

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 240**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**A61K 31/4745** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010 E 10723723 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2421864**

54 Título: **Derivados de 1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleínas, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:

**24.04.2009 FR 0901995**

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

**29.10.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)  
54, rue La Boétie  
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DELETTRE, GEORGES;  
DEPRETS, STÉPHANIE;  
HALLEY, FRANK;  
SCHIO, LAURENT y  
THOMPSON, FABIENNE**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 515 240 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleínas, su preparación y su aplicación en terapéutica

La presente invención se refiere a derivados de <sup>1</sup>H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleínas y a su aplicación en terapéutica, principalmente como agentes anticancerosos. La invención también se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de la invención así como a determinados intermedios de reacción de dicho procedimiento.

El documento WO 2007/060198 describe pirazolo[3,4-f]isoquinoleínas y el documento US 2007/032515 describe pirazolo[3,4-c]isoquinoleínas.

Los documentos GB 2 185 255 y US 2004/097541 divulgan pirazolo[4,3-c]isoquinoleínas que difieren de los compuestos de la invención en la naturaleza del sustituyente en posición 3 del anillo pirazólico.

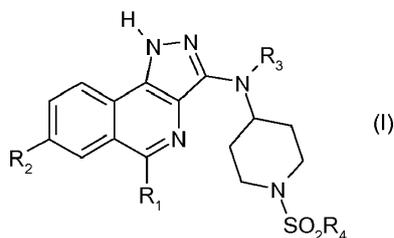
[Descripción de la invención]

Definiciones utilizadas

En el marco de la presente invención se entiende por:

- átomo de halógeno (Hal): un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- grupo alquilo: un grupo hidrocarbonado alifático saturado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono (ventajosamente, de 1 a 4 átomos de carbono) lineal o ramificado, obtenido quitando un átomo de hidrógeno de un alcano. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo o terc-butilo;
- grupo alcoxi: un grupo -O-alquilo, en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo que comprende uno o varios átomo(s) de flúor en lugar de uno o varios átomo(s) de hidrógeno;
- grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico que comprende entre 3 y 7 átomos de carbono, todos implicados en la estructura cíclica. A título de ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;
- grupo protector: un grupo destinado a proteger una función química de reacciones químicas no deseadas introducido durante una etapa de protección y que se libera durante una etapa posterior. Se encontrarán ejemplos de grupos protectores en T.W. Greene et al. « Protective Groups in Organic Synthesis », 3ª edición, 1999, Wiley-Interscience o en J.F.W. McOmie « Protective Groups in Organic Chemistry », Plenum Press, 1973. Como ejemplos de grupos protectores, se pueden citar carbamato de terc-butilo (BOC) o el grupo [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

Según un 1er aspecto, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (I):

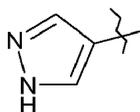


R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomo(s) de halógeno. Se trata más particularmente del grupo 2,6-difluoro-fenilo.

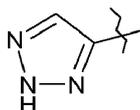
R<sub>2</sub> representa:

- un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano;
- un grupo -C(=O)Y en el que Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NH<sub>2</sub> o -ORa;
- un grupo -C(=S)NH<sub>2</sub>;
- un grupo -C(=NH)NH-OH;
- un grupo -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>F;

- un grupo  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$ ;
- un grupo  $-\text{CH}=\text{CH}_2$  o  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ra}$ ;
- un grupo



5 (4-pirazolilo) o



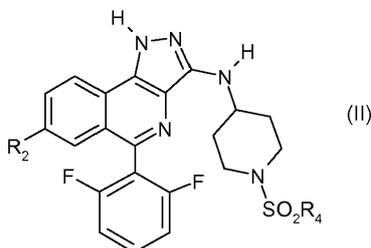
(3-triazolilo);

10 representando  $R_a$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_4$ ). Más particularmente,  $R_a$  representa un átomo de hidrógeno.  $R_2$  puede elegirse más particularmente entre los grupos  $R_2$  ejemplificados en la Tabla I.

$R_3$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_4$ ). Más particularmente,  $R_3$  representa un átomo de hidrógeno.

$R_4$  representa un grupo  $-\text{NH}_2$ , alquilo( $C_1-C_4$ ), fluoroalquilo( $C_1-C_4$ ), o cicloalquilo( $C_3-C_7$ ).  $R_4$  puede elegirse más particularmente entre los grupos  $R_4$  ejemplificados en la Tabla I.

15 Entre los compuestos de fórmula (I), se distingue el subgrupo de compuestos de fórmula (II):



en la que  $R_2$  y  $R_4$  son tales como se han definido anteriormente.

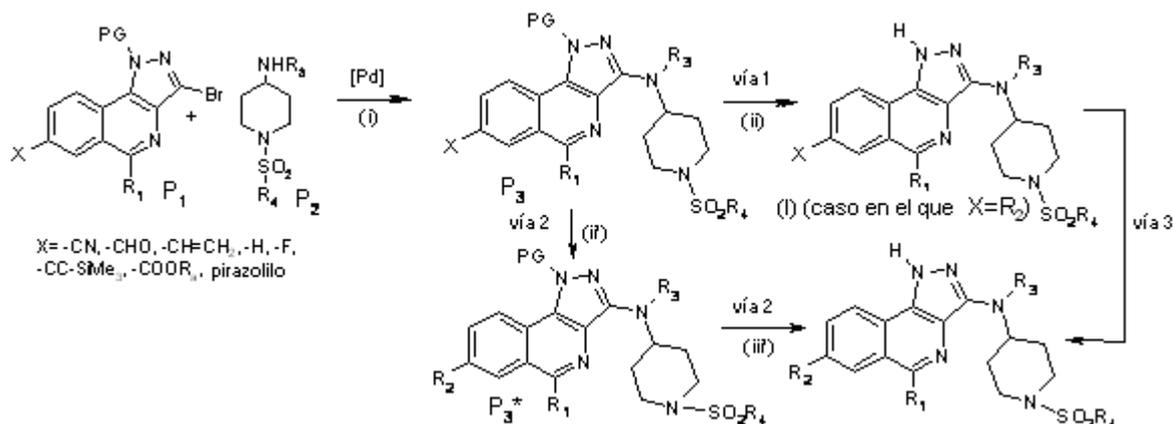
Entre los compuestos de la invención, se pueden citar más particularmente los compuestos de la Tabla I.

20 Los compuestos de la invención pueden existir en estado de bases o de sales de adición a ácidos. Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos forman parte igualmente de la invención. Los compuestos también pueden contener opcionalmente uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas forman parte de la invención.

25 Según un 2º aspecto, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de los compuestos de la invención así como determinados de los intermedios de reacción implicados en dicho procedimiento.

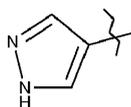
preparación de los compuestos de fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (I) se preparan en varias etapas a partir de P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> según el Esquema 1:



Esquema 1

- 5 Se realiza en la etapa (i) un acoplamiento de tipo Büchwald-Hartwig entre P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> que da lugar a P<sub>3</sub>. PG designa un grupo protector de la función NH del ciclo pirazol y X representa uno de los grupos siguientes: -CN, -CHO, -CH=CH<sub>2</sub>, -H, -F, -C≡C-SiMe<sub>3</sub>, -COOR<sub>a</sub> o .



- 10 Este tipo de acoplamiento se realiza en presencia de un complejo de paladio (en el estado de oxidación (0) o (II) preparado opcionalmente in situ). Se puede utilizar por ejemplo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub>(dppf), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o una mezcla de Pd(OAc)<sub>2</sub> y de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno. Los complejos más frecuentemente utilizados son los complejos de paladio(0). El acoplamiento se favorece en presencia de una base, que puede ser por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub>, NaOH, KF, CsF, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>... El acoplamiento puede realizarse en un disolvente polar tal como por ejemplo 1,4-dioxano. Se encontrarán ejemplos de sistemas catalíticos a base de paladio en: Guram, A.; Rennels, R.; Buchwald, S. ACIEE 1995, 34, 1348; Louie, J.; Hartwig, J. Tet. Lett. 1995, 3609; Wolfe, J.; Wagaw, S.; Buchwald, S. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7215; Driver, M.; Hartwig, J. J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7217; Hamann, B.; Hartwig, J. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 7369; Kawatsura, M.; Hartwig, J. J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1473.

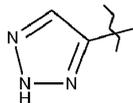
- 20 En el caso en el que el sustituyente X representa uno de los sustituyentes R<sub>2</sub> definido anteriormente, el compuesto de fórmula (I) se obtiene después de desprotección del grupo protector PG en la etapa (ii) de la vía 1. Las condiciones de la desprotección dependen de la naturaleza de PG y son conocidas por el experto en la técnica (véase por ejemplo, T.W.Greene et al. « Protective Groups in Organic Synthesis », 3a edición, 1999). Por ejemplo, en el caso de SEM (β-(trimetilsilil)etoxi]metilo), la desprotección se realiza en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético (TFA) o ácido clorhídrico.

- 25 En el caso en el que el sustituyente X no represente uno de los sustituyentes R<sub>2</sub>, se utiliza una o varias reacciones químicas conocidas por el experto en la técnica para transformar el sustituyente X en sustituyente R<sub>2</sub>. Según la vía 2, P<sub>3</sub> se transforma en P<sub>3</sub>\* en la etapa (ii'), y el compuesto de fórmula (I) se obtiene después de desprotección de PG en la etapa (iii'). Según la vía alternativa 3, la transformación se efectúa directamente sobre un compuesto de fórmula (I).

Se encontrarán ejemplos de transformaciones X → R<sub>2</sub> a continuación:

- 30 • X = -CN ⇒ R<sub>2</sub> = -C(=O)NH<sub>2</sub> (et. 2-ej. 4 y ej. 14) o -C(=O)OH: hidrólisis de la función nitrilo, por ejemplo mediante hidróxido de sodio;
- X = -CN ⇒ R<sub>2</sub> = -C(=S)NH<sub>2</sub> (ej. 9): esta reacción puede efectuarse mediante sulfuro de amonio en metanol bajo microondas (véase Synlett 2004, 14, 2615-2617);
- 35 • X = -CN ⇒ R<sub>2</sub> = -C(=O)H: esta reducción puede efectuarse en presencia de hidruro de diisobutilaluminio (et.1-ej. 23);
- X = -C(=O)H ⇒ R<sub>2</sub> = -CH=N-OH: transformación de la función aldehído en función oxima en presencia de NH<sub>2</sub>OH (ej. 20);

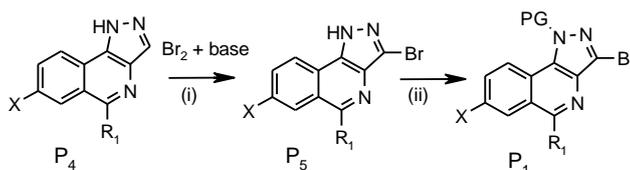
- $X = -C(=O)H \Rightarrow R_2 = -CH_2OH$  (ej.3): reducción de la función aldehído mediante un agente reductor de la función aldehído, por ejemplo mediante  $NaBH_4$ ;
  - $X = -C\equiv C-SiMe_3$   $R_2 = -C\equiv CH$  (et.4-ej.7): reacción que puede tener lugar en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio;
- 5
- $X = -C(=O)H \Rightarrow -CH_2OH \Rightarrow R_2 = -CH_2F$  (et.1-ej.17): la fluoración se realiza con ayuda de trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST) (cf. A.H. Fauq, "N,N-Diethylaminosulfur Trifluoride" en Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Ed: L. Paquette 2004, J. Wiley & Sons, Nueva York.)
  - $X = -C\equiv C-SiMe_3 \Rightarrow -C\equiv CH \Rightarrow R_2 =$



- 10 reacción de cicloadición de Huisgen entre la función alquino y el nitruro de trimetilsililo  $N_3SiMe_3$  que permite preparar el ciclo 1,2,3-triazol.

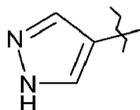
preparación de los compuestos  $P_1$

- 15 Los compuestos  $P_1$  para los que  $X$  representa  $-H$ ,  $-Hal$ ,  $-COOH$  o  $-CN$  se obtienen según el Esquema 2 por bromación en medio básico de  $P_4$  seguido de una protección con el grupo protector  $PG$ . La bromación se efectúa por ejemplo mediante bromo en presencia de  $KOH$  en un disolvente polar tal como  $DMF$ . El grupo  $SEM$  introducido por  $SEM-Cl$  en presencia de una base tal como por ejemplo diisopropiletilamina ( $DIPEA$ ) o el grupo  $SO_2NMe_2$  (véase el ej. 1) introducido por  $Cl-SO_2NMe_2$  son ejemplos de grupos protectores utilizables.

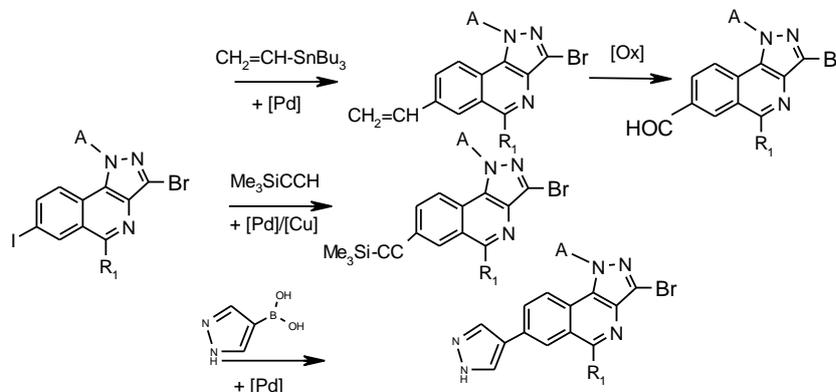


Esquema 2

- 20 Los compuestos  $P_1$  para los que  $X$  representa  $-CHO$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv SiMe_3$ ,



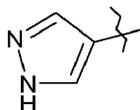
se obtienen en una o varias etapas a partir del compuesto  $P_5$  o  $P_1$  anterior para el que  $X$  representa  $-H$  y  $A$  representa un átomo de hidrógeno ( $P_5$ ) o  $PG$  ( $P_1$ ) (Esquema 3):



Esquema 3

Las reacciones detalladas en el Esquema 3 son:

- para X= -CH=CH<sub>2</sub>: reacción de Stille utilizando -CH=CH-SnBu<sub>3</sub> y un complejo de paladio(0);
- para X= -CHO: reacción de oxidación utilizando por ejemplo tetróxido de osmio;
- para X= -C≡C-SiMe<sub>3</sub>: reacción de Sonogashira en presencia de HC≡C-SiMe<sub>3</sub> y de un complejo de paladio (0) o (II) y de una sal de cobre (para más detalles de esta reacción, véase Chem.Rev. 2007, 107(3), 874-922; véase también et.2-ej.7);
- para X=

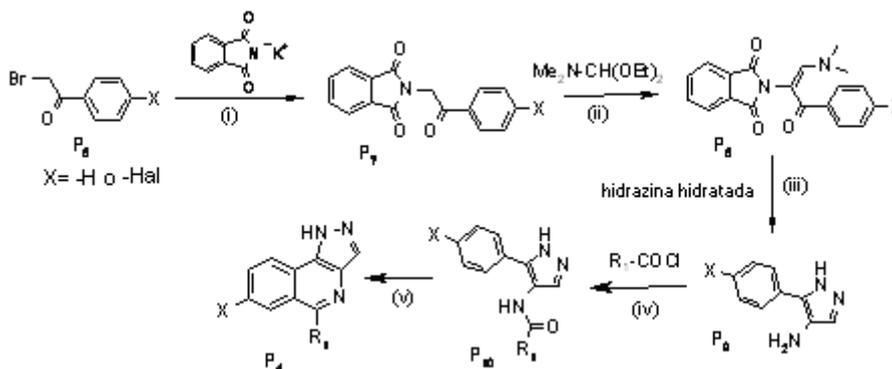


- 10 acoplamiento de Suzuki con ácido 4-pirazol borónico en presencia de un complejo de paladio (0) o (II) y de una base (es posible utilizar el éster pinacólico correspondiente);

Los compuestos P<sub>1</sub> para los que X representa -COOalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) se obtienen en cuanto a ellos por esterificación de los compuestos P<sub>1</sub> correspondientes para los que X=-COOH.

