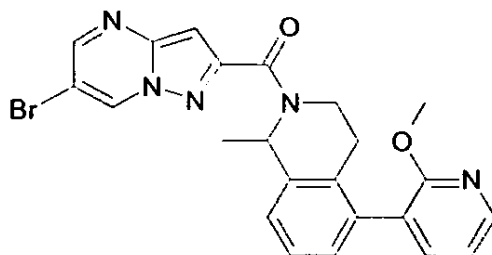
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.71, 2.50-3.54, 4.47-4.52, 4.69-4.78, 5.64-5.74, 5.81-5.91, 6.97-7.38, 7.70-7.79, 8.18, 8.47-8.50, 8.70-8.76.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20

Ejemplo 157

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

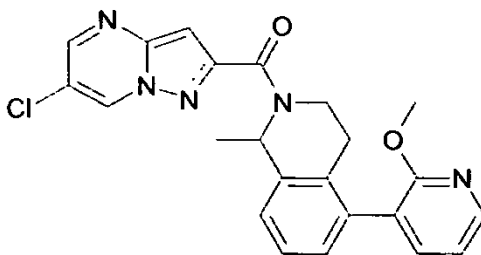
LC/MS: $m/z = 479$ (MH^+)

- 5 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.69, 2.34-3.63, 3.92, 4.39, 4.70, 5.62-5.69, 5.82-5.89, 6.93-7.48, 8.19-8.21, 8.51-8.55, 8.77-8.87.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 158

- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

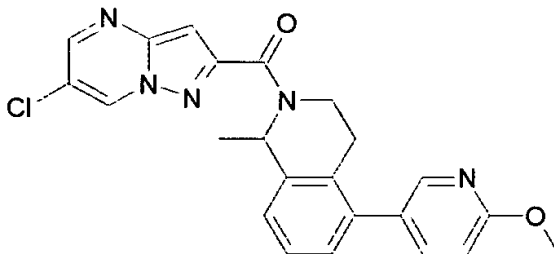
- 15 LC/MS: $m/z = 434$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67, 1.69, 2.33-3.55, 3.92, 4.32-4.46, 4.64-4.74, 5.62-5.69, 5.83-5.89, 6.93-7.48, 8.18-8.21, 8.46-8.50, 8.67-8.75.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 159

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(6-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

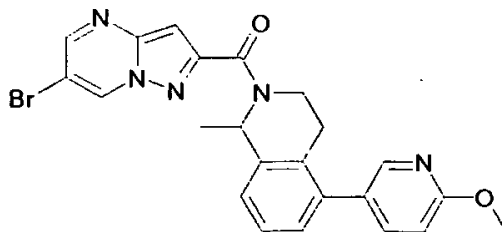
LC/MS: $m/z = 434$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.65, 1.70, 2.56-3.54, 3.98, 4.41-4.47, 4.69-4.76, 5.62-5.73, 5.81-5.91, 6.80, 7.03-7.14, 7.29-7.36, 7.53-7.57, 8.10-8.14, 8.47-8.50, 8.70-8.76.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 160

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(6-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

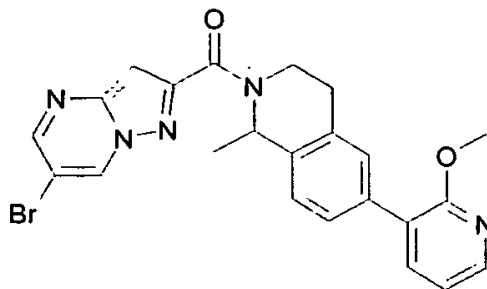
LC/MS: m/z = 479 (MH⁺)

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63, 1.70, 2.57-3.62, 3.98, 4.41-4.48, 4.69-4.75, 5.62-5.72, 5.80-5.90, 6.80, 7.03-7.14, 7.20-7.36, 7.50-7.57, 8.12, 8.50-8.55, 8.81-8.86.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 161

15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

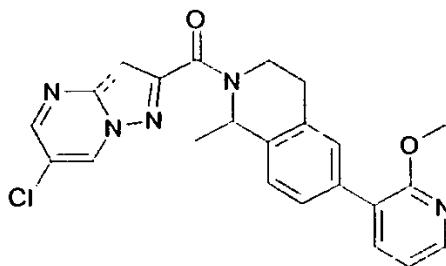
20 LC/MS: m/z = 479 (MH⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.65, 1.69, 2.79-3.66, 3.96, 3.98, 4.47-4.55, 4.85-4.91, 5.55-5.65, 5.80-5.90, 6.94-7.07, 7.29-7.62, 7.55-7.62, 8.15, 8.53, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

25 Ejemplo 162

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

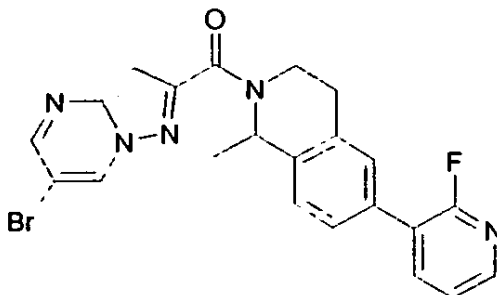
5 LC/MS: $m/z = 434$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.65, 1.70, 2.79-3.66, 3.96, 3.97, 4.47-4.55, 4.82-4.92, 5.55-5.65, 5.80-5.90, 6.94-7.08, 7.29-7.45, 7.55-7.62, 8.14 -8.18, 8.48, 8.74.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 163

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15

LC/MS: $m/z = 467$ (MH^+)

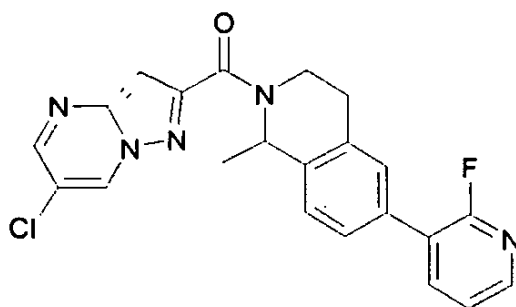
1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.69, 2.82-3.66, 4.51-4.60, 4.84-4.91, 5.61-5.70, 5.85-5.91, 7.09-7.12, 7.29-7.45, 7.82-7.91, 8.19, 8.54, 8.83.

20

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 164

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

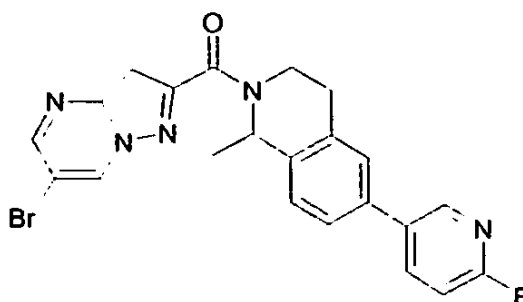
5 LC/MS: $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.69, 2.80-3.66, 4.51-4.61, 4.84-4.91, 5.61-5.70, 5.81-5.91, 7.10-7.12, 7.24-7.45, 7.80-7.91, 8.19, 8.48, 8.72.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 165

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

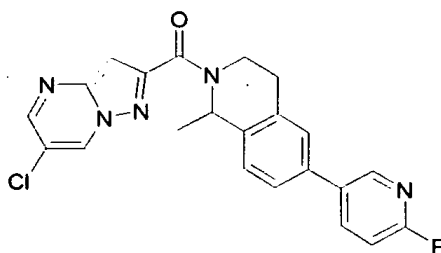
LC/MS: $m/z = 467$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.69, 2.83-3.66, 4.53-4.61, 4.86-4.91, 5.61-5.71, 5.82-5.91, 6.98-7.13, 7.32-7.43, 7.91-8.00, 8.40, 8.54, 8.84.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 166

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(6-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(6-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

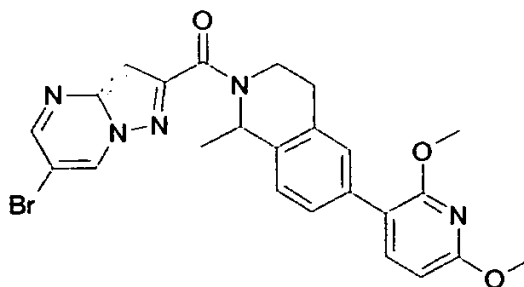
5 LC/MS: $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.70, 2.83-3.65, 4.53-4.60, 4.86-4.92, 5.61-5.71, 5.82-5.91, 6.98-7.13, 7.32-7.43, 7.90-8.00, 8.40-8.51, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 167

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

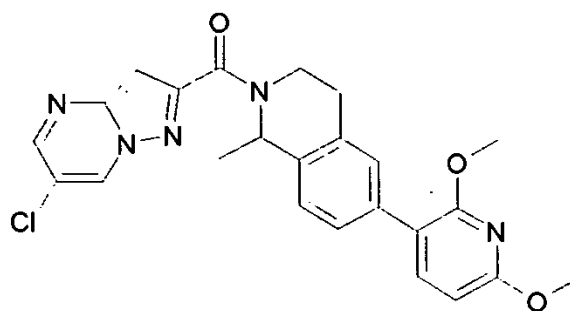
LC/MS: $m/z = 509$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.64, 1.68, 2.84-3.64, 3.95, 3.96, 4.47-4.53, 4.81-4.90, 5.51-5.61, 5.78-5.87, 6.99-7.06, 7.21-7.42, 7.51-7.57, 8.53; 8.82.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 168

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2,6-Dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

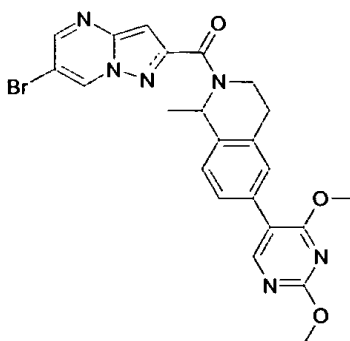
5 LC/MS: $m/z = 464$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.64, 1.67, 2.77-3.65, 3.95, 3.96, 4.44-4.53, 4.81-4.90, 5.51-5.61, 5.78-5.90, 6.36-6.40, 7.00-7.07, 7.21-7.42, 7.51-7.57, 8.48, 8.72.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 169

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

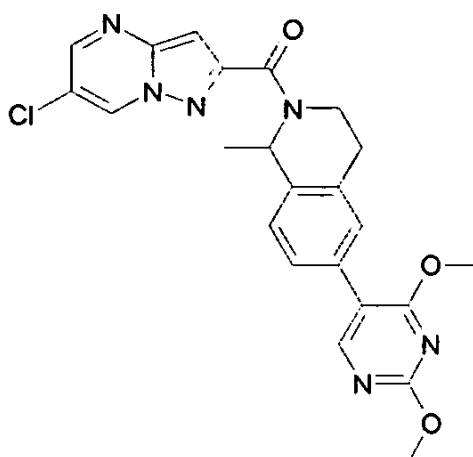
LC/MS: $m/z = 509$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69, 2.79-3.65, 4.01, 4.04, 4.51, 4.86, 5.56-5.66, 5.83-5.90, 7.08, 7.30-7.39, 8.23, 8.53, 8.28-8.84.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 170

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

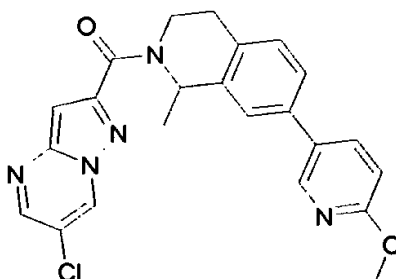
5 LC/MS: $m/z = 464$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 2.78-3.64, 4.00, 4.03, 4.53, 4.85, 5.55-5.65, 5.78-5.88, 7.05, 7.26-7.38, 8.22, 8.47, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 171

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(6-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

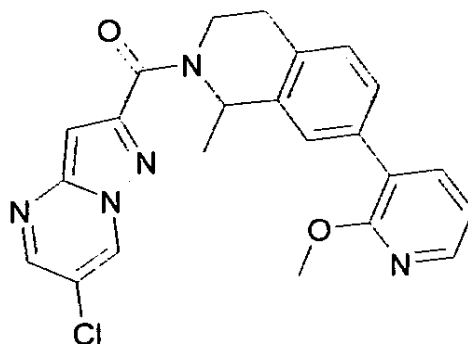
15 LC/MS: $m/z = 434$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69, 2.77-3.66, 3.95, 3.99, 4.48-4.57, 4.82-4.91, 5.61-5.71, 5.83-5.93, 6.75-6.85, 7.10-7.36, 7.68-7.80, 8.30-8.50, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 **Ejemplo 172**

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(2-Metoxi-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

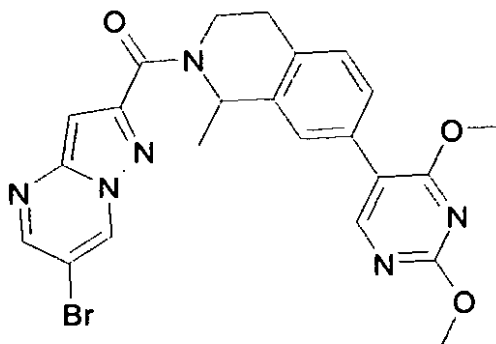
5 LC/MS: $m/z = 434$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.64, 1.70, 2.78-3.65, 3.93, 3.98, 4.47-4.55, 4.82-4.88, 4.82-4.88, 5.56-5.66, 5.82-5.92, 6.90-7.40, 7.55-7.61, 8.11, 8.50, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 173

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

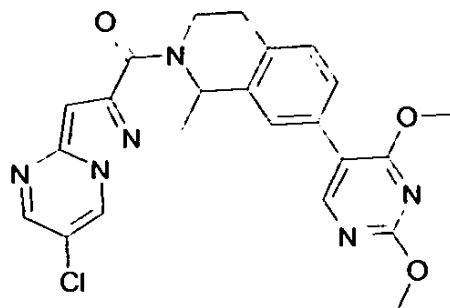
LC/MS: $m/z = 510$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.64, 1.70, 2.78-3.65, 3.99, 4.03, 4.47-4.61, 4.81-4.91, 5.57-5.67, 5.82-5.92, 7.08, 7.18-7.33, 8.22, 8.54, 8.84.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 174

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(2,4-Dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

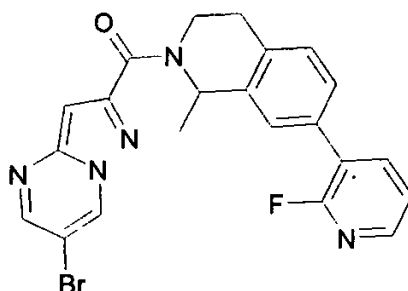
5 LC/MS: $m/z = 465$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.62, 1.70, 2.78-3.65, 3.99, 4.03, 4.47-4.55, 4.81-4.91, 5.57-5.66, 5.82-5.92, 7.08, 7.18-7.33, 8.22, 8.49, 8.73.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 175