Preparación de los compuestos P<sub>4</sub>

- 15 Los compuestos P<sub>4</sub> para los que X representa -H o -Hal se obtienen a partir de P<sub>6</sub> (Esquema 4) que es bien un producto comercial (por ejemplo, X=I, CAS N°31827-94-8) o bien se prepara por bromación en medio ácido de la acetofenona correspondiente (véase et.1-ej.1):



Esquema 4

- 20 etapa (i): reacción entre P<sub>6</sub> y ftalimida de potasio que da lugar a P<sub>7</sub>. La reacción puede realizarse en un disolvente polar tal como DMF (véase et.2 – ej.1 o et.1 – ej.6);

etapa (ii): reacción de P<sub>7</sub> con N,N-dimetilformamida-dietilacetil que da lugar a P<sub>8</sub>. La reacción puede realizarse directamente en N,N-dimetilformamida-dietilacetil llevado a reflujo (véase et.1-ej.3);

etapa (iii): reacción de P<sub>8</sub> con hidrato de hidrazina que da lugar a P<sub>9</sub>. La reacción puede realizarse en un disolvente polar tal como etanol (véase et.4 – ej.1 o et.3 – ej.6);

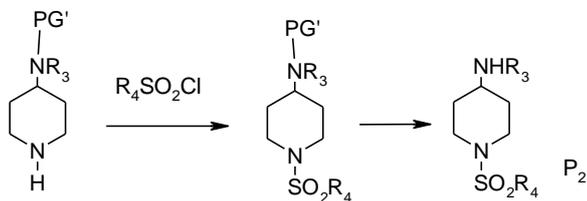
- 25 etapa (iv): reacción de acilación de P<sub>9</sub> con cloruro de ácido R<sub>1</sub>COCl que da lugar a P<sub>10</sub>. La reacción puede realizarse en un disolvente clorado tal como DCM en presencia de un catalizador nucleófilo tal como una piridina;

etapa (v): reacción de ciclación de Bischler-Napieralski de P<sub>10</sub> que da lugar a P<sub>4</sub>. La reacción puede realizarse en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y de dicloruro del ácido fenilfosfina a una temperatura >100°C (véase et.6-ej.1 o et.5-ej.6). También es posible utilizar POCl<sub>3</sub>.

- 30 Los compuestos P<sub>4</sub> para los que X representa -CN se obtienen por cianación de los compuestos P<sub>4</sub> correspondientes protegidos para los que X representa -I. Se utiliza por ejemplo Zn(CN)<sub>2</sub> y un complejo de paladio(0) (reacción de Rosenmund-Braun: véase Chem.Rev.1951, 49, 392).

Preparación de P<sub>2</sub>

P<sub>2</sub> puede prepararse según el Esquema 5 (véase igualmente WO 2003082871 et.1-4 – ej.4 p.34-36) a partir de la amino piperidina protegida en la función amino:

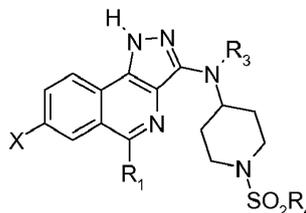


5

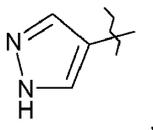
**Esquema 5**

PG' representa un grupo protector de la función amino. Se trata ventajosamente de BOC (terc-butoxicarbonilo).

La invención también se refiere por lo tanto a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:



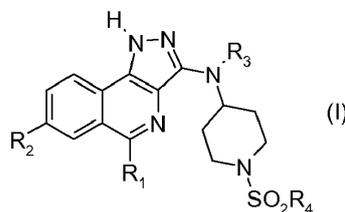
10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido anteriormente y X representa un átomo de hidrógeno o de flúor, un grupo ciano, -C(=O)H, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡C-SiMe<sub>3</sub>, -COOR<sub>a</sub>, representando R<sub>a</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o el grupo ,



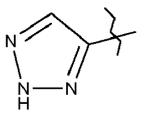
que consiste en:

- 15 (i) acoplar los compuestos P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> definidos en el Esquema 1 en presencia de un complejo de paladio y opcionalmente de una base,
- (ii) desproteger el producto obtenido en la etapa (i) anterior.

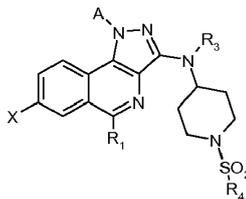
La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:



20 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido anteriormente y R<sub>2</sub> representa uno de los grupos siguientes: -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)H, -CH=N-OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>F, -C≡CH o ,

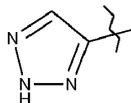


a partir del compuesto de fórmula:



en la que X representa un grupo -CN, -CHO, -CH<sub>2</sub>OH, -C≡CH, -C≡C-SiMe<sub>3</sub> y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG, que consiste en:

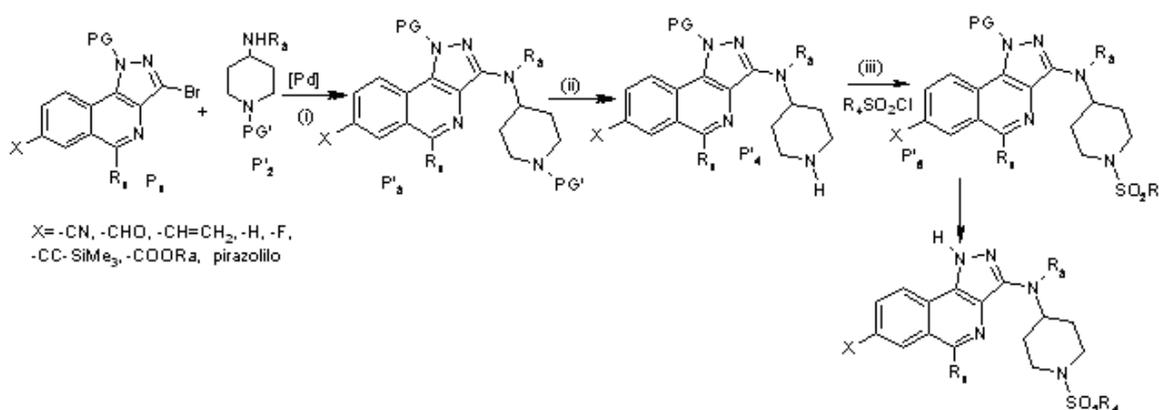
- 5 (I)
- hidrolizar el grupo X= -CN en grupo R<sub>2</sub>= -C(=O)NH<sub>2</sub> o -C(=O)OH;
  - transformar el grupo X= -CN en grupo R<sub>2</sub>= -C(=S)NH<sub>2</sub> en presencia de sulfuro de amonio bajo microondas;
  - reducir el grupo X= -CN en grupo R<sub>2</sub>= -C(=O)H;
  - transformar el grupo X= -C(=O)H en grupo R<sub>2</sub>= -CH=N-OH en presencia de NH<sub>2</sub>OH;
- 10
- reducir el grupo X= -C(=O)H en grupo R<sub>2</sub>= -CH<sub>2</sub>OH;
  - transformar el grupo X= -C≡C-SiMe<sub>3</sub> en grupo R<sub>2</sub>= -C≡CH;
  - fluorar el grupo X= -CH<sub>2</sub>OH en grupo R<sub>2</sub>= -CH<sub>2</sub>F;
  - transformar el grupo X= -C≡CH en grupo R<sub>2</sub>=



- 15 ○ por cicloadición en presencia de azoturo de trimetilsililo N<sub>3</sub>SiMe<sub>3</sub>.

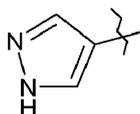
(ii) llegado el caso desproteger el producto obtenido en la etapa (i) anterior.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse a partir de P<sub>1</sub> y P'2 según el Esquema 6:



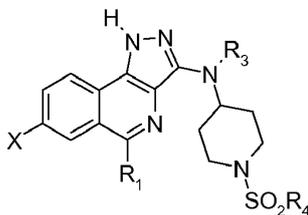
**Esquema 6**

- 20 Se realiza en la etapa (i) un acoplamiento de tipo Büchwald-Hartwig entre P<sub>1</sub> y P'2 que da lugar a P'3. PG designa un grupo protector de la función NH del ciclo pirazol, PG' representa un grupo protector de la función amino y X representa uno de los grupos siguientes: -CN, -CHO, -CH=CH<sub>2</sub>, -H, -F, -C≡C-SiMe<sub>3</sub>, -COOR<sub>a</sub> o

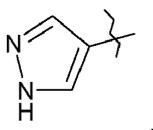


En la etapa (ii), se desprotege la función amino para obtener P'4 que reacciona en la etapa (iii) con  $R_4SO_2Cl$  para dar lugar a P'5. Se desprotege la función NH del ciclo pirazol para obtener el compuesto de fórmula (I).

La invención también se refiere por lo tanto a un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula:

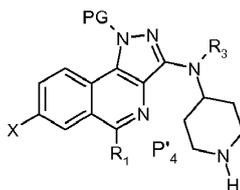


- 5 en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son tales como se han definido anteriormente y X representa un átomo de hidrógeno o de flúor, un grupo ciano,  $-C(=O)H$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv C-SiMe_3$ ,  $-COOR_a$ , representando  $R_a$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_4$ ), o el grupo ,



que consiste en:

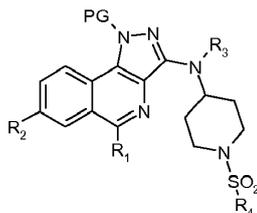
- 10 (i') hacer reaccionar el compuesto P'4 de fórmula:



con  $R_4SO_2Cl$ ,

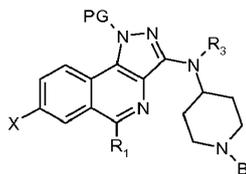
(ii') desproteger el producto obtenido en la etapa (i) anterior.

La invención también se refiere a los compuestos de fórmula



15

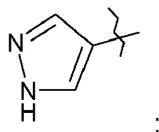
(Esquema 1) o de fórmula



(Esquema 6) en las que:

- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  son tales como se han definido anteriormente;
- 20 ■ X representa un átomo de hidrógeno o de flúor, un grupo ciano,  $-C(=O)H$ ,  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv C-SiMe_3$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $-COOR_a$ , representando  $R_a$  un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo( $C_1-C_4$ ), o el grupo;

el grupo



- PG representa un grupo protector de la función NH del grupo pirazol;
- B representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG' de la función amino.

5 PG representa más particularmente SEM o SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> y PG' BOC.

Según un 3er aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente se elige según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la técnica.

- 10 Según un 4o aspecto, la invención tiene por objeto un medicamento que comprende un compuesto tal como se ha definido anteriormente así como la utilización de un compuesto tal como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento. El compuesto puede administrarse asociado con uno (o varios) anticanceroso(s) adicionales. Este tratamiento se puede administrar simultáneamente, separadamente o bien secuencialmente. El tratamiento será adaptado por el médico en función de la enfermedad y del tumor que se tenga que tratar.
- 15 Según un 5o aspecto, la invención se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

[Ejemplos]

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de determinados compuestos según la invención.

20 Análisis LC-MS-DAD-ELSD

Columna: Atlantis T3; 3,0 x 50 mm; granulometría 3 µm; ref. Waters 186003721 caudal eluyente = 0,8 mL/min; temperatura del horno: LC=35°C; DAD longitud de onda 200-400 nm. Gradiente en 7 min utilizando una mezcla A (agua/ ácido fórmico 0,1%) y acetonitrilo B: 0 min (95% A; 5% B); 5 min (5 % A; 95% B); 5,5 min (5% A; 95% B); 6,5 min (95% A; 5% B); 7 min (95% A; 5% B).

25 Análisis <sup>1</sup>H RMN

Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se obtuvieron en un aparato Brüker 400 MHz en DMSO-d<sub>6</sub>. Los desplazamientos químicos se dan en ppm.

Preparación de los compuestos de la tabla I

30 **Ejemplo 1:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida

Etapa 1: En un matraz de tres bocas de 1 L, se introducen 50 g de 4-yodoacetofenona en 500 mL de ácido acético glacial. Se vierten, gota a gota, a temperatura ambiente (TA), 10,4 mL de bromo. El medio de reacción se agita durante 2 h a TA y se evapora bajo presión reducida (PR). El producto bruto se recoge 3 veces con aproximadamente 200 mL de tolueno, una vez con 200 mL de cloruro de metileno (DCM) y se concentra cada vez bajo presión reducida (PR) con el fin de eliminar cualquier traza de ácido acético y de bromo. El sólido anaranjado obtenido se seca en vacío en desecador a TA. Se obtienen así 66 g de 2-bromo-1-(4-yodofenil)-etanona en forma de un sólido anaranjado utilizado tal cual en la etapa siguiente. Espectro de masa (SM) (E/I): m/z=404 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 4,90 (s, 2H); 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,96 (d, J=8,5 Hz, 2H).

40 Etapa 2: En un matraz de 500 mL, se introducen 66 g de 2-bromo-1-(4-yodofenil)-etanona en 140 mL de DMF y 38 g de ftalimida de potasio. La mezcla se agita a TA durante 4 h y el precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava 3 veces con 50 mL de éter isopropílico. Se obtienen así, después de secar bajo PR, 80 g de 2-[2-(4-yodofenil)-2-oxoetil]-isoindol-1,3-diona en forma de sólido blanco utilizado tal cual en la etapa siguiente. SM (E/I): m/z=391 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 5,21 (s, 2H); 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,88 a 7,98 (m, 4H); 8,00 (d, J=8,5 Hz, 2H). PF (Kofler): 230°C

45 Etapa 3: En un matraz de 500 mL, se introducen 81,6 g de 2-[2-(4-yodofenil)-2-oxoetil]-isoindol-1,3-diona en 134 mL de N,N-dimetilformamida dietil acetal. El medio de reacción se lleva a reflujo 5 h y se enfría mediante un baño de hielo a aproximadamente 0°C. El precipitado formado se filtra con succión sobre vidrio sinterizado, se lava dos veces

con 50 mL de éter isopropílico y se efectúan 2 lavados por aclarado (lavado de la torta sin agitación) con 50 mL de éter isopropílico. Después de secar bajo PR, se obtienen 79 g de mezcla de los isómeros E y Z de 2-[2-dimetilamino-1-(4-yodobenzoil)-vinil]-isoindol-1,3-diona en forma de sólido amarillo anaranjado. SM (E/I): m/z=446 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 2,92 (m ancho, 6H); 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,49 (s ancho, <sup>1</sup>H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,92 (m, 4H); PF (Kofler): 226°C

Etapa 4: En una matraz de 1 L, se introducen a TA, 78,3 g de mezcla de los isómeros E y Z de 2-[2-dimetilamino-1-(4-yodobenzoil)-vinil]-isoindol-1,3-diona en 535 mL de etanol. Se obtiene una suspensión marrón a la que se añaden 21 mL de hidrato de hidrazina. La suspensión se lleva a reflujo. Después de 30 min de calentamiento, se observa un espesamiento de la mezcla que toma un color amarillo limón. Esta suspensión se agita a reflujo durante 4h30 y la mezcla se lleva a TA. Se filtra con succión la suspensión sobre frita y el precipitado se lava 2 veces con 100 mL de etanol. Se obtiene un filtrado que, después de evaporar, proporciona 46 g de un sólido amarillo 1, y permanece el precipitado de origen 2, que se seca bajo PR a 40°C, y se obtienen así 39 g de un polvo de color crema. 1 se agita 15 min en 300 mL de AcOEt. Se filtra y se vuelve a comenzar esta operación 13 veces utilizando 150 mL de AcOEt cada vez. Los diferentes filtrados se reúnen y se concentran bajo PR. Se obtienen así 24,3 g de un sólido de color amarillo oro. 2 se recoge en 300 mL de AcOEt. Se filtra y se vuelve a comenzar la operación 7 veces utilizando 150 mL de AcOEt cada vez. Los diferentes filtrados se reúnen y se concentran bajo PR. Se obtienen 7,3 g de un sólido de color amarillo limón. Los dos lotes se reúnen para proporcionar 31,6 g de 3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-ilamina (sólido anaranjado). SM (E/I): m/z=285 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 4,04 (s ancho, 2H); 7,15 (s, <sup>1</sup>H); 7,57 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 12,35 (m extendido, <sup>1</sup>H).

Etapa 5: En un matraz de 2 L, se introducen 31,5 g de 3-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-ilamina en 425 mL de DCM y 278 mL de piridina. La mezcla se enfría a 0°C mediante un baño de hielo y se añaden 13,9 mL de cloruro del ácido 2,6-difluorobenzoico. Se deja que suba progresivamente a TA en 3 h. Después de evaporar el disolvente bajo PR, se añade agua sobre el producto bruto de la reacción y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evapora el AcOEt en vacío y se obtienen así 49,2 g de una mezcla de 2,6-difluoro-N-[5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida y de N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en forma de un merengue anaranjado que se utiliza tal cual. El producto bruto de la reacción se trata de forma que se obtiene únicamente el producto esperado: en un matraz de 3 L, se disuelven a TA y bajo argón, 49,2 g de la mezcla de 2,6-difluoro-N-[5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida y de N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en 950 mL de etanol y 470 mL de THF, y se añaden 385 mL de disolución acuosa de sosa 5N. Después de 1 h de agitación a TA, se vierte la mezcla en 1.025 mL de ácido clorhídrico 2N. Se extrae con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. Se obtiene un producto bruto que se pone en suspensión en 570 mL de DCM y se agita a reflujo de DCM durante 15 min. Después de enfriar mediante un baño de hielo, se filtra con succión el precipitado y se lava 2 veces con 30 mL de DCM helado. Se obtienen 25,8 g de 2,6-difluoro-N-[5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (sólido crema). SM (E/I): m/z=425 (M+); RMN <sup>1</sup>H: de 7,15 a 7,25 (m, 2H); 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,57 (m, <sup>1</sup>H); 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,93 (m extendido, 1 H); 10,2 (s, 1 H); 13,3 (m extendido, 1 H); PF (Banco Kofler): 204°C.

Etapa 6: En un matraz de 500 mL, equipado con una agitación magnética, con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 9,2 g de 2,6-difluoro-N-[5-(4-yodofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida, 168 mL de dicloruro del ácido fenilfosfina, y 46,3 g de pentóxido de fósforo. Después de 23 h a 165°C, la mezcla se enfría a TA y se vierte en una mezcla de 260 mL de agua y de 400 g de hielo. La temperatura se eleva hasta 40°C. Se neutraliza por adición lenta de 930 mL de una disolución de carbonato de sodio 3M y de 110 mL de amoniaco acuoso al 28%. Se extrae 1 vez con 1.150 mL y 2 veces con 550 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. El sólido obtenido se agita durante 15 min a reflujo en 220 mL de DCM, se enfría mediante un baño de hielo, se filtra y se lava 2 veces con 28 mL de DCM helado. Después de secar en vacío a 40°C, se obtienen 7,4 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido crema). SM (E/I): m/z=407 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,71 (m, 1 H); 7,99 (s ancho, 1 H); 8,33 (m, 2H); 8,45 (s ancho, 1 H); 14,35 (s ancho, 1 H); PF (Banco Kofler)= 260°C.

Etapa 7: En un matraz de 1.000 mL bajo argón, se introducen 7,4 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 190 mL de tetrahidrofurano y 20 mL de dimetilformamida (DMF), después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añade 1 g de NaH (al 50% en suspensión en aceite de vaselina) y se agita 30 min a 0°C y se añaden a esta misma temperatura 2,7 mL de cloruro de dimetilsulfamilo. Después de 1 h a TA, el producto bruto se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrae 3 veces con 300 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentran bajo PR. Después de purificar por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (98/02 vol), se obtienen 9 g de una mezcla de los regioisómeros de posición 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-ácido dimetilamida sulfónico y 5-(2,6-difluoro-fenil)-7-yodo-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-2-ácido dimetilamida sulfónico en forma de un sólido. SM (E/I): m/z=514 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 3,02 (s, 6H); 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,74 (m, 1 H); 7,92 (s ancho, 1 H); 8,32 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1 H); 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 9,31 (s, 1 H); PF = 224°C

Etapa 8: En un matraz de 500 mL, equipado con una agitación magnética, con un refrigerante en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 5,4 g del sólido obtenido en la etapa 7 en 100 mL de DMF. Después de

burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 1,6 g de cianuro de cinc, 0,28 g de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se lleva la mezcla a 130°C con agitación durante 1h30. El producto bruto de la reacción se vierte en 100 volúmenes de agua, la fase acuosa se extrae 3 veces con 400 mL de AcOEt y los extractos orgánicos se reagrupan, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. El resto obtenido se mezcla con óxido de diisopropilo, se filtra y se seca en un desecador a 35°C. Se obtienen así 3,3 g de mezcla de los regioisómeros 7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-ácido dimetilamida sulfónico (sólido crema). SM (E/I): m/z=413 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 3,03 (s, 6H); 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,75 (m, 1 H); 8,24 (s ancho, 1 H); 8,38 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1 H); 8,76 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 9,41 (s, 1 H); PF: 231°C (Banco Kofler)

Etapa 9: En un matraz de 250 mL, se introducen 4 g de mezcla de los regioisómeros 7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-ácido dimetilamida sulfónico en 160 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 108 mL de TFA y se agita a TA durante 6 h. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 600 mL de agua y se añaden 50 mL de una disolución de amoníaco 0,75 M. La fase acuosa se extrae 3 veces con 150 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de concentrar el AcOEt bajo PR, se obtienen 2,6 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido beige). SM (E/I) m/z = 306 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,72 (m, 1 H); 8,24 (s ancho, 1 H); 8,34 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1 H); 8,59 (s, 1 H); 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 14,5 (m muy extendido, 1H).

Etapa 10: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 2,6 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 85 mL de DMF, 0,87 mL de bromo y 1,5 g de KOH. Después de 1 h de agitación a TA, se vierte la mezcla en agua helada. La fase acuosa se extrae 3 veces con 150 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan bajo PR. Se obtienen así 3,3 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo utilizado tal cual para la etapa siguiente (sólido amarillo claro). SM (E/I): m/z=385 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,75 (m, <sup>1</sup>H); 8,34 (s ancho, <sup>1</sup>H); 8,41 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1 H); 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 14,85 (m extendido, 1 H).

Etapa 11: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética, con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 3,3 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 85 mL de DMF, 10,6 mL de N,N-diisopropiletilamina y 3,2 mL de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Después de 5 h a TA, la mezcla se vierte en 8 volúmenes de agua helada. La fase acuosa se extrae 3 veces con 200 mL de AcOEt, los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (99,5/0,5 vol), se obtienen por una parte 2,1 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en forma de un sólido blanco. SM (E/I): m/z=515 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,12 (s, 9H); 0,87 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 6,17 (s, 2H); 7,40 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,77 (m, <sup>1</sup>H); 8,41 (s ancho, <sup>1</sup>H); 8,47 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, <sup>1</sup>H); 8,77 (d, J=8,5 Hz, <sup>1</sup>H). Y por otra parte 1,2 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido blanco). SM (E/I): m/z=515 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,05 (s, 9H); 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 5,92 (s, 2H); 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,76 (m, <sup>1</sup>H); 8,24 (s ancho, <sup>1</sup>H); 8,34 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, 1 H); 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H).

Etapa 12: En un matraz de 150 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introduce 1 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 27 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 692 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 4 g de carbonato de cesio, 135 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 43 mg de acetato de paladio (II). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (85/15 vol), se obtiene así 1 g de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=596 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,05 (s, 9H); 0,89 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 1,61 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,68 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 4,46 (m, <sup>1</sup>H); 5,69 (s, 2H); 6,70 (d, J = 8,0 Hz, <sup>1</sup>H); 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,68 (m, <sup>1</sup>H); 7,97 (s ancho, <sup>1</sup>H); 8,14 (dd, J = 1,5 y 8,5 Hz, <sup>1</sup>H); 8,48 (d, J=8,5 Hz, <sup>1</sup>H).

Etapa 13: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introduce 1 g de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 96 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 10,7 mL de TFA y se agita a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 100 mL de agua y se extrae tres veces con 100 mL de AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen así 992 mg de trifluoroacetato de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, utilizado tal cual en la etapa siguiente. SM (E/I): m/z = 482 (M+)

Etapa 14: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 992 mg de trifluoroacetato de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-

il]amino}-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, 63 mL de etanol, 30 mL de THF y 10 mL de hidróxido de sodio 9,3N. Después de 3 h a reflujo, se enfría la mezcla y se vierte en 250 mL de una disolución acuosa 1M de potasio dihidrógeno fosfato. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad bajo PR. El sólido bruto se disuelve en 20 mL de DMF, se añade 1 g de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro (BOP), 323 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 170 mg de cloruro de amonio y 1 mL de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Después de 2 h de agitación a TA, se vierte la mezcla de reacción en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución acuosa 1M de potasio dihidrógeno fosfato y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, de filtrar y de concentrar bajo PR, se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla de DCM, de metanol y de amoníaco metanólico 4N (90/10/1 vol), se obtienen así 321 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida (sólido amarillo limón). SM (E/I): m/z=500 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,68 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 2,88 (s, 3H); 2,90 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,80 (m, <sup>1</sup>H); 6,09 (d, J = 8,0 Hz, <sup>1</sup>H); 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,57 (s ancho, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 8,17 (s ancho, 1 H); 8,23 (s ancho, <sup>1</sup>H); 8,36 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H); 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 12,85 (s, 1 H).

15 **Ejemplo 2:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-carbaldehído oxima.

Etapa 1: En un matraz de 250 mL, equipado con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 2,4 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína preparada en la etapa 6 del ejemplo 1 en 80 mL de DMF, 0,80 mL de bromo y 1,4 g de KOH. Después de 1 h a TA, se vierte la mezcla en agua helada. La fase orgánica se extrae 3 veces con 150 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan bajo PR. Se obtienen 2,23 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido crema), utilizado tal cual para la etapa siguiente. SM (E/I): m/z = 486 (M+)

Etapa 2: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 2,22 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 11 mL de DMF. Después de burbujear 10 min argón en el medio, se añaden 1,47 mL de tributil-vinil-estannano y 481 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfeno paladio (II)). Se calienta 1 h la mezcla a 100 °C y, después de enfriar, se evapora a sequedad en vacío. Se obtiene un aceite que se recoge con 350 mL de AcOEt y 300 mL de una disolución acuosa al 20% de KF. Se agita a TA durante 30 min y se filtra la suspensión sobre vidrio sinterizado equipado de un lecho de Clarcel Flo. Se extrae la fase orgánica con AcOEt, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad bajo PR. Se obtienen 3,1 g de producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice (20-45 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (95/5 vol), se obtienen 1,44 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-vinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo claro). SM (E/I): m/z=386 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 5,43 (d, J = 11,2 Hz, <sup>1</sup>H); 6,00 (d, J = 17,6 Hz, <sup>1</sup>H); 6,92 (dd, J=17,6, 11,2 Hz, <sup>1</sup>H); 7,37 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 7,65 (s ancho, 1 H); 7,73 (m, 1 H); 8,33 (dd, J=8,8, 1,5 Hz, 1 H); 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 14,59 (m extendido, 1 H).

Etapa 3: En un matraz de 150 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introduce 1 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-vinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 13 mL de THF, se añaden 7 mL de agua, 13 mL de terbutanol, 0,79 mL de una disolución de tetróxido de osmio al 2,5% en 2-metil-2-propanol, y 1,7 g de peryodato de sodio. Se agita 3 h a TA y la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen 1,047 g de producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice (20-45µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (95/5 vol), se obtienen 686 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído (sólido crema). SM (E/I): m/z=388 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,77 (m, 1 H); 8,34 (s ancho, <sup>1</sup>H); 8,47 (dd, J=8,5, 1,2 Hz, <sup>1</sup>H); 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 10,15 (s, 1 H); 14,89 (m extendido, 1 H).