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

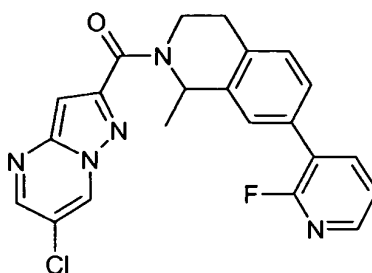
LC/MS: $m/z = 467$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.67, 1.71, 2.81-3.66, 4.51-4.60, 4.83-4.91, 5.62-5.72, 5.84-5.94, 7.09, 7.23-7.42, 7.78-7.91, 8.16-8.22, 8.53, 8.83.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 176

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

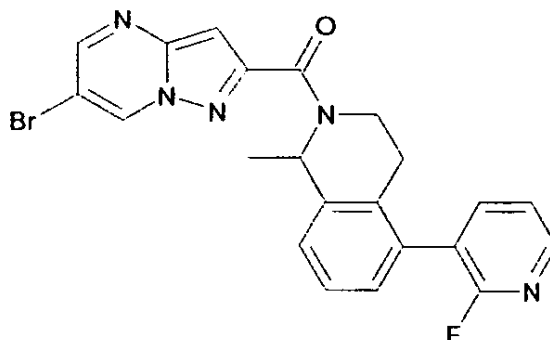
5 LC/MS: $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.66, 1.71, 2.08-3.67, 4.51-4.60, 4.83-4.91, 5.62-5.72, 5.84-5.94, 7.10, 7.23-7.39, 7.78-7.91, 8.15-8.22, 8.49, 8.74.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Ejemplo 177

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15

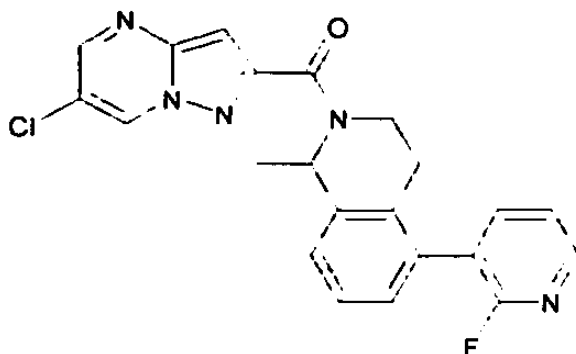
LC/MS: $m/z = 467$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69, 2.51-3.57, 4.47, 4.72, 5.64-5.74, 5.81-5.92, 7.09, 7.22-7.34, 7.72, 8.23, 8.51, 8.83.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 178

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-fluoro-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(2-Fluoro-piridin-3-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

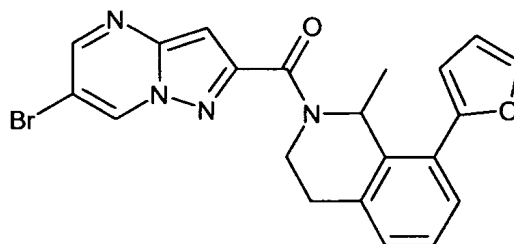
5 LC/MS: $m/z = 422$ (MH^+)

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.69, 2.45-3.58, 4.46, 4.73, 5.64-5.73, 5.81-5.91, 7.10, 7.15-7.34, 7.71, 8.25, 8.48, 8.70.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 179

10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquino lin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-Furan-2-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

15 LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

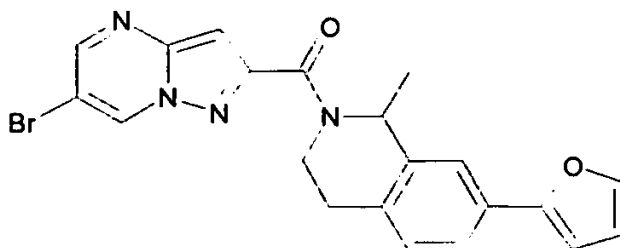
Ejemplo 179b

20 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 180

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Furan-2-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

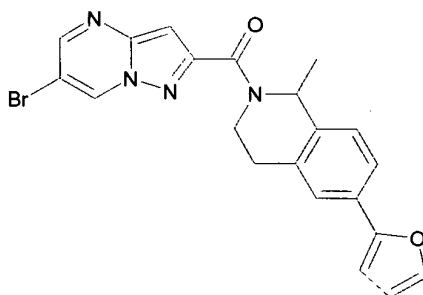
Ejemplo 180b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

[0468] Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 181

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Furan-2-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

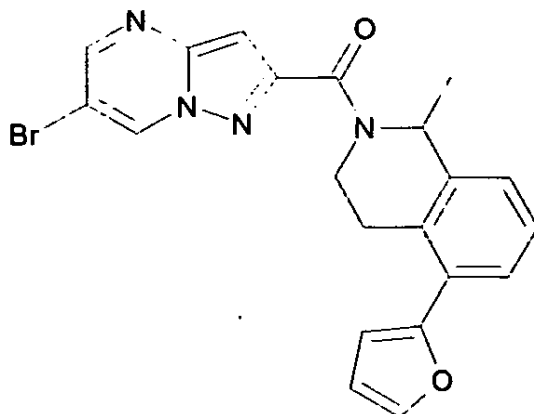
Ejemplo 181b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 182

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Furan-2-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

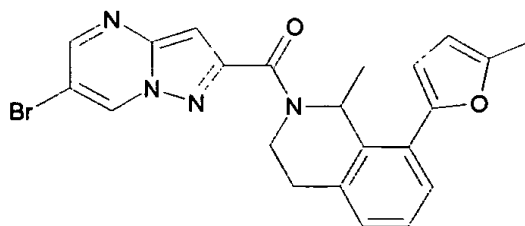
Ejemplo 182b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 183

15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-(5-metil-furan-2-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

20 LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

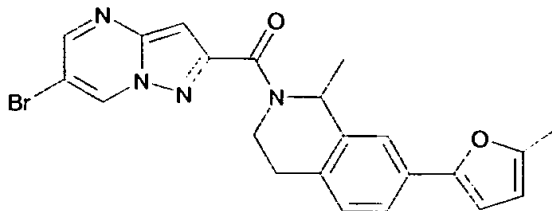
Ejemplo 183b

25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 184

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-(5-metil-furan-2-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

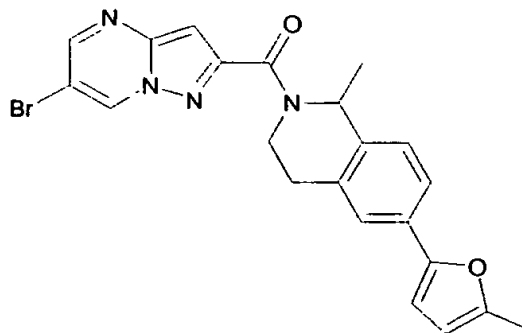
Ejemplo 184b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 185

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-(5-metil-furan-2-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

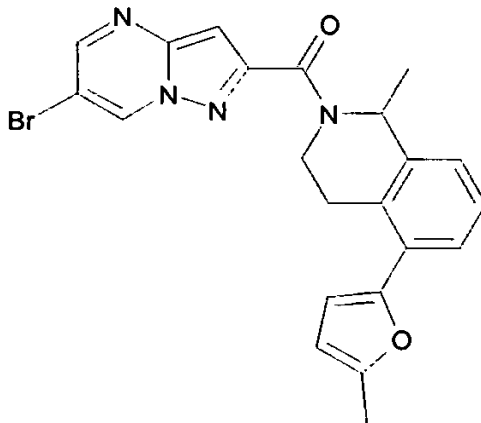
Ejemplo 185b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

5 Ejemplo 186

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-(5-metil-furan-2-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

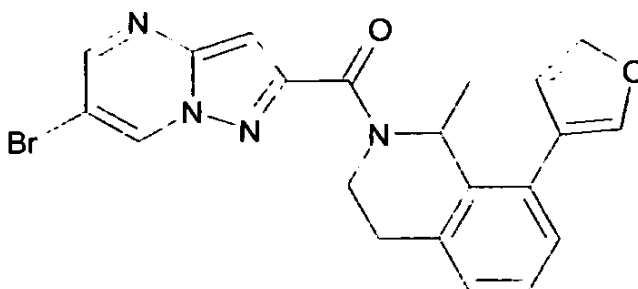
Ejemplo 186b

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(5-metil-furan-2-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 187

20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-Furan-3-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

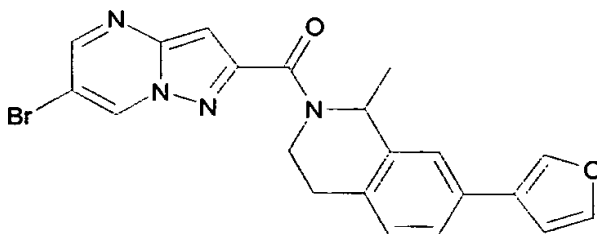
Ejemplo 187b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 188

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-Furan-3-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

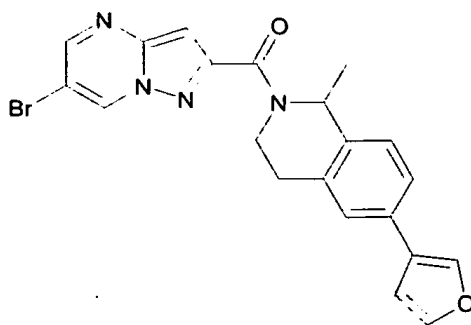
Ejemplo 188b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 189

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Furan-3-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

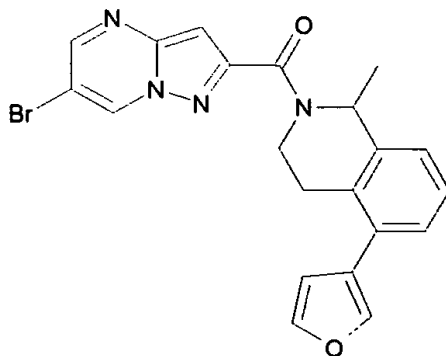
Ejemplo 189b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 190

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Furan-3-il-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

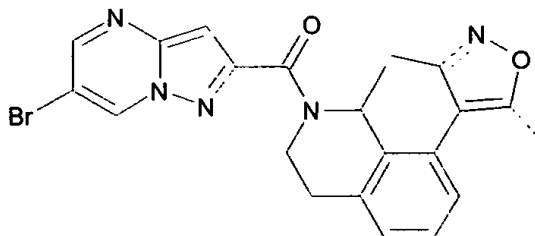
Ejemplo 190b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 191

5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

10 LC/MS: m/z = 467 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

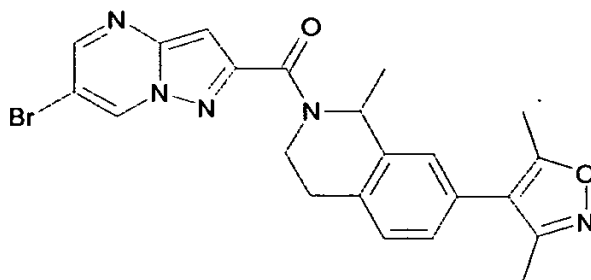
Ejemplo 191b

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 192

20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

25 LC/MS: m/z = 467 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

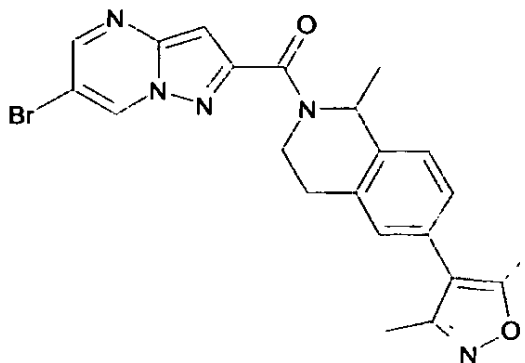
Ejemplo 192b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

5 Ejemplo 193

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 467 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

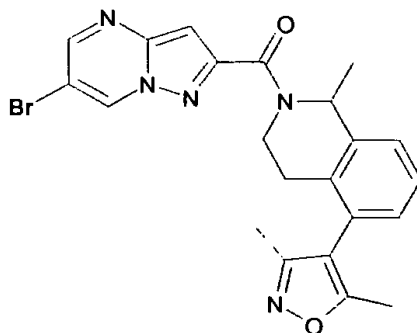
15 Ejemplo 193b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

20 Ejemplo 194

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 467 (MH⁺)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

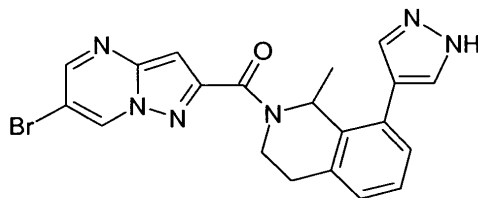
Ejemplo 194b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 195

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-(1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 438 (MH⁺)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

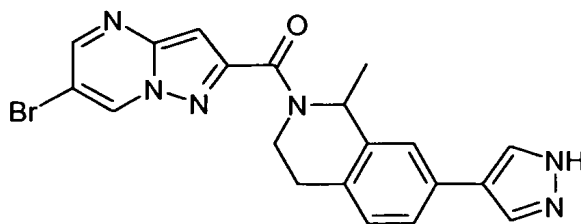
Ejemplo 195b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 196

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-(1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

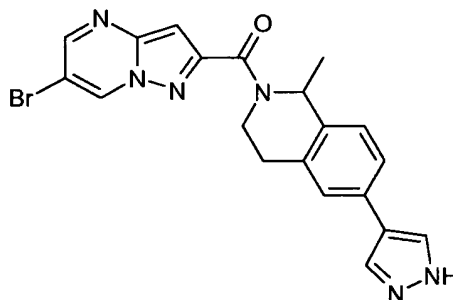
Ejemplo 196b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 197

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-(1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

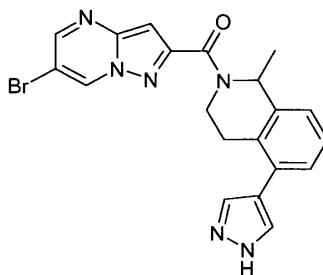
Ejemplo 197b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 198

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-(1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 438$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

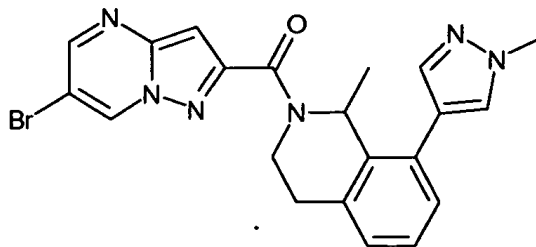
Ejemplo 198b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 199

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-(1-metil-1H-pirazo1-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

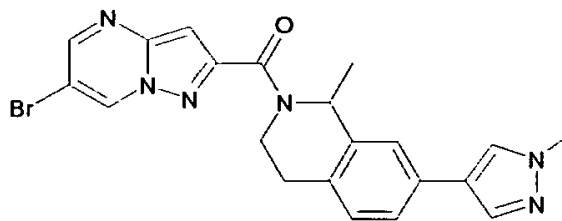
Ejemplo 199b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1-metil-1H-pirazo1-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 200

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

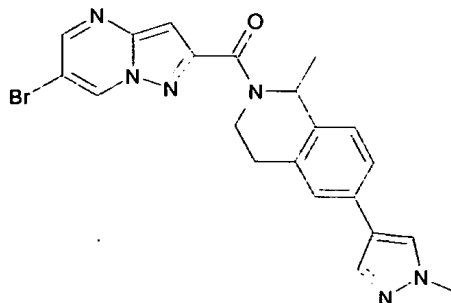
Ejemplo 200b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 201

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1-metil-1H-pirazo1-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

20 LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

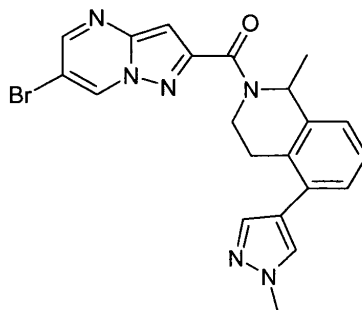
Ejemplo 201b

25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 202

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

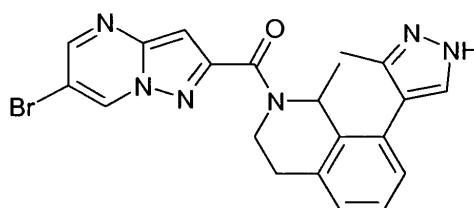
10 **Ejemplo 202b**

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

15 **Ejemplo 203**

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

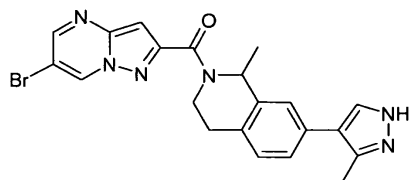
Ejemplo 203b

- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 204

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

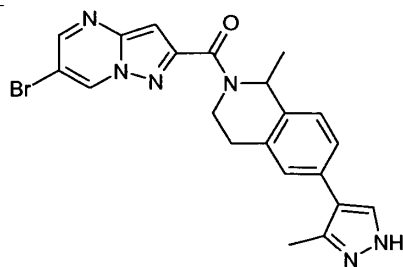
Ejemplo 204b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 205

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 452$ (MH^+)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

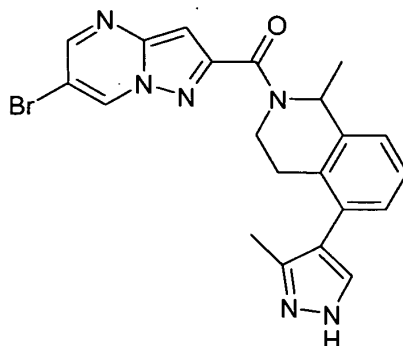
Ejemplo 205b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

30 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 206

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 452 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

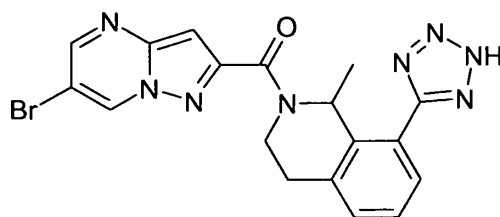
10 Ejemplo 206b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

15 Ejemplo 207

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-(2H-tetrazol-5-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 440 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

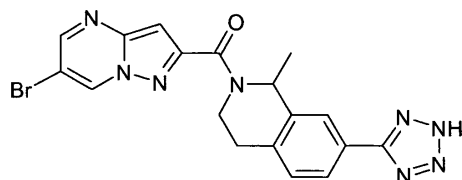
Ejemplo 207b

- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 208

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



5

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-(2H-tetrazol-5-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 440 (MH⁺)

10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

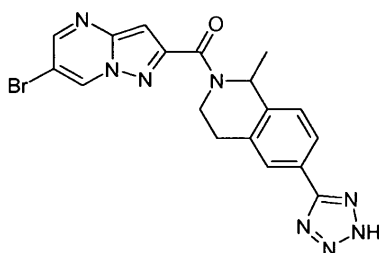
Ejemplo 208b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 209

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-(2H-tetrazol-5-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 440 (MH⁺)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

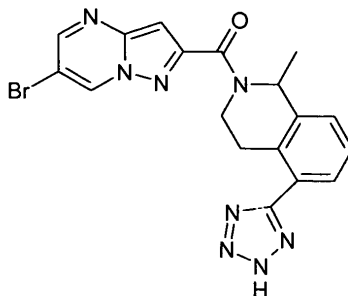
Ejemplo 209b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

30 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 210

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-(2H-tetrazol-5-il) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 440$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

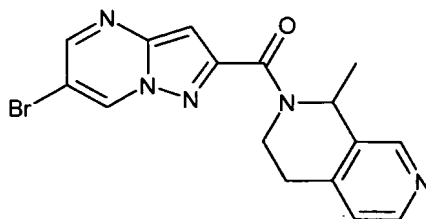
10 Ejemplo 210b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

15 Ejemplo 211

6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-[2,7]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 373$ (MH^+)

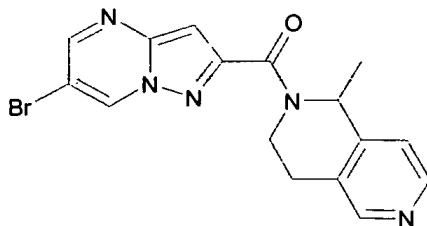
Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 211b

- 25 6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Ejemplo 212

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona



5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-[2,6]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 373$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

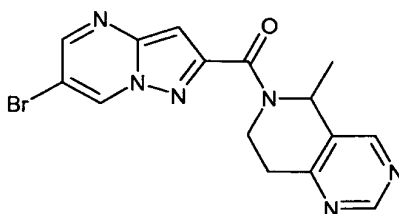
Ejemplo 212b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 213

15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[4,3-d]pirimidina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

20 LC/MS: $m/z = 374$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

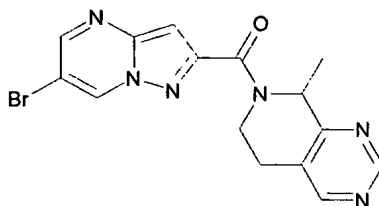
Ejemplo 213b

25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 214

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 374$ (MH^+).

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

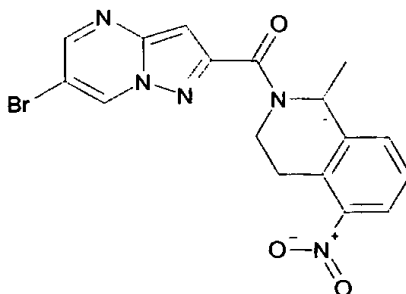
Ejemplo 214b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 215

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 417$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

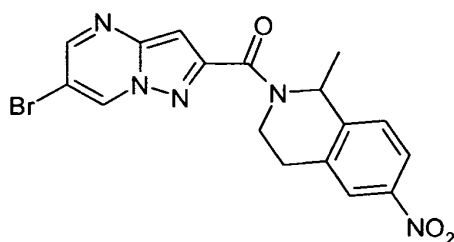
Ejemplo 215b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 216

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 417$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

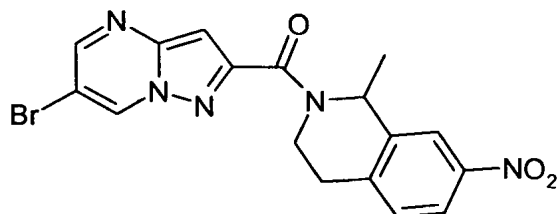
Ejemplo 216b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 217

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 417$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

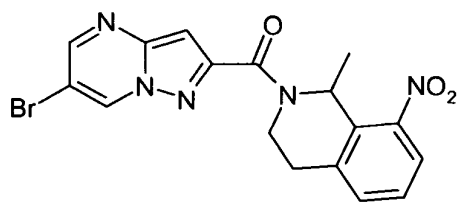
Ejemplo 217b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-cnetil-7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 218

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 417$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

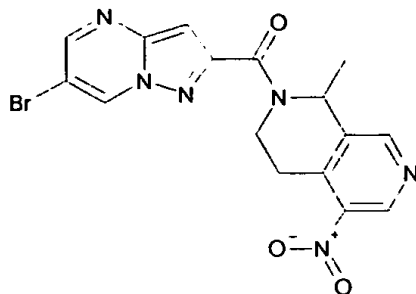
Ejemplo 218b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 219

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-[2,7]naftiridina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 418$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

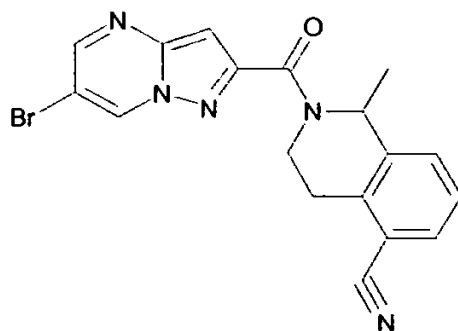
Ejemplo 219b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 220

2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 397$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

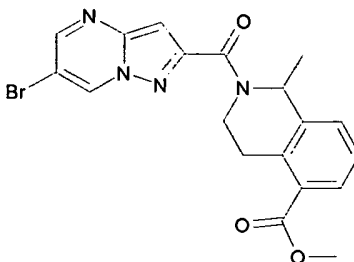
Ejemplo 220b

10 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 221

Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico metil éster



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con ácido 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico metil éster para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 430$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

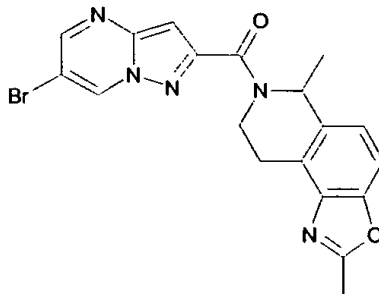
Ejemplo 221b

Ácido 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carboxílico metil éster se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 222

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-3-oxa-1,7-diazaciclopenta[a]naftalen-7-il) - metanona



- 5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 2,6-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-3-oxa-1,7-diaza-ciclopenta[a]naftaleno para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 427$ (MH^+)

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

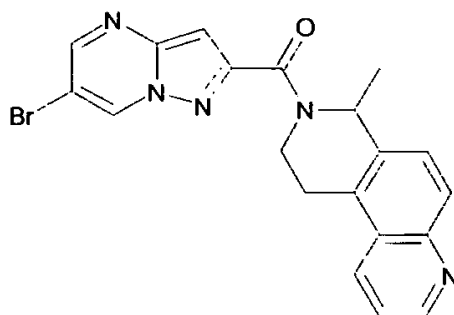
Ejemplo 222b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-3-oxa-1,7-diazaciclopenta[a]naftalen-7-il) - metanona se sintetiza de una forma similar.

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 223

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(4-metil-1,4-dihidro-2H-[3,7]fenantrolin-3-il) -metanona



- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 4-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-[3,7]fenantrolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 423$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

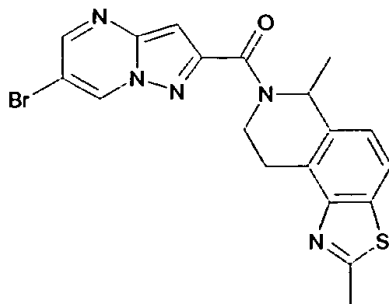
- 25 **Ejemplo 223b**

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-tiazolo [4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

5 Ejemplo 224

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-tiazolo [4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona



10 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 2,6-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-tiazolo [4,5-f]isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 443$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

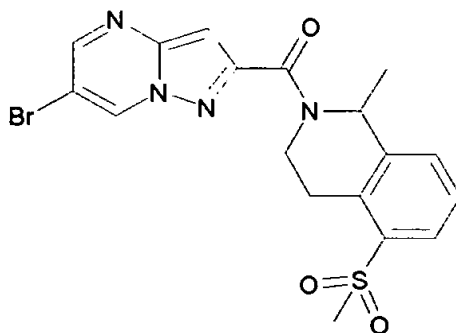
Ejemplo 224b

15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-tiazolo [4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 225

20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 5- metanosulfonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

25 LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

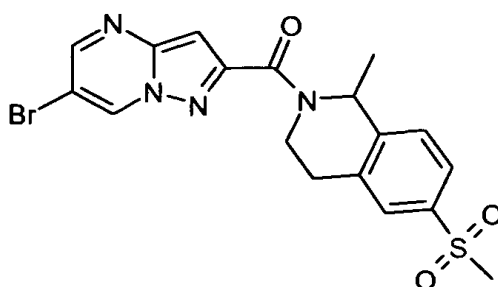
Ejemplo 225b

5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 226

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6- metanosulfonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

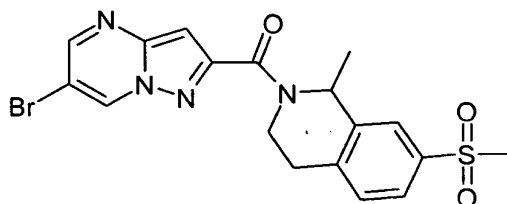
Ejemplo 226b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 227

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



25 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 7- metanosulfonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 450$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

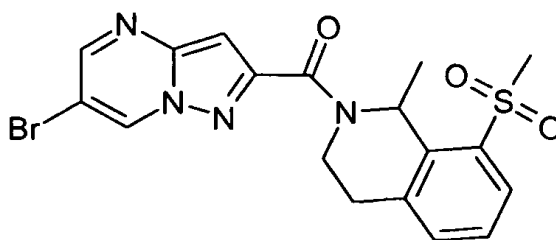
Ejemplo 227b

5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 228

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8- metanosulfonil-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 450 (MH⁺)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

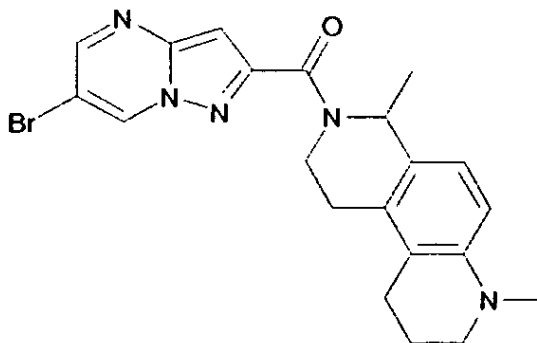
Ejemplo 228b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 229

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(4,7-dimetil-1,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-[3,7]fenantrolin-3-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 4,7-Dimetil-1,2,3,4,7,8,9,10-octahidro-[3,7]fenantrolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

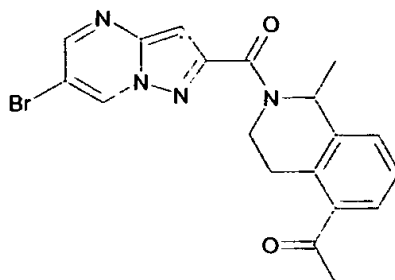
Ejemplo 229b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(4,7-dimetil-1,4,7,8,9,10-hexahidro-2H-[3,7]fenantrolin-3-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 230

1-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-etanona



- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il) -etanona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 414$ (MH^+)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