Etapa 4: En un matraz de 150 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 780 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído en 20 mL de DMF, 2,5 mL de diisopropiletilamina y 0,75 mL de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Se agita la mezcla 24 h a TA, se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen 1,18 g de producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice (20-45 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (99,5/0,5 vol), se obtienen por una parte 545 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído en forma de sólido crema: SM (E/I): m/z=388 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,13 (s, 9H); 0,86 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 3,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 6,18 (s, 2H); 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 2H); 7,79 (m, 1 H); 8,39 (s ancho, 1H) 8,48 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1H) 8,80 (d, J=8,3 Hz, <sup>1</sup>H) 10,17 (s, <sup>1</sup>H) y por otra parte 354 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluoro-fenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído (sólido crema). SM (E/I): m/z=388 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,08 (s, 9H); 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 3,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 5,91 (s, 2H); 7,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,77 (m, 1 H); 8,22 (s ancho, 1H) 8,42 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1H) 8,72 (d, J=8,3 Hz, <sup>1</sup>H) 10,13 (s, <sup>1</sup>H)

Etapa 5: En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 348,4 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-

pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído en 12,5 mL de 1-4 dioxano. Después de burbujear 10 min argón, se añaden 320 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 1,1 g de carbonato de cesio, 62 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 20 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 4 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (20-45 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (85/15 vol), se obtienen así 217 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=615 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 0,05 (s, 9H); 0,89 (t, J = 8,1 Hz, 2H); 1,62 (m, 2H); 2,12 (m, 2H); 2,75 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 3,59 (m, 2H); 3,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H); 4,46 (m, 1 H); 5,68 (s, 2H); 6,63 (d, J = 8,3 Hz, 1 H); 7,37 (t ancho, J=7,8Hz, 2H); 7,68 (m, 1 H); 8,06 (s ancho, 1 H); 8,25 (dd, J=8,4, 1,7Hz, <sup>1</sup>H); 8,52 (d, J=8,4Hz, 1 H); 10,08 (s, 1 H).

Etapa 6: En un matraz de 100 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 211 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído en 8,5 mL de piridina, se añaden 36 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina y se agita 64 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en AcOEt, se lava con una disolución acuosa 1 M de fosfato de potasio y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (20-45 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (75/25 vol), se obtienen así 184 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído oxima (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=630 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 0,04 (s, 9H); 0,89 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 2,74 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 3,58 (m, 2H); 3,67 (m, 2H); 4,46 (m, 1 H); 5,65 (s, 2H); 6,50 (d, J=8,3Hz, <sup>1</sup>H); 7,33 (t ancho, J = 8.1 Hz, 2H); 7,65 (m, <sup>1</sup>H); 7,72 (s ancho, 1 H); 8,01 (dd, J=8,4, 1,7Hz, 1 H); 8,27 (s, 1 H); 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 11,39 (s, 1 H).

Etapa 7: En un matraz de 50 mL, equipado con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 180 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído oxima en 15 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 1,8 mL de TFA y se agita 6 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 50 mL de agua y 2 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoniaco. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Después de cromatografía en gel de sílice (20-45 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (92,5/7,5 vol), se obtienen 63 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído oxima (sólido amarillo limón). SM (E/I): m/z=500 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,67 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 2,87 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,79 (m, <sup>1</sup>H); 6,06 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 7,32 (t ancho, J = 7,6 Hz, 2H); 7,67 (m, 1 H); 7,84 (s ancho, 1 H); 8,14 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H); 8,30 (s, 1 H); 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 11,43 (s, 1 H); 12,81 (s, 1 H).

**Ejemplo 3 :** [5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol

Etapa 1: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 45 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído preparado en la etapa 5 del ej.2 en 1,5 mL de THF y 1,5 mL de metanol. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 5,5 mg de NaBH<sub>4</sub> y se agita 30 min. Se añaden 1,5 mL de acetona y se vierte la mezcla en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen 46 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol utilizado tal cual para la etapa siguiente. SM (E/I): m/z = 617 (M+)

Etapa 2: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 46 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol en 4 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,45 mL de TFA y se agita 2 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 25 mL de agua y 0,75 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoniaco. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Después de cromatografía en gel de sílice (20-45 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (92,5/7,5 vol), se obtienen 13 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=487 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,67 (m, 2H); 2,11 (m, 2H); 2,87 (s, 3H); 2,90 (m, 2H); 3,56 (m, 2H); 3,79 (m, <sup>1</sup>H); 4,63 (d, J=5,7Hz, 2H); 5,34 (t, J=5,7Hz, 1 H); 5,98 (d, J=7,8Hz, 1 H); 7,31 (m, 2H); 7,59 (s ancho, 1 H); 7,66 (m, 1 H); 7,83 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H); 8,35 (d, J=8,3, <sup>1</sup>H); 12,68 (s, 1 H).

**Ejemplo 4:** 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida

Etapa 1: se opera con en el ejemplo 1, etapa 12. En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 200 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 4 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón, se añaden 269 mg de trifluoroacetato de 1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 543 mg de carbonato de cesio, 22 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 8,7 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 2 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de AcOEt y de heptano (40/60 vol), se obtienen así, 272 mg de 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo claro). SM (E/I): m/z = 666 (M+)

Síntesis de (1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-carbamato de 1,1-dimetiletilo

En un matraz de 150 mL, provisto de agitación magnética, se introducen bajo argón, 2 g de 4-N-boc-aminopiperidina en 35 mL de DCM, 82 mg de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 1,86 mL de trietilamina. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden, gota a gota, 1,6 mL de cloruro de trifluorometanosulfonilo. Se agita 30 min a 0°C y 1 h a TA. La mezcla se vierte en 100 mL de una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad bajo PR. Después de cromatografía en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (98/02 vol), se obtienen 1,5 g de (1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-carbamato de 1,1-dimetiletilo (sólido crema). SM (E/I): m/z = 232 (M+).

En un matraz de 150 mL, se introducen 1,37 g de (1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-carbamato de 1,1-dimetiletilo en 30 mL de DCM. Se añaden 3 mL de TFA y se agita a TA durante 1 h. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 30 mL de agua y 2 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoníaco. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen 1,2 g de trifluoroacetato de 1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-ilamina (sólido blanquecino). SM (E/I): m/z = 346 (M+)

Etapa 2: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 272 mg de 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, 10 mL de etanol, 5 mL de THF y 0,611 mL de NaOH 9,3N. Después de 2 h de reflujo, se enfría la mezcla y se vierten 50 mL de una disolución acuosa 1M de potasio dihidrógeno fosfato. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad bajo PR. El sólido bruto obtenido se disuelve en 4 mL de DMF, se añaden 275 mg de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro (BOP), 84 mg de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 44 mg de cloruro de amonio y 2 mL de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA). Después de 3 h a TA, se vierte la mezcla en agua, se extrae con AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, de filtrar y de concentrar bajo PR, se obtienen 300 mg de 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida. SM (E/I): m/z = 684 (M+).

Etapa 3: En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 300 mg de 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida en 8 mL de DCM. Se añaden 3 mL de TFA y se agita 2 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 30 mL de agua y 2 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoníaco. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Después de cromatografía en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con AcOEt, se obtienen 30 mg 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida (sólido amarillo claro). SM (E/I): m/z=554 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,69 (m, 2H); 2,17 (m, 2H); 3,38 (m, 2H); 3,83 (m, 2H); 3,93 (m, <sup>1</sup>H); 6,24 (m, <sup>1</sup>H); 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 7,58 (s ancho, 1 H); 7,69 (m, 1 H); 8,17 (s ancho, 1 H); 8,23 (s ancho, 1 H); 8,36 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H); 8,44 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 12,9 (s ancho, 1 H).

**Ejemplo 5:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-7-vinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína

Etapa 1: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 380 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-vinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína tal como se ha preparado en la etapa 2 del ej.2 en 10 mL de DMF, 1,2 mL de diisopropiletilamina y 0,37 mL de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Se agita la mezcla 24 h a TA, se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen 548 mg de producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice (20-45 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (99,5/0,5 vol), se obtienen por una parte 198 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-vinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en forma de un sólido crema y por otra parte 194 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-vinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido crema). SM (E/I): m/z=516 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 0,05 (s, 9H); 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 3,73 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 5,39 (d, J = 11,1 Hz, 1 H);

5,87 (s, 2H); 5,94 (d, J=17,7 Hz, 1 H) 6,90 (dd, J=17,7, 11,1 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,57 (s ancho, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 8,21 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=8,5 Hz, 1 H).

5 Etapa 2: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 189 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-vinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 5 mL de 1-4 dioxano. Después de burbujear 10 min argón, se añaden 130 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 453 mg de carbonato de cesio, 25 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno y 8 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 4 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (85/15 vol), se obtienen así 96 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-vinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=613 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 0,04 (s, 9 H) 0,89 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 1,60 (m, 2 H) 2,10 (m, 2H) 2,74 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,58 (m, 2 H) 3,66 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 4,44 (m, 1 H) 5,33 (d, J=11,0 Hz, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 5,87 (d, J=17,7 Hz, 1 H) 6,47 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J=17,7, 11,0 Hz, 1 H) 7,33 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,42 (s ancho, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 8,02 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

20 Etapa 3: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 92 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-vinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 8 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,9 mL de TFA y se agita 2 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 30 mL de agua y 1,5 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoniaco. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/05 vol). Se obtienen así, 14 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-7-vinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=483 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 5,37 (d, J=11,2 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=17,6 Hz, 1 H) 6,01 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 6,87 (dd, J=17,6, 11,2 Hz, 1 H) 7,32 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,53 (s ancho, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 8,17 (d ancho, J=8,8 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 12,73 (s, 1 H).

**Ejemplo 6:** 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína

30 Etapa 1: En un matraz de 50 mL equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 4,2 g de 2-bromo-1-(4-fluorofenil)-etanona en 10 mL de DMF y 3,6 g de ftalimida de potasio. El medio se agita 4 h a TA y el precipitado formado se filtra sobre vidrio sinterizado y se lava 3 veces con 50 mL de éter isopropílico. Se obtienen así, después de secar bajo PR, 5 g de 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-isoindol-1,3-diona (sólido blanco) utilizado tal cual en la etapa siguiente. Punto de fusión (Kofler): 140°C; SM (E/I): m/z=283 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 5,25 (s, 2 H) 7,44 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,85 – 8,00 (m, 4 H) 8,19 (dd, J=9,8, 5,4 Hz, 2H)

35 Etapa 2: En un matraz de 100 mL equipado con un septo en la parte superior de una entrada de argón y con una agitación magnética, se introducen 5 g de 2-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-isoindol-1,3-diona en 25 mL de N,N-dimetilformamida dietil acetal. La mezcla se lleva 15 h a reflujo y se enfría mediante un baño de hielo a aproximadamente 0°C. El precipitado formado se filtra con succión sobre vidrio sinterizado, se lava dos veces con 50 mL de éter isopropílico y se efectúan 2 lavados por aclarado (lavado de la torta sin agitación) con 50 mL de éter isopropílico. Después de secar bajo PR, se obtienen 4,5 g de mezcla de los isómeros E y Z de 2-[2-dimetilamino-1-(4-fluorobenzoi)-vinil]-isoindol-1,3-diona (sólido amarillo anaranjado). PF (Kofler): 228°C; SM (E/I): m/z=338 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 2,94 (m extendido, 6H) 7,25 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,46 – 7,57 (m, 3 H) 7,86 -8,00 (m, 4H)

45 Etapa 3: En un matraz de un L equipado con una buena agitación magnética y un refrigerante en la parte superior de una entrada de argón, se introducen a TA, 4,5 g de 2-[2-dimetilamino-1-(4-fluorobenzoi)-vinil]-isoindol-1,3-diona en 30 mL de etanol. Se obtiene una suspensión marrón a la que se añaden 1,62 mL de hidrato de hidrazina en 20 mL de etanol. La suspensión se lleva a reflujo. Después de 30 min de calentamiento, se puede observar un espesamiento de la mezcla que toma un color amarillo limón. Esta suspensión se agita a reflujo durante 3h y la mezcla se lleva a TA. Se filtra el insoluble sobre frit y se lava con 2x20 mL de éter isopropílico. Se concentra el filtrado a sequedad y se obtienen 6 g de un sólido beige. Se añaden a la mezcla bruta 50 mL de agua y 20 mL de ácido clorhídrico 2M. Se añaden 50 mL de AcOEt y se filtra el insoluble. Se separa la fase acuosa y se recoge con 3x15 mL de AcOEt. Se basifica la fase acuosa con la adición de sosa 2M hasta pH=11 y se extrae con 3x20 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua hasta obtener un pH neutro. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a sequedad. Se obtienen así 1,93 g de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilamina (aceite violáceo). SM (E/I): m/z=177 (M+); RMN <sup>1</sup>H: Para este lote, se observa una mezcla de tautómeros y todas las absorciones son anchas con: 3,69 – 4,15 (m, 2 H) 7,09 – 7,34 (m, 3 H) 7,51 – 8,08 (m, 2 H) 12,10 – 12,50 (m, 1 H).

60 Etapa 4: En un matraz, equipado con una agitación magnética y un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 1,93 g de 3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-ilamina en 20 mL de DCM y 15 mL de piridina. La mezcla se enfría a 0°C mediante un baño de hielo y se añaden 1,7 mL de cloruro del ácido 2,6-difluorobenzoico. Se deja que suba progresivamente a temperatura ambiente en 3 h. Después de evaporar el disolvente bajo PR, se añade agua sobre el producto bruto de la reacción y la fase acuosa se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se

reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evapora el AcOEt en vacío y se obtienen así 3 g de una mezcla de 2,6-difluoro-N-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida y de N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en forma de un sólido beige que se utiliza tal cual. El producto bruto de la reacción se trata de forma que se obtiene únicamente el producto esperado: en un matraz, se disuelven a TA y bajo argón, 3 g de la mezcla de 6-difluoro-N-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida y de N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en 20 mL de metanol y 12 mL de tetrahidrofurano, y se añaden 6 mL de disolución acuosa de sosa 5N. Después de 1 h a TA, se vierte la mezcla en 6 mL de ácido clorhídrico 5N. Se extrae con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. Se obtienen 2,6 g de 2,6-difluoro-N-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida (sólido crema). SM (E/I): m/z=317 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,21 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,26 (m ancho, 2 H) 7,56 (m, 1 H) 7,73 (m ancho, 2 H) 8,02 (m ancho, 1 H) 10,21 (s, 1 H) 12,95 – 13,29 (m extendido, 1 H); PF = 112°C.