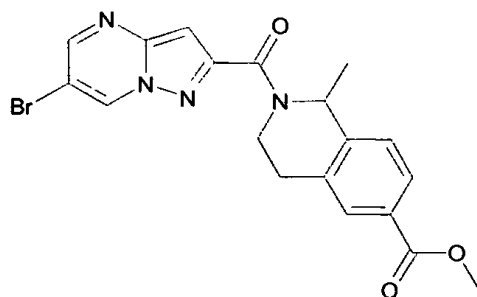
Ejemplo 230b

1-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-etanona se sintetiza de una forma similar.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 231

Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico metil éster



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il) -etanona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 414$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

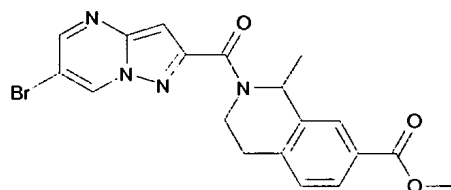
Ejemplo 231b

10 Ácido 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-carboxílico metil éster se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 232

Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico metil éster



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il) -etanona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 414$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

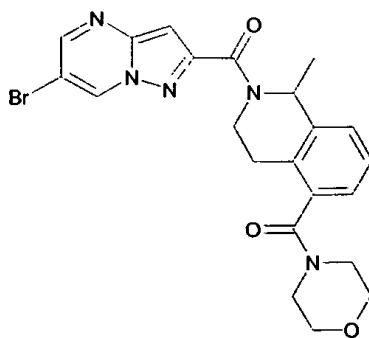
Ejemplo 232b

Ácido 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carboxílico metil éster se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 233

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con (1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il) -morfolin-4-il-metanona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 485$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

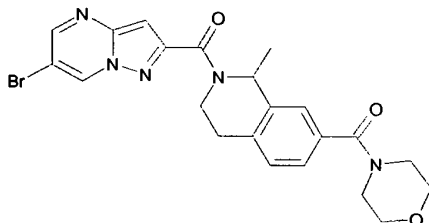
Ejemplo 233b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 234

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con (1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il) -morfolin-4-il-metanona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 485$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

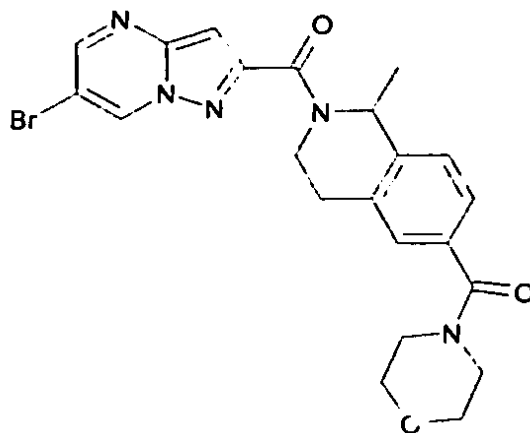
Ejemplo 234b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 235

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona



5 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con (1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il) -morfolin-4-il-metanona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 485 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

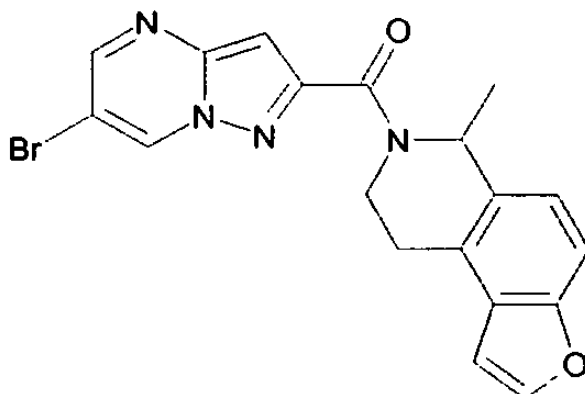
Ejemplo 235b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 236

15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-furo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-furo[3,2-f]isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

20 LC/MS: m/z = 412 (MH⁺)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

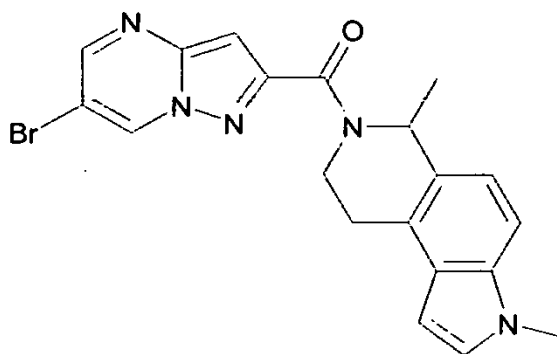
Ejemplo 236b

5 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-furo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 237

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,6-dimetil-3,6,8,9-tetrahidro-pirrolo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona



10

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 3,6-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-3H-pirrolo[3,2-f]isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 425$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

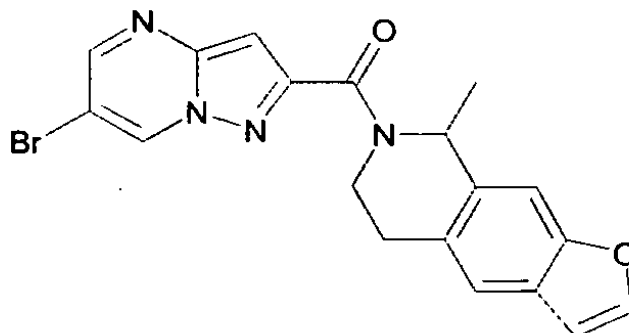
Ejemplo 237b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,6-dimetil-3,6,8,9-tetrahidro-pirrolo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 238

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-furo[3,2-g]isoquinolin-7-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 8-Metil-5,6,7,8-tetrahidro-furo[3,2-g]isoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

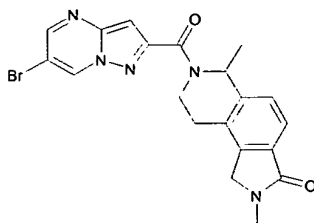
Ejemplo 238b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-furo[3,2-g]isoquinolin-7-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 239

7-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidropirrol[3,4-f]isoquinolin-3-ona



- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 2,6-Dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidropirrol[3,4-f]isoquinolin-3-ona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

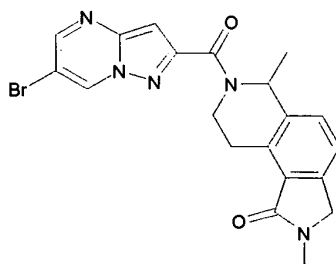
Ejemplo 239b

7-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidropirrol[3,4-f]isoquinolin-3-ona se sintetiza de una forma similar.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 240

7-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-2,3,6,7,8,9-hexahidropirrol[3,4-f] isoquinolin-1-ona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 2,6-Dimetil-2,3,6,7,8,9-hexahidropirroló[3,4-f]isoquinolin-1-ona para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 441 (MH⁺)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

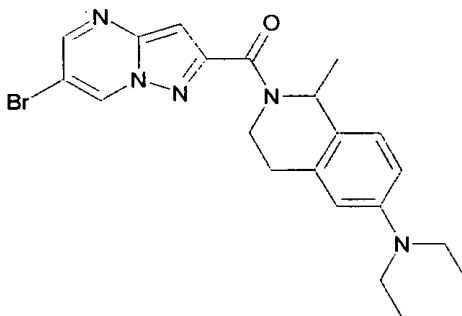
Ejemplo 240b

7-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-2,3,6,7,8,9-hexahidropirroló[3,4-f]isoquinolin-1-ona se sintetiza de una forma similar.

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 241

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con Dietil-(1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il) -amina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 443 (MH⁺)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

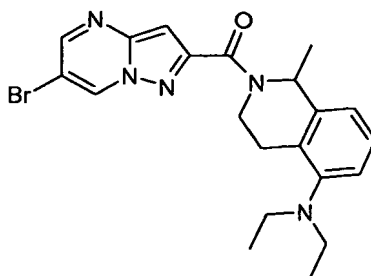
Ejemplo 241b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 242

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con Dietil-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il) -amina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 443$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

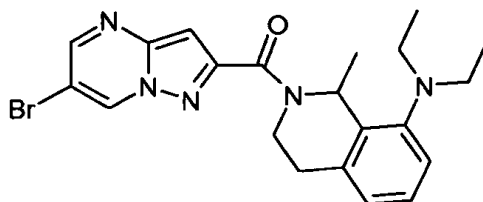
Ejemplo 242b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 243

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con Dietil-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il) -amina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 443$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

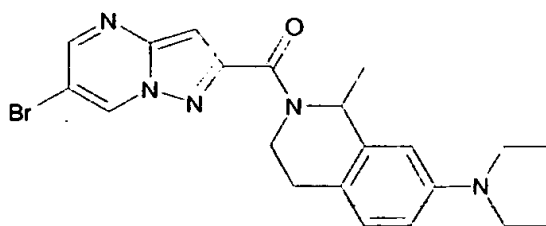
Ejemplo 243b

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 244

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con Dietil-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il) -amina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 443$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

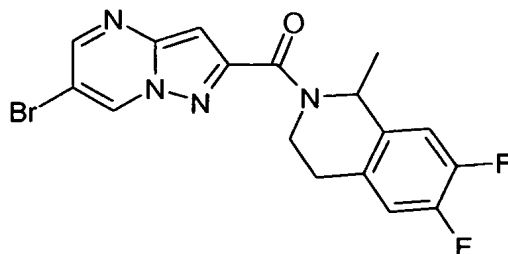
Ejemplo 244b

10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-dietilamino-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona se sintetiza de una forma similar.

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 245

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



15

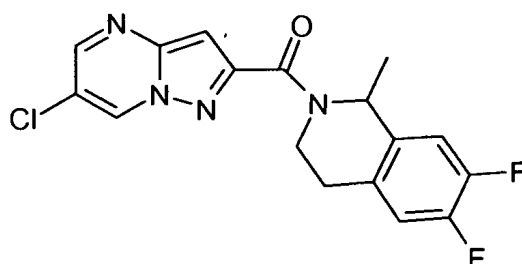
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 408$ (MH^+)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 246

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



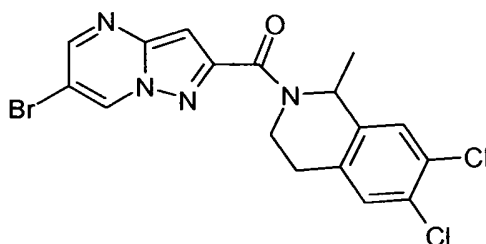
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-difluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 363$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 247

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dicloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

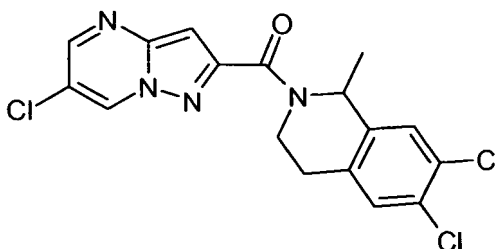
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dicloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 248

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dicloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



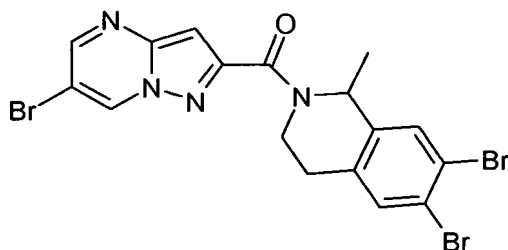
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dicloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 395$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 249

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dibromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

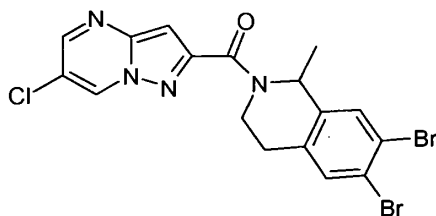
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dibromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 530 (MH⁺)

- 10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 250

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dibromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



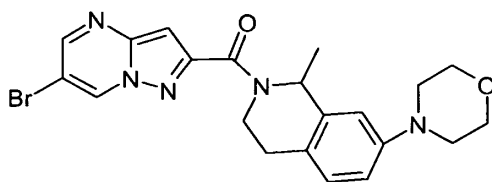
- 15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 6,7-dibromo-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 485 (MH⁺)

- 20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 251

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



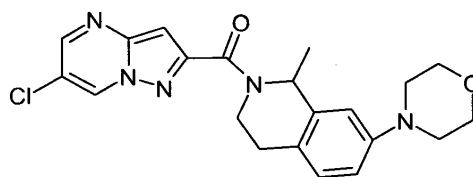
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 457$ (MH^+)

- 5 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 252

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

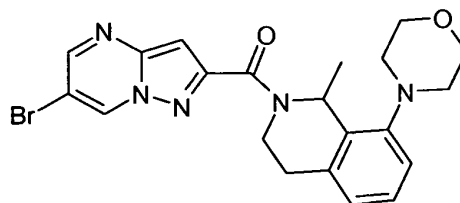
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

- 15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 253

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



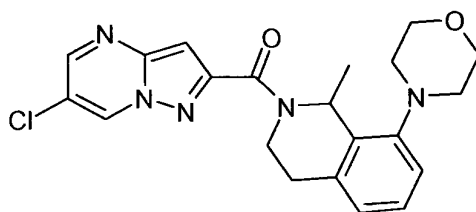
- 20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 457$ (MH^+)

- 25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 254

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



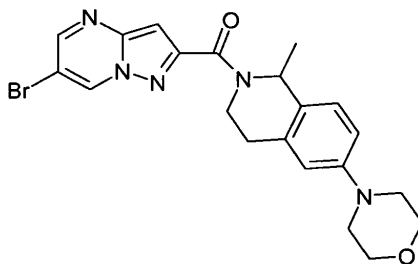
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-8-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 255

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

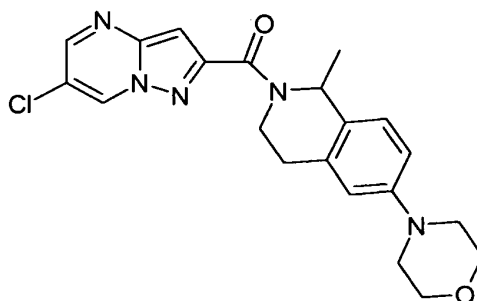
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 457$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 256

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



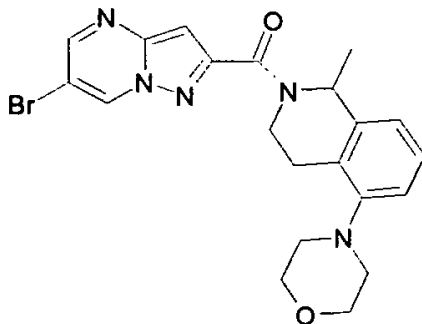
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-6-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 412$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 257

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



5

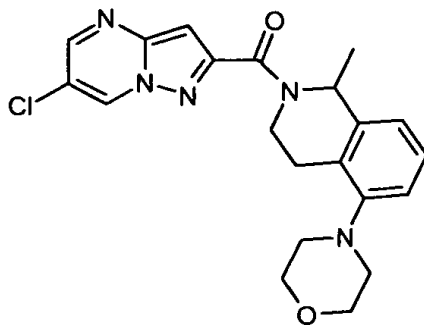
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 457 (MH⁺)

10 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 258

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



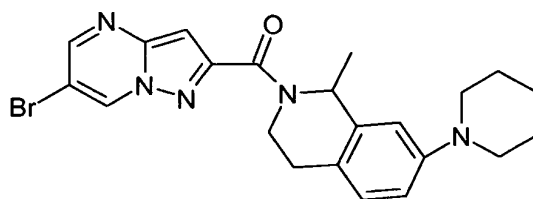
15 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-5-morfolin-4-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: m/z = 412 (MH⁺)

20 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 259

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



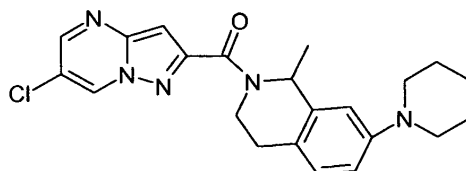
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 456$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 260

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piperidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



10

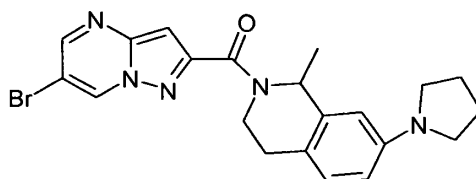
En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-piperidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 410$ (MH^+)

15 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 261

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



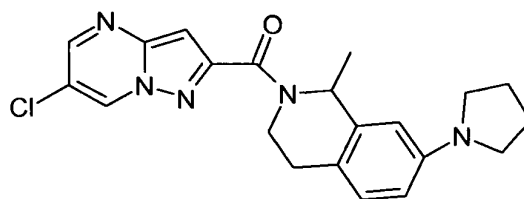
20 En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

LC/MS: $m/z = 441$ (MH^+)

25 Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

Ejemplo 262

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona



En cercana analogía con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, el ácido 6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico se hace reaccionar con 1-Metil-7-pirrolidin-1-il-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina para proporcionar el compuesto del título en rendimiento moderado.