Etapa 5: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 2,6 g de 2,6-difluoro-N-[5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]-benzamida, 60 mL de dicloruro de fenilfosfina, y 17,5 g de pentóxido de fósforo. Después de 23 h de calentamiento a 165°C, la mezcla se enfría a TA y se vierte en una mezcla de 260 mL de agua y de 400 g de hielo. La temperatura se eleva hasta 40°C. Se neutraliza por la adición lenta de 120 mL de amoníaco acuoso al 28%. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (99/1 vol), se obtienen 680 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido crema). SM (E/I): m/z=299 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,34 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,38 (m ancho, 1 H) 7,70 (m, 1 H) 7,96 (t ancho, J=9,1 Hz, 1 H) 8,48 (s ancho, 1 H) 8,63 (dd, J=9,1, 5,6 Hz, 1 H) 14,29 (s ancho, 1 H).

Etapa 6: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 680 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 10 mL de DMF, 0,21 mL de bromo y 344 mg de KOH. Después de 5 h a TA, se vierte la mezcla en agua helada. La fase acuosa se extrae con 3x150 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan bajo PR. Se obtienen así 770 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo) utilizado tal cual para la etapa siguiente. SM (E/I): m/z=378 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 7,38 (t, J=8,1 Hz, 2 H) 7,45 (d ancho, J=9,2 Hz, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 8,03 (td ancho, J=9,2, 2,9 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=9,2, 5,4 Hz, 1 H) 14,69 (m extendido, 1 H).

Etapa 7: En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 770 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 15 mL de DMF, 2,5 mL de N,N-diisopropiletilamina y 0,76 mL de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Después de 5 h a TA, la mezcla se vierte en 8 volúmenes de agua helada. La fase acuosa se extrae 3 veces con 200 mL de AcOEt, los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. Se obtienen 520 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido naranja). SM (E/I): m/z=508 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 0,12 (s, 9 H) 0,85 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,64 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 6,13 (s, 2 H) 7,39 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1 H) 7,75 (m, 1H) 8,06 (td, J=9,2; 2,7 Hz, 1H) 8,71 (dd, J=9,2,5,4 Hz, 1H)

Etapa 8: En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 520 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 14 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón, se añaden 225 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 780 mg de carbonato de cesio, 92 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno y 40 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 5 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (95/05 vol), se obtienen 94 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=605 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,13 (s, 9 H) 0,84 (m, 2 H) 1,69 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,90 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,57 (m, 2H) 3,62 (m, 2H) 3,77 (m, <sup>1</sup>H) 5,89 (s, 2H) 6,28 (d, J=8,3 Hz, 1H) 7,28 – 7,40 (m, 3H) 7,69 (m, 1H) 7,91 (td, J=9,0, 2,9 Hz, 1H) 8,60 (dd, J=9,0, 5,4 Hz, 1H)

Etapa 9: En un matraz equipado con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 95 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 10 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,173 mL de TFA y se agita a TA durante 20 h. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 30 mL de agua y 2 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoníaco. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (95/05 vol), se obtienen así 6 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=475 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,67 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 6,08 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,29 (m, 1 H) 7,33 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 7,88 (t ancho, J=9,3 Hz, 1 H) 8,50 (dd, J=9,3, 5,4 Hz, 1 H) 12,80 (s, 1 H)\*

**Ejemplo 7:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-7-etinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína

Etapa 1: En un matraz de 150 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 1,2 g de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína preparada en la etapa 1 del ej.6 en 24 mL de DMF, 3 mL de diisopropiletilamina y 0,92 mL de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Se agita la mezcla 24 h a TA, se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se obtienen 1,52 g de producto bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice (20-45 μm), eluyendo con una mezcla de DCM/metanol (99,5/0,5 vol), se obtienen por una parte 832 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en forma de un sólido blanco: SM (E/I): m/z = 616 (M+) y por otra parte 526 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-yodo-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (aceite ocre) utilizado tal cual en la etapa siguiente. SM (E/I): m/z = 616 (M+).

Etapa 2: En un matraz de 10 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 263 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-yodo-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 1,5 mL de DMF y 1,5 mL de trietilamina. Después de burbujear 10 min argón en la mezcla, se añaden 30 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfeno paladio (II)), 8,7 mg de yoduro de cobre (I) y 118 μL de etinil-trimetilsilano. Se agita 2 h a TA, se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (99,5/0,5 vol), se obtienen así, 140 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-trimetilsilaniletinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido crema). SM (E/I): m/z = 586 (M+) RMN <sup>1</sup>H: -0,05 (s, 9 H) 0,23 (s, 9 H) 0,89 (m, 2 H) 3,72 (m, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 7,4 (t, J=8,1 Hz, 2H) 7,6 (s ancho, 1H) 7,75 (m, 1H) 8,01 (dd, J=8,3, 1,5Hz, 1H) 8,52 (d, J=8,3 Hz, 1H)

Etapa 3: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 79 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-trimetilsilaniletinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 5 mL de 1-4 dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 81 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 282 mg de carbonato de cesio, 16 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfeno)xanteno y 5 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 5 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/05 vol), se obtienen 54 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-trimetilsilaniletinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína de un sólido amarillo. SM (E/I): m/z = 683 (M+)

Etapa 4: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 74 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-trimetilsilaniletinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 5 mL de THF, se añaden 0,22 cm<sup>3</sup> de fluoruro de tetrabutilamonio y se agita 30 min a TA. La mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (85/15 vol), se obtienen 47 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-etinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo limón). SM (E/I): m/z = 611 (M+)

Etapa 5: En un matraz de 30 mL, equipado con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 47 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-etinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 4 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,47 mL de TFA y se agita 3 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 25 mL de agua y 0,75 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoniaco. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (92,5/7,5 vol). Se obtienen 6 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-7-etinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=481 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,66 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,91 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 4,37 (s, 1 H) 6,10 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 7,65 (s ancho, 1 H) 7,69 (m, 1 H) 7,97 (d ancho, J=8,3 Hz, 1H) 8,42 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 12,88 (s ancho, 1H).

**Ejemplo 8:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo

Etapa 1: En un matraz de tres bocas de 250 mL, equipado con una agitación magnética y una entrada de argón, se introducen 4 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína preparada en la etapa 6 del ej. 1 en 120 mL de THF y 3 mL de DMF. El medio se enfría a 0°C mediante un baño de hielo y se añaden 952 mg de hidruro de sodio (60%). Después de 15 min a 0°C, se añaden 1,3 ml de cloruro de dimetilsulfamioilo. Después de 16 h a TA, la mezcla se vierte en 300 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico. El insoluble se filtra bajo PR y se seca en vacío para dar lugar a 2,94 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-N,N-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-sulfonamida (sólido beige). LC-MS-DAD-ELSD: 515(+)=(M+H)(+).

5 Etapa 2: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 2,94 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-yodo-N,N-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-sulfonamida en 90 mL de DMF. Después de burbujear 10 min argón, se añaden 1,81 g de tributil-vinil-estano y 331 mg de trifenilfosfina paladio (0). Se calienta la mezcla 3 h a reflujo y, después de enfriar, se vierte la mezcla en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se evapora a sequedad bajo PR. Se obtienen 2,36 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-etenil-N,N-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-sulfonamida (sólido marrón). El producto se utiliza tal cual. LC-MS-DAD-ELSD: 415(+)=(M+H)(+).

10 Etapa 3: En un matraz de 250 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 2,36 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-etenil-N,N-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-sulfonamida en 30 mL de THF, se añaden 23 mL de agua, 30 mL de terbutanol, 2,14 mL de una disolución de tetróxido de osmio al 2,5% en 2-metil-2-propanol, y 5,04 g de peryodato de sodio. Se agita 4 h a TA, la mezcla se vierte en 100 ml de agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. El producto bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con DCM para dar lugar a 1,92 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-N,N-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-sulfonamida (sólido beige). LC-MS-DAD-ELSD: 417(+)=(M+H)(+).

20 Etapa 4: En un matraz de 250 ml, se introducen 1,41 g de 5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-N,N-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-sulfonamida en 124 mL de acetona. Se añaden 1,07 g de permanganato de potasio en disolución en 62 ml de agua. Después de 1 h a TA, la acetona se evapora y la mezcla se acidifica a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 5N. La mezcla se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR para dar lugar a 1,46 g de ácido 5-(2,6-difluorofenil)-1-(dimetilsulfamoil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 433(+)=(M+H)(+).

25 Etapa 5: En un matraz de 250 ml, se introducen 1,46 g de ácido 5-(2,6-difluorofenil)-1-(dimetilsulfamoil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico en 100 ml de DCM y se añaden 20 ml de TFA. Se agita 16 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 30 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae tres veces con 30 mL de AcOEt. La fase acuosa se acidifica hasta pH 1 por adición de HCl 37% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR para dar lugar a 927 mg de ácido 5-(2,6-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico (sólido beige). LC-MS-DAD-ELSD: 326(+)=(M+H)(+).

30 Etapa 6: En un matraz de 100 ml, se introducen 605 mg de ácido 5-(2,6-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico en 20 ml de DMF. Se añaden 334 mg de hidróxido de potasio y 595 mg de bromo y se agita 1 h a TA. La mezcla se vierte en 100 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR para dar lugar a 1,2 g de un aceite naranja que se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla de DCM/metanol (80/20 vol) para dar lugar a 562 mg de ácido 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico (sólido blanco). LC-MS-DAD-ELSD: 406(+)=(M+H)(+). Etapa 7: En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con una agitación magnética y con una entrada de argón, se introducen 562 mg de ácido 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico en 11 mL de DMF, 1,38 mL de diisopropiltilamina y 740 μl de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Después de 2 h a TA, el medio de reacción se vierte en 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae 3 veces con 100 mL de AcOEt, los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. El producto bruto se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla ciclohexano/DCM (50/50 vol) y con DCM para dar lugar a 502 mg de una mezcla de ácido 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico y de ácido 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico (aceite amarillo claro). LC-MS-DAD-ELSD: 665(+)=(M+H)(+).

50 Etapa 8: En un matraz de 25 ml, equipado con una agitación magnética, se introducen 500 mg de la mezcla de ácido 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico y de ácido 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxílico obtenido en la etapa 7 en 10 ml de metanol y 1 ml de una disolución 2N de hidróxido de sodio. Después de 5 min a TA, la mezcla se vierte en 10 ml de AcOEt y 5 ml de agua. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra bajo PR para dar lugar a 336 mg de una mezcla de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo y de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo (sólido beige). LC-MS-DAD-ELSD: 549(+)=(M+H)(+).

60 Etapa 9: En un matraz de tres bocas de 25 ml, equipado con una agitación magnética y una entrada de argón, se introducen 113 mg de la mezcla de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo y de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 8 en 3 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en la mezcla, se añaden 37 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 255 mg de carbonato de cesio, 18 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 5 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta a 110°C durante

4 h. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con DCM y una mezcla de DCM y de AcOEt (80/20 vol) para dar lugar a 46 mg de una mezcla de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo y de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 646(+)=(M+H)(+).

Etapa 10: En un matraz de 25 mL, equipado con una agitación magnética, se introducen 46 mg de la mezcla de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo y de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 9 en 5 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,5 mL de TFA y se agita 18 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 20 mL de agua y se extrae tres veces con 20 mL de AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con DCM y una mezcla de DCM/AcOEt (50/50 vol), para dar lugar a 12 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo (sólido amarillo). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,92 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,80 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 6,16 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,37 (m, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 8,23 (s ancho, 1 H) 8,42 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 13,01 (s, 1 H). LC-MS-DAD-ELSD: 516 (+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 9:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo

En un tubo microondas con una capacidad de 5 ml, se introducen 45 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo preparado en el ejemplo 12 y 0,2 ml de una disolución acuosa al 20% de sulfuro de amonio en 2 ml de metanol. La mezcla se calienta en microondas a 100°C durante 20 min (potencia fijada a 100 Vatios), se vierte en 50 ml de agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico. El insoluble se filtra bajo PR y se seca en vacío para dar lugar a 36 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm: 1,66 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 6,10 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,33 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 8,18 (s ancho, 1 H) 8,34 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 9,74 (s ancho, 1 H) 10,01 (s ancho, 1 H) 12,87 (m extendido, <sup>1</sup>H) LC-MS-DAD-ELSD: 517(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 10:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína

Etapa 1: En un matraz de 250 mL equipado con una agitación magnética, se introducen 30 g de 2-cloroacetofenona y 36,3 g de ftalimida de potasio en 120 mL de DMF. Después de 4 h a TA, el medio se concentra en vacío. El sólido obtenido se recoge en 120 ml de DCM y 100 ml de una disolución 1 de hidróxido de sodio. La fase orgánica se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra en vacío. El sólido obtenido se tritura en éter diisopropílico. El insoluble se filtra y se seca en vacío para dar lugar a 42,6 g de 2-(2-oxo-2-feniletil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en forma de sólido beige utilizado tal cual en la etapa siguiente.

Etapa 2: En un matraz de 100 mL equipado con una agitación magnética, se introducen 42,4 g de 2-(2-oxo-2-feniletil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 105 mL de N,N-dimetilformamida dietil acetal. El medio se lleva 3 h a reflujo y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con DCM y una mezcla de DCM y de metanol (90/10 vol) para dar lugar a 40,69 g de mezcla de los isómeros E y Z de 2-[1-(dimetilamino)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-2-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en forma de sólido crema. LC-MS-DAD-ELSD: 321(+)=(M+H)(+).

Etapa 3: En un matraz de 250 mL, se introducen a TA, 20,5 g de mezcla de los isómeros E y Z de 2-[1-(dimetilamino)-3-oxo-3-fenilprop-1-en-2-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 75 mL de etanol. Se añaden 7,8 mL de hidrato de hidrazina. La suspensión se agita 1h30 a TA y se lleva a reflujo. Después de 1h30 de calentamiento, se puede observar un espesamiento de la mezcla que toma un color amarillo. Se filtra con succión en caliente la suspensión sobre frita y el precipitado se lava con etanol. El filtrado se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con DCM y una mezcla DCM/metanol (95/5 vol) para dar lugar a 9,45 g de 5-fenil-1H-pirazol-4-amina (sólido marrón). LC-MS-DAD-ELSD: 163(+)=(M+H)(+).