5 LC/MS: $m/z = 396$ (MH^+)

Se separan los estereoisómeros de este compuesto. El compuesto de configuración S tiene una actividad diferente del compuesto de configuración R.

10 Las formas estereoisoméricas puras (y en particular los isómeros ópticos) de los compuestos y los intermedios de la invención pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en el arte. Los diastereómeros pueden ser separados por métodos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida utilizando fases estacionarias quirales. Los Enantiómeros (isómeros ópticamente activos) pueden separarse uno de otro por cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos ópticamente activos. Alternativamente, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales.

15 Dichas formas estereoisoméricas puras también pueden derivarse a partir de la forma estereoisoméricamente pura correspondiente de los materiales de partida apropiados, dado que la reacción ocurre de forma estereoselectiva. Las formas estereoisoméricas de la Fórmula (I) se incluyen dentro del alcance de esta invención.

20 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la Fórmula I son aquellas donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de ácidos y bases, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación y purificación de compuestos farmacéuticamente aceptables. Todas las sales sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

25 Se indica que las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas más arriba son formas salinas no tóxicas terapéuticamente activas, que los compuestos de la Fórmula I son capaces de formar. Estas últimas pueden ser obtenidas convenientemente por el tratamiento de la forma base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidroácidos hidrohálidos, tales como ácido clorhídrico, hidrobromico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanesulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario, la forma salina puede ser convertida por tratamiento con un álcali en la forma de base libre.

30

Composiciones farmacéuticas

35 Los ingredientes activos de la fórmula (I) de la invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos, o diluyentes, puede colocarse en la forma de composiciones farmacéuticas y unidades de dosificación de las mismas, y en tales formas pueden ser empleadas como sólidos, tales como tabletas recubiertas o no recubiertas o cápsulas rellenas, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todas para uso oral; en la forma de supositorios o cápsulas para administración rectal o en la forma de soluciones estériles inyectables para uso parentérico (incluyendo intravenoso o subcutáneo)

40 Tales composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales o nuevos en proporciones convencionales o especiales, con o sin compuestos o principios adicionales activos, y tales formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad adecuada efectiva del ingrediente activo conmensurada con el rango de dosificación diaria previsto para ser empleado. Las tabletas que contienen de uno (1) a cien (100) miligramos del ingrediente activo o, más ampliamente, el cero punto cinco (0.5) a quinientos (500) miligramos por tableta, son concordantemente formas de dosificación representativas adecuadas.

45

El término "vehículo" aplicado a las composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el cual se administra un compuesto activo. Tales vehículos farmacéuticos son líquidos estériles, tales como agua, soluciones salinas, soluciones de dextrosa acuosas, soluciones de glicerol acuosas, y aceites, incluyendo los de petróleo, animales, vegetales o de origen sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. A.R. Gennaro, Vigésima Edición, describe vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy".

Método de tratamiento y formulaciones farmacéuticas

Debido a su alto grado de actividad y su baja toxicidad, que presentan juntos el índice terapéutico más favorable, los principios activos de la fórmula (I) de la invención puede administrarse a un sujeto, por ejemplo, el cuerpo de un animal viviente (incluyendo un humano), que así lo requiere, para el tratamiento, alivio o mejora, paliación o eliminación de una indicación o condición que sea susceptible de lo mismo, o representativamente de una indicación o condición establecida en cualquier lugar en esta solicitud, preferiblemente de forma concurrente, simultánea o junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, especial y preferiblemente en la forma de una composición farmacéutica del mismo, bien sea por Ruta oral, rectal, o parentérica (incluyendo intravenosa y subcutánea) o en algunos casos incluso tópica, en una cantidad efectiva. Los rangos de dosificación adecuada son 1-1000 miligramos diariamente, preferiblemente 10-500 miligramos diariamente, y especialmente 50-500 miligramos diariamente, dependiendo como es usual del modo exacto en administración, la forma en la cual se administra, la indicación hacia la cual se dirige la administración, el sujeto involucrado y el peso corporal del sujeto involucrado, y la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

El término "terapéuticamente efectiva" aplicada a la dosis o cantidad se refiere a aquella cantidad de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para dar como resultado una actividad deseada por la administración al cuerpo de un animal viviente que así lo requiere.

Los agentes activos de la fórmula (I) de la presente invención pueden administrarse oralmente, tópicamente, parentéricamente o por vía mucosa (por ejemplo, bucalmente, por inhalación, o por vía rectal) en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. Usualmente es deseable utilizar la ruta oral. Los agentes activos pueden ser administrados oralmente en la forma de una cápsula, una tableta, o similares (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition). Los medicamentos administrados oralmente pueden administrarse en la forma de vehículos de liberación controlada con respecto al tiempo, incluyendo sistemas de difusión controlada, dispositivos osmóticos, matrices de disolución controlada, y matrices erosionables/degradables.

Para administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente fármaco activo de la fórmula (I) puede ser combinado con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable tales como agentes de enlazamiento (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, y otros azúcares reductores y no reductores, celulosa microcristalina, sulfato de calcio o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, o sílica, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, estearato de calcio, y similares); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio), o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), agentes colorantes y saborizantes, gelatina, endulzantes, gomas naturales y sintéticas (tales como acacia, tragacanto o alginatos), sales reguladoras, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Para administración oral en forma líquida, los componentes fármaco pueden ser combinados con vehículos inertes no tóxicos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol, glicerol, agua), agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados), preservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico), y similares. También pueden agregarse agentes estabilizantes tales como antioxidantes (BHA, BHT, galato de propilo, ascorbato de sodio, ácido cítrico) para estabilizar las formas de dosificación.

Las tabletas que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) pueden recubrirse por métodos bien conocidos en el arte. Las composiciones de la invención que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) también pueden ser introducidas en perlas, microesferas o microcápsulas, por ejemplo, fabricadas de ácido poliglicólico/ácido láctico (PGLA). Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de su uso. Las preparaciones para administración oral pueden formularse de forma adecuada para dar liberación controlada o pospuesta del compuesto activo.

Los fármacos activos de la fórmula (I) también pueden administrarse en forma de sistemas de administración por liposoma, tales como vesículos unilamelares pequeños, vesículos unilamelares y vesículos multilamelares **grandes**.

Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas, como es bien conocido.

5 Los fármacos de la invención que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuestos. Los fármacos activos también pueden ser acoplados con polímeros solubles como vehículos para fármacos objetivo. Tales Polímeros incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil metacrilamida-fenol, polihidroxi-etil-aspartamida-fenol, óxido de polietileno-polilisina sustituida con residuos palmitoilo. Adicionalmente, el fármaco activo puede ser acoplado a una clase de polímeros biodegradables útiles en el alcance de la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, 10 copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos, y copolímeros en bloque entrecruzados o anfifáticos de hidrogeles.

15 Para la administración por inhalación, los productos terapéuticos de acuerdo con la presente invención que contienen como compuesto activo un compuesto de la fórmula (I) pueden administrarse convenientemente en la forma de una presentación para aspersión por aerosol en paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proveyendo una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma que contengan una mezcla pulverizada de un compuesto y una base pulverizada adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Las formulaciones de la invención que contienen un compuesto de la fórmula (I) pueden administrarse de forma parentérica, esto es, por administración intravenosa (i.v.), intracerebroventricular (i.c.v.), subcutánea (s.c.), intraperitoneal (i.p.), intramuscular (i.m.), subdérmica (s.d.) o intradérmica (i.d.), por inyección directa, a través de, por ejemplo, inyección de bolus, o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores multidosis, con un preservativo añadido. 25 Las composiciones pueden tomar formas tales como excipientes, suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

30 Las composiciones de la presente invención que contienen un compuesto de la fórmula (I) también puede formularse para administración rectal, por ejemplo, como supositorios o enemas de retención (por ejemplo, con contenido de bases convencionales para supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos).

35 Las composiciones que contienen un compuesto de la fórmula (I) pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo de dispensación, el cual puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo y/o puede contener diferentes niveles de dosificación para facilitar la titulación de la dosificación. El paquete puede, por ejemplo, comprender láminas metálicas o plásticas, tales como un paquete de ampollas. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para su administración. Las composiciones de la invención formuladas en un vehículo farmacéuticamente compatible también pueden prepararse, colocarse en un contenedor apropiado, y etiquetarse para tratamiento de una condición indicada.

40 Tal como se divulga aquí, la dosis de los componentes en las composiciones de la presente invención se determina para asegurar que la dosis administrada de forma continua o intermitente no excederá en una cantidad determinada después de la consideración de los resultados en las pruebas con animales y en las condiciones individuales de un paciente. Una dosis específica varía de forma natural dependiendo del procedimiento de dosificación, las condiciones de un paciente o un sujeto animal tales como edad, peso corporal, sexo, sensibilidad, alimentación, período de dosificación, fármacos usados en combinación, seriedad de la enfermedad. La dosis apropiada y los 45 tiempos de dosificación bajo ciertas condiciones pueden determinarse por la prueba que se basa en los índices antes descritos, pero puede refinarse y finalmente decidirse de acuerdo con el juicio del practicante y de las circunstancias de cada paciente (edad, condición general, severidad de los síntomas, sexo, etc.) de acuerdo con técnicas clínicas estándar.

50 La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones de la invención puede determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en animales experimentales, por ejemplo, determinando el LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos terapéuticos y tóxicos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación ED₅₀/LD₅₀. Se prefieren las composiciones que exhiben grandes índices terapéuticos.

Ejemplos

Con la ayuda de solventes, agentes auxiliares y vehículos usados comúnmente, los productos de reacción pueden procesarse en tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas, soluciones para gotas, supositorios, preparaciones para inyección e infusión, y similares y pueden aplicarse terapéuticamente por las rutas oral, rectal, parentérica y adicionales. Se presentan a continuación composiciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la presente invención:

5 (a) Tabletadas adecuadas para administración oral que contienen el ingrediente activo pueden prepararse por técnicas de tableteo convencionales.

10 (b) Para supositorios puede emplearse cualquier base de supositorio usual para la incorporación en la misma por el procedimiento usual del ingrediente activo, tal como un polietilenglicol el cual es un sólido a temperatura ambiente normal pero que se funde en o cerca de la temperatura corporal.

(c) Para soluciones estériles parentéricas (incluyendo intravenosas y subcutáneas), se emplean el ingrediente activo junto con los ingredientes convencionales en las cantidades usuales, tales como por ejemplo cloruro de sodio y agua doblemente destilada q.s., de acuerdo con un procedimiento convencional, tal como filtración, llenado acético en ampollas o en botellas de goteo IV, y sometiendo a autoclave para esterilidad.

15 Ejemplos de formulación de los compuestos de la fórmula (I):

Los siguientes ejemplos se dan a manera de ilustración. Como ingrediente activo, puede utilizarse el compuesto de acuerdo con el ejemplo 1.

Ejemplo 1 formulación de tabletas

Una formulación adecuada para una tableta que contiene 10 miligramos de ingrediente activo es como sigue:

	mg
Ingrediente Activo	10
Lactosa	61
Celulosa Microcristalina	25
Talco	2
(continuación)	
	mg
Estearato de magnesio	1
Dióxido de silicio Coloidal	1

20 **Ejemplo 2 formulación para tableta recubierta**

Otra formulación adecuada para una tableta que contiene 100 mg es como sigue:

	mg
Ingrediente Activo	100
Polivinilpirrolidona, entrecruzada	10
Almidón de patata	20
Polivinilpirrolidona	19
Estearato de magnesio	1

Celulosa Microcristalina	50
Película recubierta y coloreada	
El material de recubrimiento de la película consiste de:	
Hipromelosa	10
Celulosa Microcristalina	5
Talco	5
Polietilén glicol	2
Pigmentos de coloración	5

Ejemplo 3 formulación de cápsulas

Una formulación adecuada para una cápsula que contiene 50 miligramos del ingrediente activo es como sigue:

	mg
Ingrediente Activo	50
Almidón de maíz	26
Fosfato dibásico de calcio	50
Talco	2
Dióxido de silicio coloidal	2

Esta formulación se llena en una cápsula de gelatina.

5 Ejemplo 4 solución para inyección

Una formulación adecuada para una solución inyectable es como sigue:

Ingrediente Activo	mg	10
Cloruro de Sodio	mg	q.s.
Agua por inyección	mL	ad. 1.0

Ejemplo 5 formulación oral líquida.

Una formulación adecuada para un litro de una solución oral que contiene 2 miligramos del ingrediente activo en 1 mililitro de la mezcla es como sigue:

	mg
Ingrediente Activo	2
Sacarosa	250
Glucosa	300

Sorbitol	150
Sabor de naranja	10
Colorante	q.s.
Agua purificada	ad. 1000 ml

Ejemplo 6 formulación oral líquida

Otra formulación adecuada para un litro de una mezcla líquida que contiene 20 miligramos de ingrediente activo en 1 mililitro de la mezcla es como sigue:

	g
Ingrediente Activo	20.00
Tragacanto	7.00
Glicerol	50.00
Sacarosa	400.00
Metilparabeno	0.50
Propilparabeno	0.05
Sabor de grosella negra	10.00
Color Rojo soluble	0.02
Agua purificada	ad. 1000 ml

Ejemplo 7 formulación oral líquida

- 5 Otra formulación adecuada para un litro de una mezcla líquida que contiene 2 miligramos de ingrediente activo en 1 mililitro de la mezcla es como sigue:

	g
Ingrediente Activo	2
Sacarosa	400
Tintura de cáscara de naranja amarga	20
Tintura de cáscara de naranja dulce	15
Agua purificada	ad. 1000 ml

Ejemplo 8 formulación en aerosol

180g de la solución para aerosol contiene:

	g
Ingrediente Activo	10
Ácido Oleico	5

Etanol	81
Agua purificada	9
Tetrafluoroetano	75

15mL de la solución se depositan en latas de aluminio para aerosol, tapadas con una válvula de dosificación, purgada con 3.0 bar.

Ejemplo 9 formulación para un Sistema Transdérmico

100g de la solución contienen:

	g
Ingrediente Activo	10.0
Etanol	57.5
Propilenglicol	7.5
Dimetilsulfóxido	5.0
Hidroxietilcelulosa	0.4
Agua purificada	19.6

- 5 1.8mL de la solución se colocan en una napa cubierta con una lámina de soporte adhesivo. El sistema se cierra mediante un recubrimiento protector el cual se retira antes del uso.

Ejemplo 10 formulación en Nanopartículas

10g de las nanopartículas de polibutilcianoacrilato contienen:

	g
Ingrediente Activo	1.00
(continuación)	
	g
Poloxámero	0.10
Butilcianoacrilato	8.75
Manitol	0.10
Cloruro de sodio	0.05

- 10 Las nanopartículas de polibutilcianoacrilato se preparan por polimerización en emulsión en una mezcla de agua/HCl 0.1 N/etanol como medio de polimerización. Las nanopartículas en la suspensión se liofilizan finalmente bajo vacío.

Ejemplo 11 formulación en suspensión

1.0g de la suspensión contiene lo siguiente:

	g
Ingrediente Activo	0.10

Hipromelosa	0.01
Agua purificada	Ad 1.0 g

- 5 La hipromelosa se dispersa en agua de forma homogénea con un mezclador/batidor de alta velocidad. Después de 1 hora de tiempo de hidratación de la hipromelosa, el ingrediente activo se mezcla de forma homogénea en la solución de hipromelosa. La viscosidad de la suspensión puede ajustarse variando la cantidad de hipromelosa, lo que da como resultado una suspensión muy estable con una tendencia muy lenta de sedimentación de las partículas y aglomeración de las partículas.

Ejemplo 12 Solución para inyección

1.0mL de solución contienen:

	g
Ingrediente Activo	0.05
Manitol	q.s.
DMSO	0.10
Agua para inyección	Ad 1.0 ml

- 10 El ingrediente activo se disuelve en DMSO agitando y calentado (solución 1). El manitol se disuelve en WFI (solución 2). Después de enfriar hasta temperatura ambiente la solución 1 se mezcla con la solución 2 con agitación continua. La solución se esteriliza por filtración o por autoclave.

Farmacología.

- 15 Los principios activos de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que los contienen y los métodos para hacer tratamientos con los mismos, se caracterizan por propiedades únicas y ventajosas. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la misma exhiben, en procedimientos de prueba confiables aceptados estándar, las siguientes propiedades y características valiosas.

Ensayos de enlazamiento para la caracterización de antagonistas de mGluR5 [³H]-MPEP (2-metil-6-(feniletinil)piridina) por enlazamiento a sitios moduladores de alostéricos de las transmembranas de los receptores mGluR5 en membranas corticales.

- 20 Preparación de las membranas corticales de ratas.

- 25 Ratas macho Sprague-Dawley (200-250g) se decapitan y sus cerebros son retirados rápidamente. El córtex es disecado y homogenizado en 20 volúmenes de sacarosa 0.32 M enfriada con hielo utilizando un homogeneizador de vidrio-teflón. El homogenizado es centrifugado a 1.000 x g durante 10 minutos. La pella es descartada y el sobrenadante es centrifugado a 20.000 x g durante 20 minutos. La pella resultante es resuspendida en 20 volúmenes de agua destilada y centrifugada durante 20 minutos a 8.000 x g. Luego el sobrenadante y la cubierta esponjosa son centrifugados a 48.000 x g durante 20 minutos en presencia de tris-HCl 50 mM, pH 8.0. La pella es resuspendida entonces y centrifugada de 2 a 3 veces más a 48.000 x g durante 20 minutos en la presencia de tris-HCl 50 mM, pH 8.0. Todas las etapas de centrifugación se llevan a cabo a 4°C. Después de resuspensión en 5 volúmenes de tris-HCl 50 mM, pH 8.0, la suspensión de la membrana se congela rápidamente a -80°C.

- 30 En el día del ensayo, las membranas son descongeladas y lavadas 4 veces por Resuspensión en tris-HCl 50 mM pH 8.0 y centrifugación a 48.000 x g durante 20 minutos, y finalmente se resuspenden en tris-HCl 50 mM, pH 7.4. La cantidad de proteína en la preparación final de la membrana (500-700 µg/mL) se determina de acuerdo con el método de Lowry (Lowry O.H. et al. 1951. J. Biol. Chem. 193, 256-275).

Prueba de [³H]-MPEP.

- 35 Las incubaciones se inician añadiendo [³H]-MPEP 50.2 Ci/mmol, 50 nM, Tocris, GB) a viales con 125-250 mg de proteína (volumen total 0.25 mL) y diversas concentraciones de los agentes. Alternativamente, los ensayos se llevan

- a cabo con [³H]-MPEP (2-(3-metoxifeniletinil)-6-metilpiridina clorhidrato) como radioligando. Las incubaciones se continúan a temperatura ambiente durante 60 minutos (el equilibrio se alcanza bajo las condiciones usadas). El enlazamiento no específico está definido por la adición de MPEP (10 μM) no marcado. La incubación se termina utilizando un sistema de filtro Millipore. Las muestras se enjuagan dos veces con 4 mL del regulador de ensayo enfriado con hielo sobre filtros de fibra de vidrio (Schleicher & Schuell, Alemania) bajo un vacío constante. Después de la preparación y enjuague, los filtros se colocan en un líquido de centelleo (5 ml Ultima Gold, Perkin Elmer, Alemania) y la radioactividad retenida sobre los filtros se determina con un contador de centelleo líquido convencional (Canberra Packard, Alemania).

Caracterización:

- 10 El enlazamiento específico es extremadamente alto, esto es, normalmente > 85% y esencialmente independiente del regulador (Tris o HEPES ambos 50 mM) y pH (6.8-8.9). Esta es una clara dependencia de la proteína saturable y de la concentración de proteína escogida utilizada para los ensayos subsecuentes (500-700 μg/ml está dentro de la porción lineal de esta dependencia. El MPEP frío desplaza el ligando caliente con un IC₅₀ de 11.2 ± 0.64 nM. El K_d de [³H]-MPEP de 13.6 nM se determina por el análisis de Scatchard y se utiliza de acuerdo con la relación Cheng Prussoff para calcular la afinidad de los desplazadores como valores K_d (IC₅₀ de MPEP frío es igual al K_i de 8.2 nM). B_{max} es 0.56 pm/mg de proteína.

Ensayos Funcionales de los Receptores de mGluR5

Estudios de calcio citosólico con células transfectadas de forma estable:

- 20 Células de varios hámster chino (células CHO-K1), transfectadas de forma estable para la expresión inducible de un receptor de glutamato metabotrópico humano mGluR5, se siembran en placas de 96 pozos de fondo limpio negro a una densidad 35.000 células por pozo. El medio de crecimiento estándar utilizado (medio Eagle modificado de Dulbecco, de DMEM más L-prolina) contiene el isopropil-β-D-tiogalactopiranoóxido inductor apropiado (IPTG) para alcanzar la expresión óptima del receptor. Un día después de la siembra el medio de crecimiento se intercambia por Ca-Kit reconstituido (Molecular Devices, Estados Unidos) y se incuba durante 1 hora. El Ca-Kit se reconstituye en un regulador de ensayo que contiene 20 mM de HEPES pH 7.4, piruvato glutámico transaminasa, piridoxalfosfato y piruvato de sodio en solución salina balanceada de Hank (HBBS). Los compuestos agonísticos para el receptor interrumpen los incrementos en el calcio citosólico los cuales pueden medirse como incrementos en las señales de fluorescencia mediante el uso de un lector de placas de imágenes de fluorescencia (Molecular Devices). Para analizar su potencia para modular los compuestos de prueba en respuesta al Ca, disueltos en una concentración final de DMSO de 0.5%, se añaden en línea 5 minutos antes del agonista al receptor (ácido L-quisculúico a una concentración que da aproximadamente 80% de la señal máxima).

Cultivo de Astrocitos:

- 35 Los cultivos de astrocitos primarios se preparan a partir de córtices de ratas recién nacidas tal como se describe por Booher y Sensen-brenner (1972, Neurobiology 2(3): 97-105). Rápidamente se decapitan los cachorros de rata Sprague-Dawley (de 2-4 días de edad) y los neocórtices son disecados, desintegrados con un filtro de nailon (tamaño de poro de 80 μm) y se trituran cuidadosamente. La suspensión celular es sembrada sobre matraces pre recubiertos con poli-D-lisina (Costar, Países bajos) y se cultivan en medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM, Invitrogen, Alemania) suplementado con 10% de suero de ternera fetal (FCS, Sigma, Alemania), glutamina 4 mM y 50 μg/mL de gentamicina (ambos de Biochrom, Alemania) a 30°C en una atmósfera humidificada de 5% de CO₂/95% de aire durante 7 días con intercambio del medio en el día 2 y en el día 6.

- 45 Después de 7 días in vitro (DIV), las células se agitan durante noche a 250 rpm para retirar los oligodendrocitos, y las microglías. Al día siguiente, los astrocitos son enjuagados dos veces con CMF-PBS (solución salina de fosfato libre de calcio y magnesio, Biochrom, Alemania) se tripsinizan y se subsiembran sobre placas de 96 pozos precubiertas con poli-D-lisina (Greiner, Alemania) a una densidad de 40.000 células/pozo. 24 horas después de establecer el cultivo secundario los astrocitos son enjuagados con PBS⁺⁺ (solución salina regulada de fosfato, Biochrom, Alemania) y se alimentan con un medio definido para astrocitos (ADM) consistente de DMEM que contiene un suplemento de 1 x G5 (Invitrogen, Alemania), 0.5 mg/mL de sulfato de heparán, y 1.5 mg/mL de fibronectina (ambos de Sigma, Alemania) (Miller et al., (1993) Brain Res. 618(1): 175-8). 3 días después el medio es intercambiado y las células se incuban durante otros 2-3 días, de tal manera que el tiempo de los experimentos de los astrocitos es de 14-15 DIV.

Inmunoquímica

La inmunotinción se lleva a cabo para confirmar la presencia de marcadores astrocíticos tales como la proteína glial fibrilar ácida (GFAP) así como para monitorear la expresión de los receptores ofmGluR5.

Estudios de Calcio citosólico con astrocitos:

El incremento del calcio citosólico después de la estimulación con el agonista de mGluR5 L-quisqualato se mide utilizando un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR) y el Ca-Kit (ambos de Molecular Devices). Antes de la adición del agonista o del antagonista el medio se aspira y las células son cargadas durante 2 horas a temperatura ambiente con 150 μ L de regulador de carga consistente de un colorante sensible al calcio reconstituido en cloruro de sodio (123 mM), cloruro de potasio (5.4 mM), cloruro de magnesio (0.8 mM), cloruro de calcio (1.8 mM), D-glucosa (15 mM), y HEPES (20 mM), pH 7.3. Subsecuentemente, las placas son transferidas al FLIPR para detectar el incremento de calcio con la adición de L-quisqualato (100 nM) medido como las unidades de fluorescencia relativas (RFU). Si se prueban los antagonistas, estos compuestos son preincubados durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la adición del agonista respectivo.

Para moduladores positivos, las curvas de respuesta a la concentración para el quisqualato se llevan a cabo en la presencia y ausencia de un modulador 10 μ M para determinar el grado de incremento de potenciación/potencia del antagonista. Después de ello, las curvas de respuesta a la concentración para el modulador positivo se llevan a cabo en la presencia de una concentración fija de quisqualato que muestra la ventana más grande para la potenciación (normalmente 10-30 nM).

Análisis de Datos

El incremento de la señal de fluorescencia después de la adición del agonista refleja el incremento de calcio citosólico. Las inconsistencias en la cantidad de células por pozo se normalizan utilizando la corrección de uniformidad espacial del Software FLIPR. La media de los datos temporales replicados ($n = 3-5$) se calcula y se utiliza para la representación gráfica. Para la evaluación de la farmacología, los cambios de calcio en respuesta a las diferentes concentraciones del agonista o antagonista se determinan utilizando un cálculo de máximo menos mínimo (MaxMin).

Todas las respuestas (valores RFU) se determinan como porcentaje de control (= respuesta máxima). Los EC_{50} e IC_{50} se calculan de acuerdo con la ecuación logística utilizando GraFit 5.0 (Erithacus Software, GB) o Prism 4.0 (graph Pad Software Estados Unidos). Los compuesto de la presente invención tienen una potencia (IC_{50}) dentro de un rango de aproximadamente 0.5 nM hasta aproximadamente 100 μ M.

En conclusión, de lo anterior, es evidente que la presente invención proporciona novedosas y valiosas aplicaciones y usos de los compuestos de la presente invención, compuestos que comprende los principios activos de acuerdo con la presente invención, así como novedosas composiciones farmacéuticas de los mismos y métodos de preparación de las mismas y de tratamientos con los mismos.

El alto orden de actividad del agente activo de la presente invención y las composiciones del mismo, tal como se evidencia por las pruebas reportadas, es indicativo de la utilidad basada sobre su valiosa actividad en los seres humanos así como en animales inferiores. La evaluación clínica en seres humanos no ha sido completada. Se entenderá claramente que la distribución y comercialización de cualquier compuesto o composición que caiga dentro del alcance de la presente invención para uso en seres humanos desde luego tendrá que ser predicada bajo la aprobación previa de las agencias gubernamentales que son responsables de ello y autorizada para pasar el juicio de tales indagaciones.

Los compuestos presentes de fórmula (I) representan una clase novedosa de moduladores de mGluR5. A la vista de su potencia, serán agentes terapéuticos útiles en un amplio rango de trastornos, en particular trastornos CNS, los cuales involucran una excesiva excitación inducida por glutamato.

Estos compuestos de acuerdo con lo anterior encuentran aplicación en el tratamiento de los trastornos de un cuerpo animal viviente, especialmente un humano, tal como se listó anteriormente en la descripción.