Etapa 4: En un matraz de 250 ml equipado con una agitación magnética, se introducen 10 g de 5-fenil-1H-pirazol-4-ilamina en 45 mL de DCM y 45 mL de piridina. El medio de reacción se enfría a 0°C mediante un baño de hielo y se añaden 17,4 mL de cloruro del ácido 2,6-difluorobenzoico. La mezcla se agita 3 h a TA. Después de evaporar el disolvente bajo PR, se añaden 50 ml de agua al producto bruto de la reacción y la fase acuosa se extrae dos veces con 50 ml de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub>. Se evapora el AcOEt en vacío y se obtienen así una mezcla de 2,6-difluoro-N-[5-fenil-1H-pirazol-4-il]-benzamida y de N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en forma de un

aceite marrón. El producto bruto de la reacción se trata de manera que se obtiene únicamente el producto esperado: en un matraz de 250 ml, se disuelve a TA y bajo argón, la mezcla de 2,6-difluoro-N-[5-fenil-1H-pirazol-4-il]-benzamida y de N-[1-(2,6-difluoro-benzoil)-5-fenil-1H-pirazol-4-il]-2,6-difluoro-benzamida en 20 mL de metanol y 20 mL de disolución acuosa de sosa 5N. Después de 30 min a TA, se vierte la mezcla en 50 mL de agua y se extrae con AcOEt, se lavan las fases orgánicas con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. Se obtiene un producto bruto que se pone en suspensión en DCM y se agita 15 min a reflujo de DCM. Después de enfriar mediante un baño de hielo, se filtra con succión el precipitado sobre fritas y se lava dos veces con DCM helado. Se obtienen así 7,7 g de 2,6-difluoro-N-(5-fenil-1H-pirazol-4-il)benzamida (sólido ocre). LC-MS-DAD-ELSD: 300(+)=(M+H)(+).

Etapa 5: En un matraz de 500 mL, equipado con una agitación magnética y una entrada de argón, se introducen 12,5 g de 2,6-difluoro-N-(5-fenil-1H-pirazol-4-il)benzamida, 218 mL de oxocloruro de fósforo y 68,2 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Después de 30 min a reflujo, el medio se espesa. Se añaden 20 ml de oxocloruro de fósforo. Después de 5 h de reflujo, la mezcla de reacción se enfría a TA y se vierte lentamente en 2 L de agua helada manteniendo la temperatura inferior a 40°C. Se neutraliza por adición lenta de carbonato de potasio y se extrae 3 veces con 500 mL de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. El sólido obtenido se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con DCM y una mezcla DCM/AcOEt (80/20 vol). Se obtienen 6,4 g de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (merengue amarillo). LC-MS-DAD-ELSD 282(+)=(M+H)(+).

Etapa 6: En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 700 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 25 mL de DMF. Se añaden 447 mg de KOH y 0,26 mL de bromo 447 mg de KOH. Después de 1 h a TA, se vierte la mezcla en 100 ml de agua helada. La fase acuosa se extrae 3 veces con 100 ml de AcOEt. Los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporan bajo PR. Se obtienen 950 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido naranja). El producto será utilizado tal cual en la etapa siguiente. LC-MS-DAD-ELSD: 362(+)=(M+H)(+).

Etapa 7: En un matraz de 50 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 890 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 20 mL de DMF, 2,46 mL de N,N-diisopropiletilamina y 658 µl de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Después de 16 h a TA, la mezcla se vierte en 50 ml de agua helada. La fase acuosa se extrae 3 veces con 50 mL de AcOEt, los extractos orgánicos se reagrupan, se lavan con una disolución saturada de NaCl, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de DCM (80/20 vol) y (50/50 vol), se obtienen por una parte 498 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en forma de una goma blanca. LC-MS-DAD-ELSD: 492(+)=(M+H)(+) y por otra parte 200 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (goma blanca). LC-MS-DAD-ELSD: 492(+)=(M+H)(+).

Etapa 8: En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con una agitación magnética y con una entrada de argón, se introducen 200 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 6 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 73 mg de 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilamina, 505 mg de carbonato de cesio, 36 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno y 10 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 2h a 120°C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de AcOEt (50/50 vol), se obtienen así 71 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (goma amarilla). LC-MS-DAD-ELSD: 588(+)=(M+H)(+).

Etapa 9: En un matraz de 10 mL, se introducen 71 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 3 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,3 mL de TFA y se agita a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 20 mL de agua y se extrae tres veces con 20 mL de AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con DCM y una mezcla de DCM y de metanol (95/5 vol), para dar lugar a 9 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (sólido beige). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,79 (s ancho, 1 H) 6,04 (m extendido, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,52 – 7,74 (m, 3 H) 7,92 (m, 1 H) 8,40 (d, 1H) 12,76 (s ancho, 1 H); LC-MS-DAD-ELSD: 458(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 11:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo

Etapa 1: En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con una agitación magnética y con una entrada de argón, se introducen 150 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, preparado en la etapa 11 del ej. 1 en 4 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en la

mezcla, se añaden 60 mg de 1-ciclopropilsulfonil-piperidin-4-ilamina, 361 mg de carbonato de cesio, 25 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 7 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 2h a 120°C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de AcOEt (50/50 vol), se obtienen así 57 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 639 (+)=(M+H)(+).

Etapa 2: En un matraz de 10 mL, equipado con una agitación magnética, se introducen 57 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 5 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,3 mL de TFA y se agita 3 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 20 mL de agua y se extrae tres veces con 20 mL de AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de AcOEt (80/20 vol), para dar lugar a 16 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 – 1,04 (m, 4 H) 1,67 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,58 (m, 1 H) 3,00 (m, 2 H) 3,62 (m, 2 H) 3,82 (m, 1 H) 6,21 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7,70 (m, 1 H), 8,19 (s ancho, 1 H) 8,27 (dd, J=8,5, 1,5 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 13,07 (s, 1 H) LC-MS-DAD-ELSD: 509(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 12:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo

Etapa 1: En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con una agitación magnética y con una entrada de argón, se introducen 525 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, preparado en la etapa 11 del ej. 1 en 12 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 294 mg de 1-metilsulfonil-piperidin-4-ilamina, 1,26 g de carbonato de cesio, 89 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 23 mg de acetato de paladio (II). La mezcla de reacción se calienta a 120°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt (80/20 vol) y (50/50 vol) para dar lugar a 470 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 613(+)=(M+H)(+).

Etapa 2: En un tubo microondas con una capacidad máxima de 20 ml, equipado con una agitación magnética, se introducen 300 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 12 mL de ácido clorhídrico 5N. La mezcla de reacción se calienta 5 min a 100°C con microondas, se vierte en 20 ml de agua, se lleva a pH 7 por adición de una disolución 9,3 N de hidróxido de sodio y se extrae tres veces con 20 mL de AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (50/50 vol), para dar lugar a 180 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,80 (m, 1 H) 6,20 (d ancho, J=7,7 Hz, 1 H) 7,34 (m, 2 H) 7,70 (m, 1 H) 8,18 (s ancho, 1 H) 8,28 (d ancho, J=8.6 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 13,07 (s, 1 H) LC-MS-DAD-ELSD: 483(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 13:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo

Etapa 1: En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con una agitación magnética y con una entrada de argón, se introducen 150 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, preparado en la etapa 11 del ej. 1 en 4 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 56 mg de 1-etilsulfonil-piperidin-4-ilamina, 361 mg de carbonato de cesio, 25 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 7 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 2h a 120°C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con una mezcla ciclohexano/AcOEt (80/20 vol) y (50/50 vol), se obtienen así 60 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 627(+)=(M+H)(+).

Etapa 2: En un matraz de 10 mL, equipado con una agitación magnética, se introducen 50 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 5 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,1 mL de TFA y se agita a TA durante 3 h. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 20 mL de agua y se extrae tres veces con 20 mL de AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 μm), eluyendo con DCM y una

mezcla de DCM y de metanol (90/10 vol), para dar lugar a 27 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,23 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,63 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,05 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 3,61 (m, 2 H) 3,81 (m, 1 H) 6,23 (m extendido, 1 H) 7,34 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,70 (m, 1H) 8,18 (s ancho, 1 H) 8,27 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 13,07 (s ancho, 1 H) LC-MS-DAD-ELSD: 497(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 14:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida

En un matraz de 10 mL, se introducen 29,7 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo preparado en el ej. 11, 1,3 mL de etanol y 125 µL de hidróxido de sodio 9,3N. Después de 30 min a reflujo, la mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 10 mL de agua y se extrae tres veces con 10 mL de AcOEt. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran bajo PR para dar lugar a 17 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida (sólido amarillo) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,89 – 1,02 (m, 4 H) 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,58 (m, 1 H) 3,00 (m, 2 H) 3,63 (m, 2 H) 3,80 (m, 1 H) 6,09 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,56 (s ancho, <sup>1</sup>H) 7,68 (m, 1 H) 8,17 (s ancho, 1 H) 8,23 (s ancho, 1 H) 8,35 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=8,5 Hz, 1H) 12,87 (s, 1 H) LC-MS-DAD-ELSD: 527(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 15:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído

En un matraz de 10 mL, se introducen 54 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído, preparado en la etapa 5 del ej. 2 en 5 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,3 mL de TFA y se agita 16 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 5 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM/AcOEt (50/50 vol). Se obtienen así 9 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído (sólido amarillo). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,68 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,88 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,57 (m, 2 H) 3,81 (m, 1 H) 6,16 (m ancho, 1 H) 7,36 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 8,23 (s ancho, 1 H) 8,34 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 13,02 (s ancho, 1 H); LC-MS-DAD-ELSD: 486(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 16:** 5-(2,6-difluorofenil)-N-hidroxi-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboximidamida

En un matraz de 10 mL, se introducen 30 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo preparado en el ej. 12, 1,3 mL de metanol, 0,8 ml de THF y 62 mg de trietilamina. Se añaden 44 mg de hidroxiamina en forma de hidrocloreto. La mezcla se calienta 3 h a 65°C y se evapora bajo PR. El sólido obtenido se recoge en 10 mL de agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con DCM y una mezcla de DCM/metanol (80/20 vol) para dar lugar a 9,7 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-hidroxi-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboximidamida en forma de sólido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,91 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 3,56 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 5,95 (s ancho, 2 H) 6,03 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,31 (m, 2 H) 7,66 (m, 1 H) 7,95 (s ancho, 1H) 8,18 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 8,39 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 12,76 (s, 1 H); LC-MS-DAD-ELSD: 516(+)=(M+H)(+).

**Ejemplo 17:** 5-(2,6-difluorofenil)-7-(fluorometil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina

Etapa 1: A partir de 377 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol, preparado en la etapa 1 del ejemplo 3 y de 7 mL de DCM. Se enfría a -70°C mediante un baño de nieve carbónica y se añaden 88 µL de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). Después de 30 min, la mezcla se vierte en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla DCM/AcOEt (85/15 vol), se obtienen así 90 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-7-(fluorometil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=619 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,05 (s, 9 H) 0,88 (m, 2 H) 1,60 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,74 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,58 (m, 2H) 3,66 (m, 2H) 4,44 (m ancho, 1H) 5,58 (d, J=47,4 Hz, 2H) 5,65 (s, 2H) 6,48 (d, J=7,6 Hz, <sup>1</sup>H) 7,33 (t, J=7,5 Hz, 2H) 7,52 (s ancho, <sup>1</sup>H) 7,64 (m, <sup>1</sup>H) 7,82 (d ancho, J=8,1 Hz, 1H) 8,38 (d, J=8,1 Hz, 1H).

Etapa 2: En un matraz de 30 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 87 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-7-(fluorometil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina en 7 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,85 mL de TFA y se agita 3 h a TA. La mezcla se

concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 24 mL de agua y 1,1 mL de una disolución acuosa 0,75 M de amoníaco. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM/MeOH (95/05 vol). Se obtienen así, 27 mg de [5-(2,6-difluorofenil)-7-(fluorometil)-N-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina (sólido amarillo). RMN <sup>1</sup>H: 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,90 (m, 2 H) 3,56 (m, 2 H) 3,80 (m ancho, 1 H) 5,58 (d, J=47,2 Hz, 2 H) 6,05 (d ancho, J=8,0 Hz, <sup>1</sup>H) 7,33 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 7,57-7,73 (m, 2 H) 7,95 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=8,3 Hz, 1H) 12,81 (s, 1H)

**Ejemplo 18:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-carboxamida

10 Etapa 1: En un matraz de 100 mL, equipado con una agitación magnética y con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 600 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 15 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio de reacción, se añaden 448 mg de 1-etanosulfonyl-piperidin-4-ilamina, 1,4 g de carbonato de cesio, 80 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 26 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 4 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de AcOEt (95/05 vol), se obtienen así 436 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=626 (M+); RMN <sup>1</sup>H: -0,06 (s, 9H); 0,88 (m, 2H); 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,58 (m, 2H); 2,07 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,03 (q, J=7,3 Hz, 2H); 3,56 - 3,70 (m, 4H); 4,47 (m, 1 H); 5,67 (s, 2H); 6,69 (d, J = 8,1 Hz, <sup>1</sup>H); 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,66 (m, <sup>1</sup>H); 7,96 (d, J = 1,7 Hz, <sup>1</sup>H); 8,13 (dd, J = 8,3 y 1,7 Hz, 1 H); 8,47 (d, J = 8,3 Hz, 1 H).

25 Etapa 2: En un matraz de 100 mL, provisto de agitación magnética, con un septo en la parte superior de una entrada de argón, se introducen 396 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-carbonitrilo en 4 mL de tolueno. Después de enfriamiento alrededor de 0°C con ayuda de un baño de hielo, se añaden 0,64 mL de ácido sulfúrico al 95% y se agita a TA durante 15 h. La mezcla se enfría a 0°C y se neutraliza con 9 mL de una disolución acuosa de NH<sub>3</sub> 7,5 M. Se extrae con AcOEt, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de MeOH (95/05 vol). Se obtienen así, 174 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida (sólido amarillo). SM (E/I): m/z=514 (M+); RMN <sup>1</sup>H: 1,23 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 1,65 (m, 2H); 2,09 (m, 2H); 2,98 (m, 2H); 3,05 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 3,62 (m, 2H); 3,81 (m, <sup>1</sup>H); 6,09 (d, J = 8,3 Hz, <sup>1</sup>H); 7,33 (m, 2H); 7,55 (s ancho, 1 H); 7,68 (m, 1 H); 8,17 (s ancho, 1 H); 8,23 (s ancho, 1 H); 8,35 (d ancho, J = 8,8 Hz, <sup>1</sup>H); 8,45 (d, J = 8,8 Hz, 1 H); 12,85 (s, 1 H).

35 **Ejemplo 19:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-carbaldehído

40 Etapa 1: En un matraz de tres bocas de 50 mL, equipado con una agitación magnética y una entrada de argón, se introducen 350 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído, preparado en la etapa 5 del ejemplo 2, en 7,8 mL de 1-4 dioxano. Se añaden 195 mg de 1-etilsulfonyl-piperidin-4-ilamina, 880 mg de carbonato de cesio, 59 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 15 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 2 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de AcOEt (75/25 vol) para dar lugar a 195 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído (merengue amarillo). LC-MS-DAD-ELSD 628=(M-H)(+).

45 Etapa 2: En un tubo microondas con una capacidad máxima de 20 ml, se introducen 195 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído en 10 mL de una disolución acuosa 5N de HCl. La mezcla se calienta 20 min en microondas a 100°C, se vierte en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de MeOH (95/5 vol). Se obtienen 90 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído en forma de un merengue amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,23 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,64 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,98 (m, 2H) 3,05 (q, J=7,4 Hz, 2 H) 3,62 (m, 2 H) 3,83 (m, 1 H) 6,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 8,24 (s ancho, 1 H) 8,34 (d ancho, J=8,4 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 10,11 (s, 1 H) 13,02 (s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> m/z = 500

**Ejemplo 20:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído oxima

En un matraz de 25 mL, se introducen 30 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído preparado en el ej. 19 en 2mL de piridina. Se añaden 7 mg de

hidroxilamina en forma de hidrocloreto. Después de 1 h a TA, se evapora la mezcla bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/5 vol), para dar lugar a 22 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído oxima (sólido amarillo). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm con isomería E o Z: 1,23 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,63 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,05 (q, J=7,4 Hz, 2 H) 3,61 (m, 2 H) 3,80 (m, 1 H) 6,08 (m ancho, 1 H) 7,33 (m, 2 H) 7,66 (m, 1 H) 7,86 (s ancho, 1 H) 8,14 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 11,45 (m ancho, 1 H) 12,82 (m ancho, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> m/z = 515

**Ejemplo 21:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol

10 En un matraz de 25 mL, se introducen 30 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído preparado en el ejemplo 19 en 2 mL de metanol. El medio se enfría a 5°C. Se añaden 12 mg de borohidruro de sodio. Después de 30 min a 5°C, se evapora la mezcla bajo PR. El sólido obtenido se recoge en 10 mL de una disolución acuosa 0,5 M de HCl. Se extrae con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/5 vol) para dar lugar a 12 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol (sólido amarillo). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,23 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,62 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 2,97 (m, 2 H) 3,05 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 3,61 (m, 2 H) 3,79 (m, 1 H) 4,63 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 5,36 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 6,01 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 7,59 (s ancho, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 7,83 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 12,68 (s, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> m/z = 502

20 **Ejemplo 22:** 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-sulfamoilpiperidin-4-il]amino]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida

Etapa 1: Se introducen 707 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo en 17 mL de 1,4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en la mezcla, se añaden 846 mg de 4-aminopiperidina-1-sulfonamida, 2,15 g de carbonato de cesio, 95 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 30 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 20 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63  $\mu\text{m}$ ), eluyendo con una mezcla DCM/EtOH/NH<sub>3</sub>(disolución 7N en MeOH) (90/10/1 vol), se obtienen así 407 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-4-ilamino)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo (aceite amarillo). RMN  $^1\text{H}$ : -0,05 (s ancho, 9 H) 0,88 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 1,39 (m, 2 H) 1,93 (m, 2 H) 2,08 (m extendido, 1 H) 2,39 (m, 2 H) 2,93 (m, 2 H) 3,71 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 4,42 (m, 1 H) 5,66 (s, 2H) 6,58 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,33 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 7,66 (m, 1 H) 7,95 (s ancho, 1 H) 8,12 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=8,3 Hz, 1 H).

Etapa 2: 375 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-(piperidin-4-ilamino)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo, 2 mL de DME y 84 mg de sulfamida se mezclan y se calientan en microondas 1 h a 150°C. Después de evaporar el disolvente, se hace precipitar la sulfamida en exceso por adición de éter etílico, se filtra con succión sobre frita y se concentra bajo PR el filtrado. Se obtienen 439 mg de 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (sólido amarillo). RMN  $^1\text{H}$ : -0,05 (m, 9 H) 0,88 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 1,61 (m, 2 H) 2,09 (m, 2H) 2,53 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,49 (m, 2 H) 3,67 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 4,40 (m, 1H) 5,67 (s, 2 H) 6,67 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 6,73 (s, 2 H) 7,34 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 7,95 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

Etapa 3 Se introducen 54 mg de 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida en 0,5 mL de tolueno. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 90  $\mu\text{L}$  de ácido sulfúrico al 95% y se agita a TA durante 24 h. La mezcla restante se enfría a 0°C y se neutraliza con 9 mL de una disolución acuosa de amoniaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40  $\mu\text{m}$ ), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/05 en volúmenes). Se obtienen 7 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-sulfamoilpiperidin-4-il]amino]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida (sólido amarillo). RMN  $^1\text{H}$ : 1,67 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 3,47 (m, 2 H) 3,71 (m, 1 H) 6,01 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,70 (s ancho, 2 H) 7,33 (t, J=7,7 Hz, 2 H) 7,55 (s ancho, 1 H) 7,68 (m, 1 H) 8,17 (s ancho, 1 H) 8,22 (s ancho, 1 H) 8,35 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 12,84 (s, 1 H)

**Ejemplo 23:** 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-[(E/Z)-(hidroxiimino)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida

Etapa 1 A partir de 406 mg de 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida preparada en la etapa 2 del ej. 22 y de 4 mL de tolueno, se añaden 3 mL de DCM y se enfría a 0°C mediante un baño de hielo. Se añaden gota a gota 970  $\mu\text{L}$  de hidruro de diisobutilaluminio y se agita 2 h a aproximadamente 0°C. La mezcla se vierte en sosa 0,1M, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63  $\mu\text{m}$ ), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (90/10 en volúmenes). Se

obtienen 251 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (aceite amarillo) utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5 Etapa 2: Se introducen 250 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida en 5 mL de tolueno. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 206 µL de ácido sulfúrico al 95% y se continúa la agitación 1 h a 0°C. La mezcla se neutraliza con 10 mL de una disolución acuosa de amoníaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/etanol (90/10 en volúmenes). Se obtienen 38 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (sólido amarillo). RMN <sup>1</sup>H: 1,62 – 1,72 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,62 – 2,71 (m, 2 H) 3,47 (m, 2 H) 3,67 – 3,76 (m, 1 H) 6,14 (m extendido, 1 H) 6,73 (s, 2 H) 7,36 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,67 – 7,75 (m, 1 H) 8,23 (s ancho, 1 H) 8,34 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 8,57 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 13,04 (s ancho, 1 H)

15 Etapa 3: Se introducen 38 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida en 2 mL de piridina, se añaden 9 mg de hidrocloreto de hidroxilamina y se agita 48 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en AcOEt, se lava con una disolución acuosa 1 M de fosfato de potasio y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (20-45 µm), eluyendo con una mezcla DCM/EtOH (80/20 vol), se obtienen 19 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-[(E/Z)-(hidroxiimino)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (sólido amarillo). RMN <sup>1</sup>H: 1,60 – 1,73 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,68 (m, 2 H) 3,44 – 3,53 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 5,97 (d ancho, J=6,4 Hz, 1 H) 6,70 (s, 2 H) 7,32 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 7,68 (m, 1 H) 7,84 (s ancho, 1 H) 8,14 (d ancho, J=8,7 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,41 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 11,42 (s ancho, 1 H) 12,79 (s ancho, 1 H)

**Ejemplo 24:** 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina

25 Etapa 1. Se introducen 342 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-7-yodo-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 13 mL de 1-4-dioxano. Se añaden 74 mg de ácido 4-pirazol borónico, 77 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y 165 mg de carbonato de sodio. La mezcla se calienta 4h30 a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/05 vol), se obtienen así, 136 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-(1H-pirazol-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (merengue blanco) utilizado tal cual en la etapa siguiente.

35 Etapa 2: Se introducen 115 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-(1H-pirazol-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 2 mL de DMF, 0,26 mL de diisopropil-etilamina y 77 µL de cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo. Se agita el medio de reacción durante 18 h a TA, se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía en gel de sílice (20-45 µm), eluyendo con una mezcla de DCM y de metanol (98/02 vol), se obtienen así 116 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína (polvo amarillo). RMN <sup>1</sup>H: -0,01 (d, J=5,9 Hz, 4 H) 0,82 – 1,00 (m, 1 H) 3,60 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 3,77 (t, 1 H) 5,46 (s, 1 H) 5,92 (s, 1 H) 7,42 (t, 1 H) 7,71 – 7,83 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,28 (dd, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H).

45 Etapa 3: Se introducen 110 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 5 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en el medio, se añaden 57 mg de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilamina, 199 mg de carbonato de cesio, 16 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 5 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 2 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (97,5/2,5 vol), se obtienen 77 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-3-amina (merengue amarillo). RMN <sup>1</sup>H: -0,07 (s, 9 H) -0,02 (s, 9 H) 0,84 (t, J=8,3 Hz, 2H) 0,90 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 1,56 – 1,68 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,76 (m, 2 H) 2,86 (s, 3 H) 3,56 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 3,61 (m, 2H) 3,68 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 4,47 – 4,57 (m, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 5,65 (s, 2 H) 6,46 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 7,59 (s ancho, 1 H) 7,66 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,34 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

55 Etapa 4: Se introducen 73 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazol-4-il)-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina en 5 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 0,58 mL de TFA y se agita a TA durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 23 mL de agua y se neutraliza con una disolución acuosa de amoníaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con DCM y con una mezcla DCM/metanol (90/10 vol) para dar lugar a 5 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-(1H-

60

pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina (sólido amarillo).RMN <sup>1</sup>H: 1,61 – 1,74 (m, 2 H) 2,06 – 2,16 (m, 2 H) 2,87 (s, 3 H) 2,89 – 2,95 (m, 2 H) 3,52 – 3,60 (m, 2 H) 3,75 – 3,84 (m, 1 H) 5,98 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,31 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 7,65 – 7,71 (m, 2 H) 7,82 – 7,88 (m extendido, 1 H) 8,15 – 8,24 (m extendido, 1 H) 8,18 (d ancho, J=8,3 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 12,66 (s, 1 H) 13,05 (s ancho, 1 H)

5 **Ejemplo 25:** 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina

Etapa 1: Se introducen 239 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]amino]-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-7-etinil-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína preparada en la etapa 4 del ej. 7 en 4 mL de metanol y 4 mL de DMF, se añaden 208 µL de trimetilsilil azida y 15 mg de yoduro de cobre (I). Después de 2 h de calentamiento a 100°C, se añaden 104 µL de trimetilsilil azida y 7 mg de yoduro de cobre (I) y se continúa el calentamiento 2 h a 100°C. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (40-63 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (95/05 vol), se obtienen 121 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-3-amina (merengue amarillo). RMN <sup>1</sup>H: -0,04 (s, 9 H) 0,90 (m, 2 H) 1,61 (m, 2 H) 2,12 (m, 2 H) 2,75 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 3,57 (m, 2 H) 3,68 (m, 2 H) 4,47 (m, 1 H) 5,66 (s, 2 H) 6,49 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,36 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 7,67 (m, 1 H) 8,01 (s ancho, 1 H) 8,25 (d ancho, J=8,5 Hz, 1 H) 8,41 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,43 (m extendido parcialmente enmascarado, 1 H) 15,28 (m extendido, 1 H)

Etapa 2: Se introducen 116 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina en 10 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 1,1 mL de TFA y se agita 5 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 60 mL de agua y se neutraliza con una disolución acuosa de amoníaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (92,5/7,5 vol) para conducir a 10 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-7-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina (sólido amarillo). RMN <sup>1</sup>H: 1,62 – 1,75 (m, 2 H) 2,10 (m, 2 H) 2,82 – 2,97 (m, 5 H) 3,57 (m, 2 H) 3,74 – 3,86 (m, 1 H) 6,04 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 7,35 (t, J= 8,0 Hz, 2 H) 7,63 – 7,75 (m, 1 H) 8,13 (s ancho, 1 H) 8,39 (d ancho, J=8,6 Hz, 1 H) 8,45 (m extendido, 1 H) 8,49 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 12,77 (s, 1 H) 15,23 (m extendido, 1 H)

25 **Ejemplo 26:** 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida

30 Se introducen 306 mg de 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida en 20 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 1,5 mL de TFA y se agita 16 h a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 30 mL de agua y se neutraliza con 2 mL de una disolución acuosa de amoníaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol/NH<sub>4</sub>OH (92,5/7,5/0,75 en volúmenes). Se obtienen 8 mg de 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida. RMN <sup>1</sup>H: 1,61 – 1,73 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 2,63 – 2,72 (m, 2 H) 3,47 (m, 2 H) 3,67 – 3,76 (m, 1 H) 6,13 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 6,70 (s, 2 H) 7,34 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,65 – 7,74 (m, 1 H) 8,18 (s ancho, 1 H) 8,28 (d ancho, J=8,6 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 13,05 (s, 1 H)

35 **Ejemplo 27:** 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-(hidroximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida

40 Etapa1 Se introducen 449 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-formil-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida preparada en la etapa 1 del ejemplo 23 en 20 mL de metanol. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 34 mg de NaBH<sub>4</sub> y se agita durante 1 h. Se añaden 3 mL de acetona y se vierte la mezcla en una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol/NH<sub>4</sub>OH (95/5/0,5 en volúmenes). Se introducen 197 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-(hidroximetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (merengue amarillo). RMN <sup>1</sup>H: - 0,05 (s, 9 H) 0,88 (t, J=8,3, 2 H) 1,58 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,48 (m, 2 H) 3,66 (t, J=8,3 Hz, 2 H) 4,34 – 4,43 (m, 1 H) 4,58 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 5,38 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 6,39 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 6,70 (s, 2 H) 7,30 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,43 (s ancho, 1 H) 7,58 – 7,67 (m, 1 H) 7,70 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=8,3 Hz, 1 H)

45 Etapa2 Se introducen 194 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-(hidroximetil)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida en 25 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 1,9 mL de TFA y se agita 2h30 a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 50 mL de agua y se neutraliza con 2,5 mL de una disolución acuosa de amoníaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol/NH<sub>4</sub>OH (90/10/1 en

volúmenes). Se obtienen 28 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-(hidroximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida. RMN <sup>1</sup>H: 1,60 – 1,73 (m, 2 H) 2,05 – 2,16 (m, 2 H) 2,62 – 2,73 (m, 2 H) 3,46 (d, J=11,2 Hz, 2 H) 3,64 – 3,76 (m, 1 H) 4,63 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 5,34 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 5,75 (s, 1 H) 5,91 (d, 1 H) 6,70 (s, 2 H) 7,32 (t, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,61 – 7,71 (m, 1 H) 7,84 (dd, 1 H) 8,35 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 12,66 (s, 1 H)

5 **Ejemplo 28:** 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida

Etapa 1: Se procede como en la etapa 3 del ej. 24, introduciendo 310 mg de 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína en 8 mL de 1-4-dioxano. Después de burbujear 10 min argón en la mezcla, se añaden 244 mg de 4-aminopiperidina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo, 755 mg de carbonato de cesio, 63 mg de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y 20 mg de acetato de paladio (II). La mezcla se calienta 3 h a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol (90/10 vol), se obtienen 340 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 628 =(M+H)