Estos compuesto también encuentran aplicación en el tratamiento de indicaciones en un cuerpo animal viviente, especialmente un humano, donde en una condición particular no necesariamente existe pero donde un parámetro fisiológico en particular puede ser mejorado a través de la administración de los compuestos presentes, incluyendo el potenciamiento cognitivo.

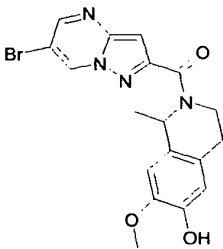
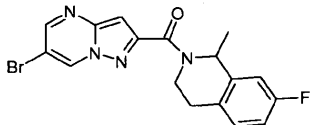
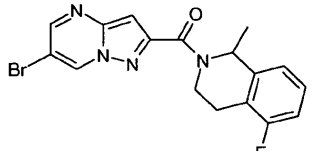
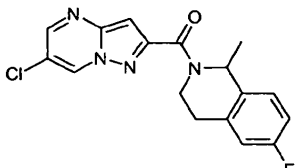
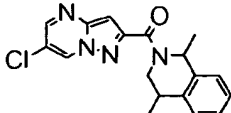
La neuroprotección así como el potenciamiento cognitivo también pueden alcanzarse combinando la aplicación de estos compuestos con antagonistas del receptor de NMDA tales como memantina y negamexano.

El método de tratamiento de un cuerpo animal con un compuesto de la invención, para la inhibición de la progresión o alivio de la enfermedad seleccionada aquí, es como se estableció previamente por una ruta farmacéutica normalmente aceptada, empleando la dosificación seleccionada la cual es efectiva en el alivio de la enfermedad en

particular que se desea aliviar. El uso de los compuestos de la presente invención y la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un animal vivo para la inhibición de la progresión o alivio de enfermedades o condiciones seleccionadas, particularmente enfermedades o condiciones susceptibles de tratamiento con un modulador de mGluR del grupo I se lleva a cabo de la forma usual que comprende la etapa de mezclar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y el método de tratar, composiciones farmacéuticas, y el uso de un compuesto de la presente invención y la manufactura de un medicamento.

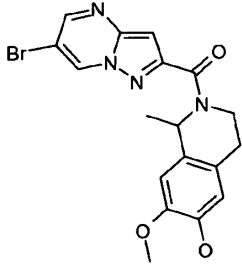
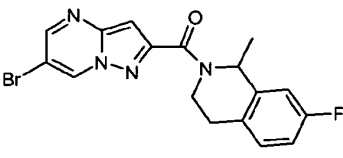
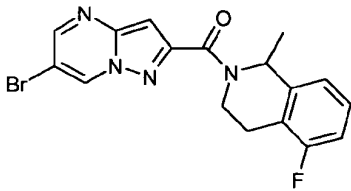
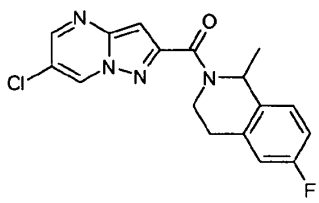
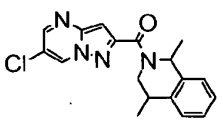
Las composiciones farmacéuticas representativas preparadas por la mezcla del ingrediente activo con un excipiente, diluyente o vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable, incluye tabletas, cápsulas, soluciones para inyección, formulaciones orales líquidas, formulaciones en aerosol, formulaciones TDS, y formulaciones en nanopartículas, para producir medicamentos para uso oral, inyectable o dérmico, también de acuerdo con lo anterior.

Tabla A1 (Estudios de calcio citosólico con células transfectadas de forma estable)

Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLIPR_h_CHO_NAM IC50 [μ M]
	2-[(6-bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolin-ol ; Ejemplo 1	0,2667
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;	0,0438
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;	0,0565
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;	0,0663
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;	0,1007

	<p>(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;</p>	<p>0,1605</p>
	<p>(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoksi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;</p>	<p>0,1593</p>
	<p>(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoksi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;</p>	<p>0,1547</p>
	<p>(5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona;</p>	<p>0,1775</p>
	<p>(3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6] naftindin-6-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona;</p>	<p>0,1674</p>

Tabla A2 (Cultivo de astrocitos)

Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLIPRI_ rpA IC50 [μM]
	2-[(6-bromopirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)carbonil]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinol	0,043
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	0,046
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	0,017
Compuesto	Nombre Químico	mGluR5_FLIPRI_ rpA IC50 [μM]
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	0,047
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il)-(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona	0,064

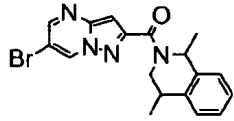
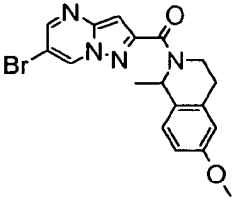
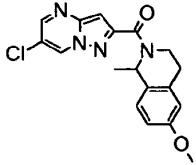
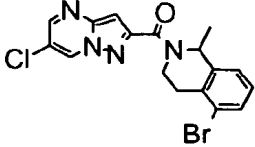
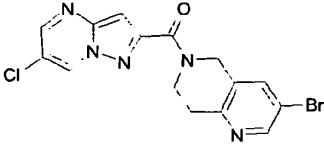
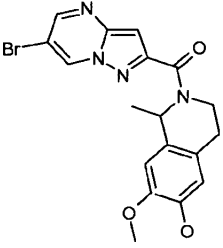
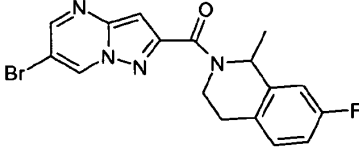
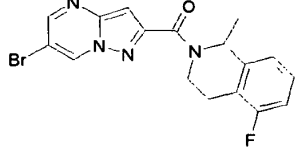
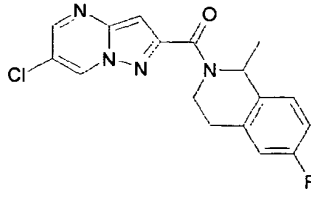
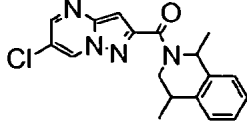
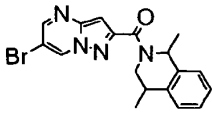
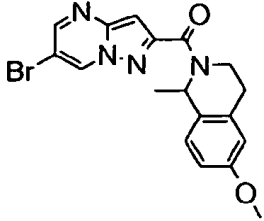
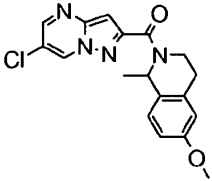
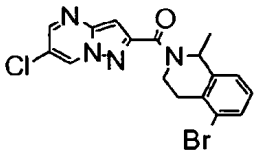
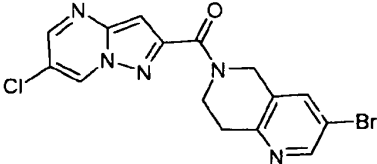
	<p>(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona</p>	<p>0,083</p>
	<p>(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona</p>	<p>0,062</p>
	<p>(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona</p>	<p>0,069</p>
	<p>(5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona</p>	<p>0,065</p>
	<p>(3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6] naftiridin-6-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona</p>	<p>0,048</p>

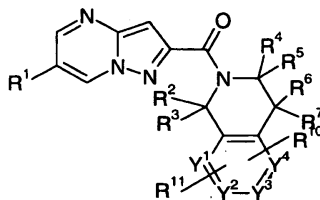
Tabla A3 (Ensayo ^3H -MPEP)

Compuesto	Nombre IUPAC	mGluR5_M MPEP_r_CTX_IC50 [μM]
	2-[(6-bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il)carbonil]-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-6-isoquinolinol	0,06
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona	0,03
	(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona	0,01
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona	0,04
	(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona	0,118

	<p>(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona</p>	<p>0,091</p>
	<p>(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -(6-metoksi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona</p>	<p>0,02</p>
	<p>(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -(6-metoksi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona</p>	<p>0,027</p>
	<p>(5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -metanona</p>	<p>0,021</p>
	<p>(3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -metanona</p>	<p>0,107</p>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolipirimidina de fórmula (I)



I

5 donde,

Y¹ representa N o C-,

Y² representa N o C-,

Y³ representa N o C-,

Y⁴ representa N o C-,

10 por lo cual al menos dos de los grupos Y^{1 a 4} denotan un átomo de carbono,

R¹ representa cloro o bromo;

R² y R³ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R² y R³ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo; R⁴ y R⁵ cada uno independientemente

15 representan hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R⁴ y R⁵ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo; R⁶ y R⁷ independientemente

representan hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R⁶ y R⁷ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo; R² o R³ junto con R⁶ and

20 R⁷ pueden formar también un radical bivalente a partir del grupo CH₂-CH₂ o CH₂-O;

R¹⁰ y R¹¹ independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₇-cicloalquilo, C₂₋₆alquenilo, C₂₋₆alquinyloxi, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterociclioxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₆alquilamino, C₃₋₇-cicloalquilamino, di-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₁₋₆alquil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquilenilamino, C₂₋₆alquinilamino, di-C₂₋₆alquilenilamino, di-C₂₆alquinilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquilenilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquinilamino, C₂₋₆alqueni-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alqueni-C₂₋₆-alquinilamino arilamino, diarilamino, aril-C₁₋₆alquilamino, aril-C₂₋₆alquilenilamino, aril-C₂₋₆alquinilamino, aril-C₃₋₇-cicloalquilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-C₁₋₆alquilamino, heteroaril-C₂₋₆alquilenilamino, heteroaril-C₂₋₆alquinilamino, heteroaril-C₃₋₇-cicloalquilamino, heteroarilarilamino, heterocicliamino, diheterocicliamino, heterocicli-C₁₋₆alquilamino, heterocicli-C₂₋₆alquilenilamino, heterocicli-C₂₋₆alquinilamino, heterocicli-C₃₋₇-cicloalquilamino, heterocicliarilamino, heterociclihetero-arilamino, acilo, aciloxi, acilamino, C₁₋₆alcoxicarbonilo, C₃₋₇-cicloalcoxicarbonilo, C₂₋₆alqueni-oxi-carbonilo, C₂₋₆alqueni-oxi-carbonilo, C₂₋₆alqueni-oxi-carbonilo, ariloxi-carbonilo, heteroariloxi-carbonilo, heterocicli-oxi-carbonilo, aminocarbonilo, C₁₋₆alquilamino-carbonilo, di-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, di-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₁₆alquil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alqueni-

aminocarbonilo, C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquenilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquinil-aminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₂₋₆-alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, aril-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, aril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, aril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, aril-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heteroaril-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicililaminocarbonilo, diheterocicililamino-carbonilo, heterocicilil-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heterocicilil-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, heterocicilil-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heterocicilil-C₃₋₇-cicloalquil-aminocarbonilo, heterocicilarilaminocarbonilo, heterocicililheteroarilamino-carbonilo, C₁₋₆alquilsulfinilo, C₃₋₇-cicloalquilsulfinilo, C₂₋₆alqueniilsulfinilo, C₂₋₆alquinilsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterocicilsulfinilo, **C₁₋₆alquilsulfonilo**, C₃₋₇-cicloalquilsulfonilo, C₂₋₆alqueniilsulfonilo, C₂₋₆alquinilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, o arilsulfonilamino;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con los dos átomos de carbono que los portan representan un heteroarilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un grupo heterocíclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo, el cual puede estar sustituido con uno de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquil y C₁₋₆alcoxi;

e isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de los mismos, asumiendo que el compuesto de Fórmula (I) no representa el compuesto (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹⁰ y R¹¹ independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquiloxi, ciclohexilo, fenilo, o un sistema de anillo del grupo: tiofenol, pirrol, furano, pirazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, tiazol, piridina, pirimidina y morfolino.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, donde 1 de R² y R³ representa metilo, etilo o trifluorometilo y los restantes de R² y R³ representan hidrógeno.

4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R² y representa metilo o etilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ representan hidrógeno y la cual tiene al menos un átomo de carbono quiral en la configuración R.

6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R² y representa metilo o etilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ representan hidrógeno y la cual tiene al menos un átomo de carbono quiral en la configuración S.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde Y¹, Y², Y³ y Y⁴ representan todos un átomo de carbono.

8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R¹ denota cloro.

9. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R¹ denota bromo.

10. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) de la reivindicaciones 1 y que tiene un de los siguientes nombres químicos:

(6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(6- hidroxilo- 7- metoxi- 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il) - metanona

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin-2-il) -(3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-hidroxi-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(6- hidroxi- 7- metoxi- 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2- il) -metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dimetoxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-[1,7]naftiridin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2- il) -metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-fluoro-1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(8- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(7- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(6- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(5- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(8- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(7- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(6- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(5- fluoro- 1- trifluorometil- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(3-etil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -((R)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -((S)-3-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- 25 (7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-fluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,4-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona
- (6-Bromopirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -(1-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-isopropil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-etil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Choro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo 1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (7-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-propil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((S)1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona;
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -((R)1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -metanona;
- (5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -5-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (5-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-metoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,6-dimetoxi-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5,8-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -metanona

- (3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-3-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil-)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-yi)-(5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirimidin-5-il- 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-pirimidin-5-il- 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-pirimidin-5-il- 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-pirimidin-3-il- 3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (3-Bromo-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,7-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1,5-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 30 (5-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona

- N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- N-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- N-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- 5 N-[2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-acetamida
- Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico dimetilamida
- Ácido 2-(6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico dimetilamida
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(8- metil- 2,3,5,8- tetrahidro-6H-1,4- dioxa- 7-aza-fenantren-7-il) -metanona
- 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-carbonitrilo
- 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-carbonitrilo
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-piridin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (5-Bromo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -(6-cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-piridin-2-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 30 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[5-(6- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- 5 (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[5-(6- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[6-(2- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- 15 (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[6-(2- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[6-(6- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[6-(6- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(6-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2-metoxi-piridin-3-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2,4-wmetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[7-(2- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- 35 (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[7-(2- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[5-(2- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona

- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[5-(2- fluoro- piridin- 3- il) - 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-2-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[1- metil- 8-(5- metil- furan- 2- il) - 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- 10 (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[1- metil- 7-(5- metil- furan- 2- il) - 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[1- metil- 6-(5- metil- furan- 2- il) - 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -[1- metil- 5-(5- metil- furan- 2- il) - 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2-il]-metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-furan-3-il-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[6-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) -1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 30 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 35 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(3-metil-1H-pirazol-4-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-8-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-7-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-6-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(2H-tetrazol-5-il) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona
- 6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-3,4-dihidro-1H-[2,6]naftiridin-2-il) -metanona
- 10 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5-metil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-nitro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-nitro-3,4-dihidro-1H-[2,7]naftiridin-2-il) -metanona
- 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pynmidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carbonitrilo
- Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-carboxílico metil éster
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-3-oxa-1,7-diaza-ciclopenta[a]naftalen-7-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(4-metil-1,4-dihidro-2H-[3,7]fenantrolin-3-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(2,6-dimetil-8,9-dihidro-6H-tiazolo [4,5-f]isoquinolin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(5- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(7- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8- metanosulfonil-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(4,7- dimetil- 1,4,7,8,9,10- hexahidro- 2H-[3,7] fenantrolin- 3-il) -metanona
- 1-[2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-5-il]-etanona
- Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxílico metil éster
- 30 Ácido 2-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxílico metil éster
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -[1-metil-5-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona

- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-(morfolin-4-carbonil) -3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6-metil-8,9-dihidro-6H-furo[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,6-dimetil-3,6,8,9-tetrahidropirrol[3,2-f]isoquinolin-7-il) -metanona
- 5 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(8-metil-5,8-dihidro-6H-furo[3,2-g]isoquinolin-7-il) -metanona
- 7-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-1,2,6,7,8,9-hexahidro-pirrol[3,4-f]isoquinolin-3-ona
- 7-(6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carbonil) -2,6-dimetil-2,3,6,7,8,9-hexahidro-pirrol[3,4-f]isoquinolin-1-ona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(6- dietilamino- 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(5- dietilamino- 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2- il) -metanona
- 10 (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(8- dietilamino- 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Bromo- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(7- dietilamino- 1- metil- 3,4- dihidro- 1H- isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-difluoro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dicloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 15 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dicloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dibromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(6,7-dibromo-1-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 20 (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-8-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-6-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- 25 (6-Cloro-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-5-morfolin-4-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(1- metil- 7- piperidin- 1- il- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6- Cloro- pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2- il) -(1- metil- 7- piperidin- 1- il- 3,4- dihidro-1H-isoquinolin- 2- il) -metanona
- (6-Bromo-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona
- (6-Cloro-pirazolo [1,5- a] pirimidin- 2-il) -(1-metil-7-pirrolidin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona.
- 30 11. Compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y el compuesto (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona y todos los isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo para uso como un medicamento.

12. Uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una de las reivindicaciones 1 a 10 o del compuesto (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona o de los isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo para la preparación de un medicamento.

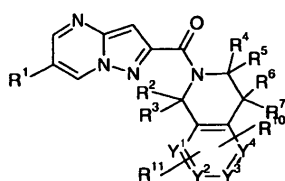
- 5 13. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 para la preparación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de una condición o enfermedad seleccionada de: Enfermedad de Alzheimer, síndrome/enfermedad de Creutzfeld-Jakob, encefalopatía espongiiforme bovina (BSE), infecciones relacionadas con priones, enfermedades que involucran disfunción mitocondrial, enfermedades que involucran β -amiloides y/o tauopatía, síndrome de Down, encefalopatía hepática, enfermedad de Huntington, enfermedades neuronales motoras, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), atrofia olivoponto-cerebelar, déficit cognitivo post-operatorio (POCD),
- 10 lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, Lupufucinosis Ceroide Neuronal, ataxias cerebelares neurodegenerativas, enfermedad de Parkinson, demencia de Parkinson, incapacidad cognitiva media, déficits cognitivos en diversas formas de incapacidad cognitiva media, déficit cognitivos en diversas formas de demencia, demencia pugilística, demencia vascular y del lóbulo frontal, incapacidad cognitiva, incapacidad de aprendizaje, lesiones oculares, enfermedades oculares, trastornos oculares, glaucoma, retinopatía, degeneración macular, lesión cabeza, cerebro o médula espinal, trauma de cabeza o cerebro o médula espinal, trauma, hipoglicemia, hipoxia, hipoxia perinatal, isquemia, isquemia resultante de paro cardíaco o ictus u operaciones de bypass o trasplantes, convulsiones, convulsiones epilépticas, epilepsia, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclonica, lesiones en el oído interno, lesiones en el oído interno en tinitus, tinitus, lesiones en el oído interno inducidas por sonido o fármacos, tinitus inducido por lesiones o fármacos, disquinesias inducidas por L-dopa,
- 15 disquinesias inducidas por L-dopa en terapia de enfermedad de Parkinson, disquinesias, disquinesias en enfermedad de Huntington, disquinesias inducidas por fármacos, disquinesias inducidas neurolépticamente, disquinesias inducidas por haloperidol, disquinesias inducidas por dopaminomimetismo, corea, corea de Huntington, atetosis, distonía, estereotipia, balismo, disquinesias tardías, trastornos de tic, tortícolis espasmódica, blefaroespasmos, distonía focal y generalizada, nistagmos, ataxias cerebelares hereditarias, degeneración corticobasal, tremor, tremor esencial, abuso, adicción, adicción a la nicotina, abuso de la nicotina, adicción al alcohol, abuso del alcohol, adicción a los opiáceos, abuso de los opiáceos, adicción a la cocaína, abuso de la cocaína, adicción a la anfetamina, abuso de la anfetamina, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de ansiedad y pánico, trastornos de ansiedad social (SAD), trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), síndrome de déficit de atención (ADS), síndrome de piernas intranquilas (RLS), hiperactividad en niños, autismo,
- 20 demencia, demencia en enfermedad de Alzheimer, demencia en síndrome de Korsakoff, síndrome de Korsakoff, demencia vascular, demencia relacionada con infecciones por VIH, encefalopatía de VIH-1, encefalopatía de SIDA, demencia compleja por SIDA, demencia relacionada con SIDA, trastornos depresivos principales, depresión principal, depresión, depresión resultante de infección con el virus Borna, depresión principal resultante de infección con el virus Borna, trastorno maniaco-depresivo bipolar, tolerancia a fármacos, tolerancia a fármacos frente a opiáceos, trastornos de movimiento, síndrome de X frágil, síndrome de intestinos irritables (IBS), migraña, esclerosis múltiple (MS), espasmos musculares, dolor, dolor crónico, dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor diabético neuropático (DNP), dolor Relacionado con artritis reumática, alodinia, hiperalgesia, dolor nociceptivo, dolor por cáncer, trastorno de tensión postraumático (PTSD), esquizofrenia, síntomas positivos o cognitivos o negativos de esquizofrenia, espasticidad, síndrome de Tourette, incontinencia urinaria, vómito, condiciones pruríticas, pruritis,
- 25 trastornos del sueño, trastornos de micción, trastornos neuromusculares en el tracto urinario inferior, enfermedad de reflujo gastrofageal (GRD), disfunción gastrointestinal, enfermedad del esfínter esofágico inferior (LES), trastornos gastrointestinales funcionales, dispepsia, regurgitación, infección del tracto respiratorio, bulimia nerviosa, laringitis crónica, asma, asma relacionado con el reflujo, enfermedad pulmonar, trastornos de la alimentación, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, abuso de la obesidad, adicción a la comida, trastornos por consumo excesivo de alimentos, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por pánico, trastorno por tensión postraumático, fobia social, trastornos fóbicos, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastornos por decepción, trastornos esquizoafectivos, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico inducido por sustancias, o delirio; inhibición de crecimiento, migración, invasión, adhesión y toxicidad de células tumorales en los tejidos periféricos, sistema nervioso periférico y CNS; carcinoma de células escamosas orales (SCC), cáncer de pulmón, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de seno, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de colon, carcinoma colorrectal, rabdomiosarcoma, tumor cerebral, tumor de tejido nervioso, glioma, glioma maligno, astroglioma, neuroglioma, neuroblastoma, glioblastoma, meduloblastoma, cáncer de células de piel, melanoma, melanoma maligno, neoplasma epitelial, linfoma, mieloma, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia, timoma y otros tumores.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 14. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o un isómero óptico, sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una condición o enfermedad de las siguientes: dolor crónico, dolor neuropático, dolor neuropático diabético (DNP), dolor por cáncer, dolor Relacionado con artritis reumatoide, dolor inflamatorio, disquinesias inducidas por L-dopa, disquinesias inducidas por dopaminomiméticos, disquinesias inducidas por L-dopa en terapia para enfermedad de Parkinson, disquinesias inducidas por dopaminomiméticos en terapia para enfermedad de Parkinson, disquinesias tardías, enfermedad de Parkinson, trastornos de ansiedad, trastornos por pánico, trastornos por ansiedad y pánico, trastornos por ansiedad social (SAD), trastornos por ansiedad generalizados, trastornos por ansiedad inducidos por sustancias, trastornos por alimentación, obesidad, trastornos por alimentación exagerada, corea de Huntington,
- 60

epilepsia, enfermedad de Alzheimer, síntomas positivos y negativos de esquizofrenia, incapacidad cognitiva, trastornos gastrointestinales funcionales, enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD), migraña, síndrome de intestinos irritables (IBS), o para potenciamiento cognitivo y/o neuroprotección.

5 15. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o el compuesto (6-bromo-pirazolo [1,5-a] pirimidin- 2-il) -(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il) -metanona o los isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables del mismo junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende al menos dos ingredientes activos diferentes, que contienen al menos un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o un isómero óptico, sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo, y que contiene al menos un antagonista de NMDA, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

17. Un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula (I)



I

donde,

15 Y¹ representa N o C-,

Y² representa N o C-,

Y³ representa N o C-,

Y⁴ representa N o C-,

por lo cual al menos dos de los grupos Y¹ a Y⁴ denotan un átomo de carbono,

20 R¹ representa cloro o bromo;

R² y R³ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R² y R³ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo; R⁴ y R⁵ cada uno independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

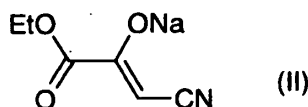
25 R⁴ y R⁵ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo; R⁶ y R⁷ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₇cicloalquil o trifluorometilo; o

R⁶ y R⁷ los dos juntos con el átomo de carbono del anillo representan un grupo carbonilo; R² o R³ junto con R⁶ y R⁷ pueden formar también un radical bivalente a partir del grupo CH₂-CH₂ o CH₂-O;

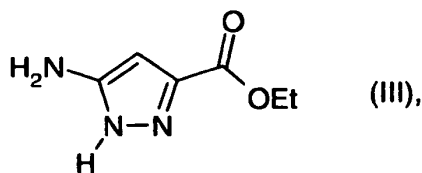
30 R¹⁰ y R¹¹ independientemente representa hidrógeno, halógeno amino, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, arilo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₂₋₆alquenoilo, C₂₋₆alquinoilo, C₁₋₆alcoxi, C₃₋₇-cicloalquiloxi, C₂₋₆alquenoiloxi, C₂₋₆alquinyloxi, heteroarilo, heterociclilo, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, C₁₋₆alquilamino, di-C₁₋₆alquilamino, C₃₋₇-cicloalquilamino, di-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₁₋₆alquil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquenoilamino, C₂₋₆alquinoilamino, di-C₂₋₆alquenoilamino, di-C₂₋₆alquinoilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquenoilamino, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquinoilamino, C₂₋₆alquenoil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquinoil-C₃₋₇-cicloalquilamino, C₂₋₆alquenoil-C₂₋₆-alquinoilamino arilamino, diarilamino, aril-C₁₋₆alquilamino, aril-C₂₋₆alquenoilamino, aril-C₂₋₆alquinoilamino, aril-C₃₋₇-cicloalquilamino, heteroarilamino, diheteroarilamino, heteroaril-C₁₋₆alquilamino, heteroaril-C₂₋₆alquenoilamino, heteroaril-C₂₋₆alquinoilamino, heteroaril-C₃₋₇-cicloalquilamino, heteroarilarilamino, heterociclilamino, diheterociclilamino, heterociclil-C₁₋₆alquilamino, heterociclil-C₂₋₆alquenoilamino, heterociclil-C₂₋₆alquinoilamino, heterociclil-C₃₋₇-cicloalquilamino,

5 heterociclilarilamino, heterociclihetero-arilamino, acilo, aciloxi, acilamino, C16alcoxicarbonilo, C₃₋₇-cicloalcoxi-carbonilo, C₂₋₆alqueniloxicarbonilo, C₂₋₆alquiniloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heterociclioxicarbonilo, aminocarbonilo, C₁₋₆alquilamino-carbonilo, di-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, di-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C16alquil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-aminocarbonilo, C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, di-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquenilaminocarbonilo, C₁₋₆alquil-C₂₋₆-alquinil-aminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquinil-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, C₂₋₆alquenil-C₂₋₆-alquinilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, diarilaminocarbonilo, **aril-C₁₋₆alquilaminocarbonilo**, aril- C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, aril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, aril-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo heteroarilaminocarbonilo, diheteroarilaminocarbonilo, heteroaril-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquenilaminocarbonilo, heteroaril-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heteroaril-C₃₋₇-cicloalquilaminocarbonilo, heteroarilarilaminocarbonilo, heterocicliaminocarbonilo, diheterocicliamino-carbonilo, heterocicli-C₁₋₆alquilaminocarbonilo, heterocicli-C₂₋₆alquenilamino-carbonilo, heterocicli-C₂₋₆alquinilaminocarbonilo, heterocicli-C₃₋₇-cicloalquil-aminocarbonilo, heterocicliarilaminocarbonilo, heterocicliheteroarilamino-carbonilo, C₁₋₆alquilsulfinilo, C₃₋₇-cicloalquilsulfinilo, C₂₋₆alquinsulfinilo, arilsulfinilo, heteroarilsulfinilo, heterociclisulfinilo, **C₁₋₆alquilsulfonilo**, C₃₋₇-cicloalquilsulfonilo, C₂₋₆alquensulfonilo, C₂₋₆alquinsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, C₁₋₆alquilsulfonilamino, o arilsulfonilamino ;

o R¹⁰ y R¹¹ junto con los dos átomos de carbono que los portan representan un heteroarilo que tiene 5 o 6 miembros de anillo o un grupo heterociclico que tiene 5 o 6 miembros de anillo, el cual puede estar sustituido con uno de los siguientes grupos: halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C₁₋₆alquil y C₁₋₆alcoxi, en particular por; y isómeros ópticos, sales, hidratos, solvatos y polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables, donde un compuesto de fórmula (II)

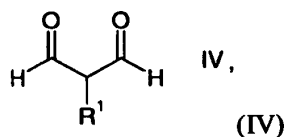


se suspende en una mezcla de etanol y agua y se trata con ácido clorhídrico, seguido por reacción con H₂NNHCOOCH₃ para producir un compuesto de Fórmula (III)

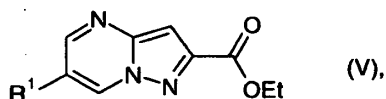


25

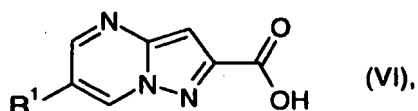
el cual se hace reaccionar con un compuesto de Fórmula (IV)



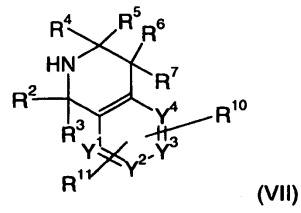
para producir un compuesto de fórmula (V)



30 que se hidroliza bajo condiciones ácidas para producir un compuesto de fórmula (VI)



el cual se trata con una amina de fórmula (VII)



En la presencia de un agente de condensación, para producir un compuesto de fórmula (I), el cual es convertido, si se desea, en una sal, hidrato, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable.

5