15 Etapa 2: Se introducen 340 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-carboxilato de 2-metilpropan-2-ilo en 16 mL de metanol y 1,5 ml de THF. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 2,7 mL de disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano y se agita a TA durante 5 h. La mezcla se vierte sobre 200 mL de una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol/amoniaco (90/10/1 vol), para dar lugar a 180 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-N-(piperidin-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 528 =(M+H)

25 Etapa 3: 180 mg de 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-N-(piperidin-4-il)-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina, 2 mL de DME y 41 mg de sulfamida se mezclan y se calientan en microondas 1 h a 150°C. La mezcla se vierte en agua, se extrae con AcOEt, se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol/amoniaco (95/05/0,5 vol), se obtienen 183 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (sólido amarillo). LC-MS-DAD-ELSD: 607 =(M+H)

30 Etapa 4: Se introducen 183 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-2-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida en 24 mL de DCM. Después de enfriar a aproximadamente 0°C mediante un baño de hielo, se añaden 1,9 mL de TFA y se agita 2h30 a TA. La mezcla se concentra bajo PR y el sólido obtenido se recoge en 50 mL de agua y se neutraliza con 2,5 mL de una disolución acuosa de amoniaco 7,5 M. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra bajo PR. Se purifica por cromatografía flash en gel de sílice (15-40 µm), eluyendo con una mezcla DCM/metanol/amoniaco (90/10/1 en volúmenes). Se obtienen así 28 mg de 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino]piperidina-1-sulfonamida (sólido amarillo claro). LC-MS-DAD-ELSD: 477=(M+H) RMN <sup>1</sup>H: 1,66 (m, 2 H) 2,11 (m, 2 H) 2,67 (m, 2 H) 3,46 (m, 2 H) 3,70 (m, 1 H) 6,03 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 6,72 (s, 2 H) 7,26 – 7,40 (m, 3 H) 7,68 (m, 1 H) 7,88 (td J=9,0, 2,5 Hz, 1 H) 8,50 (dd, J=9,0, 5,5 Hz, 1 H) 12,79 (s, 1 H)

40 **Determinación de CI50 para células HeLa (ATCC CCL-2)**

Para este ensayo, se utilizan líneas celulares tumorales adherentes. Su proliferación se mide mediante la cantidad de 14C-timidina incorporada en el interior de las células. Las células se ponen en placas Cytostar de 96 pocillos con medio de cultivo y se incuban durante 4 h a 37°C – 5% CO<sub>2</sub>. Los productos a ensayar se añaden y las placas se vuelven a poner en el incubador. La 14C-timidina se añade al medio después de 72 h de tratamiento y las células se incuban durante 24 h. La medida de la incorporación de 14C-timidina se realiza mediante un lector MicroBeta (Perkin Elmer) después de estas 24 h de « pulso ». La duración total del tratamiento de las células con el producto a ensayar es de 96 h.

50 Para cada ensayo, las placas se preparan a las concentraciones celulares deducidas. Los productos se ensayan en 10 concentraciones en duplicado. Habitualmente la primera concentración es 10 µM aunque puede variar así como la razón de dilución en función del nivel de actividad de los productos. Las diluciones seriadas se hacen en DMSO puro y cada concentración se diluye en medio de cultivo. Todos los productos se ensayan en dos ensayos independientes.

Material utilizado

Dulbecco (Gibco 11960-044)

Suero de ternera fetal inactivado (SVF) (Gibco 10500-056)

Penicilina – Estreptomycin - Glutamina (PSG) (Gibco 10378-016)

5 Placa de 96 pocillos Cytostar (Amersham RPNQ0162)

DMSO (Sigma D2650)

<sup>14</sup>C-Timidina (NEN NEC-568)

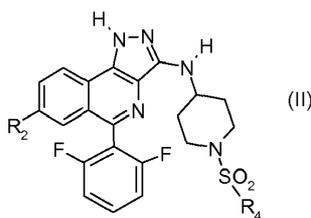
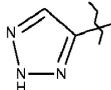


TABLA I

Ejemplo	esquema de síntesis	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	Cl <sub>50</sub> HeLa [nM]
1	1 – vía 3	-C(=O)NH <sub>2</sub>	-Me	259
2	1 – vía 2	-CH=N-OH	-Me	100
3	1 – vía 2	-CH <sub>2</sub> OH	-Me	248
4	1 – vía 2	-C(=O)NH <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	789
5	1 – vía 1	-CH=CH <sub>2</sub>	-Me	2.580
6	1 – vía 1	-F	-Me	890
7	1 – vía 2	-C≡CH	-Me	1.500
8	1 – vía 1	-C(=O)OMe	-Me	7.285
9	1 – vía 3	-C(=S)NH <sub>2</sub>	-Me	597
10	1 – vía 1	-H	-Me	2.044
11	1 – vía 1	-CN	-Cy	909
12	1 – vía 1	-CN	-Me	899
13	1 – vía 1	-CN	-Et	954
14	1 – vía 3	-C(=O)NH <sub>2</sub>	-Cy	413
15	1 – vía 2	-C(=O)H	-Me	488
16	1 – vía 3		-Me	2.350
17	1 – vía 2	-CH <sub>2</sub> F	-Me	263
18	1 – vía 2	-C(=O)NH <sub>2</sub>	-Et	554
19	1 – vía 1	-C(=O)H	-Et	451
20	1 – vía 2	-CH=N-OH	-Et	138
21	1 – vía 2	-CH <sub>2</sub> OH	-Et	338
22	1 – vía 2	-C(=O)NH <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>	411
23	1 – vía 3	-CH=N-OH	-NH <sub>2</sub>	126
24	1 – vía 2		-Me	2.125

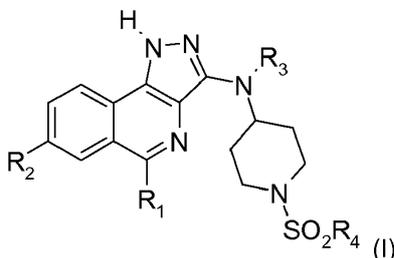
ES 2 515 240 T3

Ejemplo	esquema de síntesis	R <sub>2</sub>	R <sub>4</sub>	CI <sub>50</sub> HeLa [nM]
25	1 – vía 2		-Me	2.283
26	1 – vía 1	-CN	-NH <sub>2</sub>	1.660
27	1 – vía 2	-CH <sub>2</sub> OH	-NH <sub>2</sub>	456
28	6	-F	-NH <sub>2</sub>	230

Me: metilo, Et: etilo, Cy: ciclopropilo

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



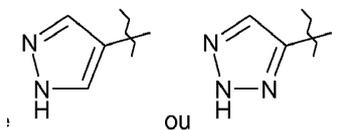
en la que:

- 5
- R<sub>1</sub> representa un grupo fenilo eventualmente sustituido con uno o varios átomo(s) de halógeno;
  - R<sub>2</sub> representa:
    - un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano;
    - un grupo -C(=O)Y en el que Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo -NH<sub>2</sub> o -ORa;
    - un grupo -C(=S)NH<sub>2</sub>;

10

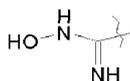
    - un grupo -C(=NH)NH-OH;
    - un grupo -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>F;
    - un grupo -CH=N-OH;
    - un grupo -CH=CH<sub>2</sub> o -C≡C-Ra;
    - un grupo

15



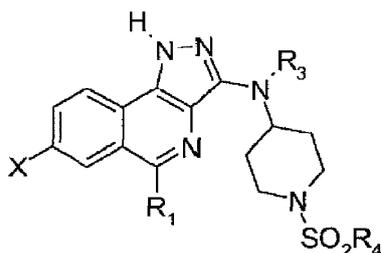
representando R<sub>a</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

- R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);
  - R<sub>4</sub> representa un grupo -NH<sub>2</sub>, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), fluoroalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>).
- 20
2. Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado porque R<sub>1</sub> representa el grupo 2,6- difluoro-fenilo y R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno.
3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque R<sub>2</sub> se elige entre: H, -C(=O)H, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH=N-OH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH=CH<sub>2</sub>, -F, -C≡CH, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -CN,

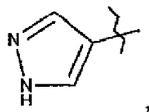


- 25
4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque R<sub>4</sub> se elige entre: -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o el grupo ciclopropilo.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido de la siguiente lista:
- 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehido oxima;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol;

- 5-(2,6-difluoro-fenil)-3-[[1-(trifluorometanosulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-vinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína;
  - 5 ■ 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-7-etinil-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxilato de metilo;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbotioamida;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-carbonitrilo;
  - 10 ■ 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-1-carbonitrilo;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbonitrilo;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído;
  - 15 ■ 5-(2,6-difluorofenil)-N-hidroxi-3-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboximidamida;
  - [5-(2,6-difluorofenil)-7-(fluorometil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carbaldehído oxima;
  - 20 ■ 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(etilsulfonil)piperidin-4-il]amino]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-7-il]-metanol;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-3-[[1-(sulfamoil)piperidin-4-il]amino]-2H-pirazolo[4,3-c]isoquinoleína-7-carboxamida;
  - 4-((5-(2,6-difluorofenil)-7-[(E/Z)-(hidroxiimino)metil]-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il)amino)piperidina-1-sulfonamida;
  - 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-7-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina;
  - 25 ■ 5-(2,6-difluorofenil)-N-[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]-1-(2H-1,2,3-triazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-amina;
  - 4-[[7-ciano-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino)piperidina-1-sulfonamida;
  - 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-1-(hidroximetil)-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino)piperidina-1-sulfonamida;
  - 4-[[5-(2,6-difluorofenil)-7-fluoro-1H-pirazolo[4,3-c]isoquinolein-3-il]amino)piperidina-1-sulfonamida.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en forma de base o de una sal de adición a un ácido.
- 30 7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores:

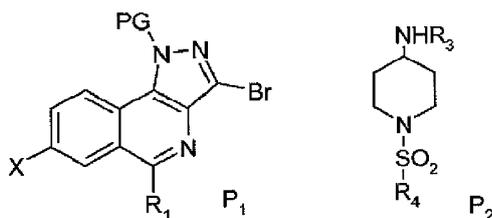


en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, y X representa un átomo de hidrógeno o de flúor, un grupo ciano, -C(=O)H, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡C-SiMe<sub>3</sub>, -COOR<sub>a</sub>, representando R<sub>a</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o el grupo,



5 que consiste en:

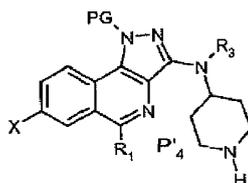
(i) acoplar los compuestos P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> en presencia de un complejo de paladio y opcionalmente de una base:



(ii) desproteger el producto obtenido en la etapa (i) anterior.

o bien que consiste en:

10 (i') hacer reaccionar el compuesto P'4 de fórmula:

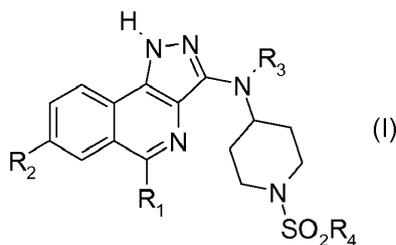


con R<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Cl,

(ii') desproteger el producto obtenido en la etapa (i) anterior,

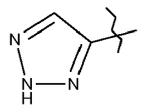
representando PG un grupo protector de la función NH del ciclo pirazol.

15 8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6:



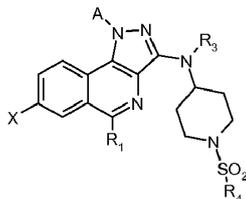
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 6, y R<sub>2</sub> representa uno de los grupos siguientes: -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)H, -CH=N-OH, -

CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>F, -C≡CH,



20

a partir del compuesto de fórmula:



en la que X representa un grupo  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$  y A representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG que protege la función NH del ciclo pirazol, que consiste en:

5 (I)

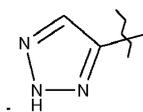
- hidrolizar el grupo  $X = -\text{CN}$  en grupo  $R_2 = -\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$  o  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;
- transformar el grupo  $X = -\text{CN}$  en grupo  $R_2 = -\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$  en presencia de sulfuro de amonio bajo microondas;
- reducir el grupo  $X = -\text{CN}$  en grupo  $R_2 = -\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ;
- transformar el grupo  $X = -\text{C}(=\text{O})\text{H}$  en grupo  $R_2 = -\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$  en presencia de  $\text{NH}_2\text{OH}$ ;

10 • reducir el grupo  $X = -\text{C}(=\text{O})\text{H}$  en grupo  $R_2 = -\text{CH}_2\text{OH}$ ;

- transformar el grupo  $X = -\text{C}\equiv\text{C}-\text{SiMe}_3$  en grupo  $R_2 = -\text{C}\equiv\text{CH}$ ;

- fluorar el grupo  $X = -\text{CH}_2\text{OH}$  en grupo  $R_2 = -\text{CH}_2\text{F}$ ;

- transformar el grupo  $X = -\text{C}\equiv\text{CH}$  en grupo  $R_2 =$



15 por cicloadición en presencia de azoturo de trimetilsililo  $\text{N}_3\text{SiMe}_3$ .

(ii) llegado el caso desproteger el producto obtenido en la etapa (i) anterior.

9. Medicamento caracterizado porque comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6.

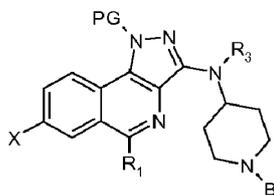
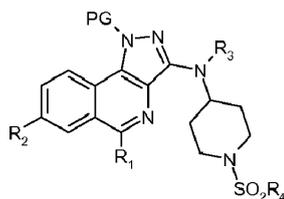
10. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 11. Compuesto según la reivindicación 1 a 6 para su utilización como agente anticancerígeno.

12. Utilización de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la fabricación de un anticanceroso.

13. Compuesto de la fórmula:

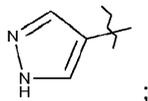
o de fórmula



en las que:

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tales como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 5;
- X representa un átomo de hidrógeno o de flúor, un grupo ciano, -C(=O)H, -CH=CH<sub>2</sub>, -C≡C-SiMe<sub>3</sub>, -C≡CH, -COOR<sub>a</sub>, representando R<sub>a</sub> un átomo

5 de hidrógeno o un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o el grupo



- PG representa un grupo protector de la función NH del grupo pirazol susceptible de proteger dicha función durante una reacción de acoplamiento Büchwald-Hartwig;

10 ■ B representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector PG' de la función amina susceptible de proteger dicha función durante una reacción de acoplamiento Büchwald-Hartwig.

14. Compuesto según la reivindicación 13 en el que PG representa SEM o SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> y/o PG' representa BOC.

15. Utilización de un compuesto según la reivindicación 13 ó 14 como intermedio de reacción para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1 a 6.