

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 798**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.09.2013 PCT/US2013/057826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039434**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.09.2013 E 13762666 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2892891**

54 Título: **Alcoxi pirazoles como activadores de la guanilato ciclasa soluble**

30 Prioridad:

07.09.2012 US 201261697899 P

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

18.03.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**BRENNEMAN, JEHROD BURNETT;
GINN, JOHN DAVID;
LOWE, MICHAEL D.;
SARKO, CHRISTOPHER RONALD;
TASBER, EDWARD S. y
ZHANG, ZHONGHUA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 748 798 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

Alcoxi pirazoles como activadores de la guanilato ciclasa soluble

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que son útiles como activadores de la guanilato ciclasa soluble y de ese modo son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades que están mediadas o sustentadas por el descenso o la disminución de la actividad de la guanilato ciclasa soluble, incluyendo
10 enfermedades cardiovasculares, enfermedades renales, diabetes, trastornos fibróticos, trastornos urológicos, trastornos neurológicos y trastornos inflamatorios. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en métodos de tratamiento de diversas enfermedades y trastornos.

15 Antecedentes

La guanilato ciclasa soluble (GCs) es un receptor del óxido nítrico (NO) que se encuentra en el citoplasma de muchos tipos de células. En los seres humanos, la GCs funcional es un heterodímero compuesto por una subunidad alfa 1 o alfa 2 combinada con la subunidad beta 1 que tiene un grupo prostético hemo. En condiciones no
20 fisiopatológicas, la unión de NO al grupo hemo de la GCs activa la enzima para catalizar la conversión de guanosina-5'-trifosfato (GTP) en monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). El GMPc es un segundo mensajero que ejerce efectos por modulación de las isoformas de la proteína quinasa dependiente de GMPc (PKG), fosfodiesterasas y canales de iones activados por GMPc. Al hacerlo de ese modo, se ha demostrado que la GCs modula numerosas rutas asociadas a enfermedades que incluyen hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, fibrosis renal y disfunción eréctil (O. Evgenov *et al.*, Nature Reviews, 2006,
25 5, 755-768 e Y. Wang-Rosenke *et al.*, Curr. Med. Chem., 2008, 15, 1396-1406).

En condiciones normales, el hierro de la GCs existe en estado ferroso que es capaz de unirse a NO y a monóxido de carbono (CO). Sin embargo, en condiciones de estrés oxidativo que se pueden producir en diversas enfermedades,
30 los informes publicados indican que el hierro del hemo se oxida al estado férrico que es incapaz de activarse por NO o CO. Se ha propuesto la hipótesis de que la incapacidad del NO para enviar señales a través de la GCs con el hierro del hemo oxidado contribuye a los procesos de la enfermedad. Recientemente, se han descrito dos clases nuevas de compuestos que potencian la actividad de la GCs de manera dependiente del hemo (estimuladores de GCs) y de manera independiente del hemo (activadores de GCs). La actividad de los estimuladores de GCs muestra
35 sinergia con NO para aumentar la producción de GMPc, mientras que los activadores de GCs solo son aditivos con NO para aumentar los niveles de GMPc (O. Evgenov *et al.*, Nature Reviews, 2006, 5, 755-768). Tanto los estimuladores como los activadores de GCs han demostrado beneficios en modelos animales de enfermedad. Los activadores de GCs proporcionan la ventaja de poder fijar como diana preferentemente la forma enferma y no funcional de la enzima. Los activadores de GCs incluyen BAY 58-2667 (cinaciguat) (JP Stasch *et al.*, Brit J. Pharmacol., 2002, 136, 773-783) y HMR-1766 (ataciguat) (U. Schindler *et al.*, 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268). También se describen activadores de GCs en los documentos de Patente WO 2009/071504, WO
40 2009/032249 y WO 2010/015653.

El NO tiene un papel importante en el mantenimiento de las funciones celular y tisular normales. Sin embargo, la señalización adecuada en la ruta del NO se puede interrumpir en varios etapas. La señalización de NO puede verse
45 afectada por niveles reducidos de enzimas óxido nítrico sintasa (NOS), la actividad de NOS, la biodisponibilidad de NO, los niveles de la GCs y la actividad de la GCs. Los activadores de GCs tienen el potencial de sortear el impedimento funcional producido por todos estos impedimentos. Dado que la activación de la GCs se produce corriente abajo de la síntesis de NO o la disponibilidad de NO, estas deficiencias no afectarán a la actividad de los
50 activadores de GCs. Como se ha descrito anteriormente, la actividad de la GCs que se ve interrumpida por la oxidación del hierro del hemo será corregida por los activadores de GCs. De ese modo, los activadores de GCs tienen el potencial de proporcionar beneficios en numerosas enfermedades causadas por una señalización defectuosa en la ruta del NO.

La activación de la GCs tiene el potencial de proporcionar beneficio terapéutico para aterosclerosis y arteriosclerosis. Se ha demostrado que el tratamiento con Cinaciguat previene la hiperplasia neointimal después de denudación
55 endotelial por lesión de alambre de la arteria carótida en ratas (K. Hirschberg *et al.*, Cardiovasc. Res., 2010, 87, Supl. 1, S100, Resumen 343). Ataciguat inhibió la formación de placa aterosclerótica en ratones ApoE ^{-/-} alimentados con una dieta alta en grasas (M. van Eickels, BMC Pharmacology, 2007, 7, Supl. 1, S4). La disminución de la producción de NO en ratones deficientes en óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) aumentó la inflamación vascular y la resistencia a la insulina en respuesta al exceso de nutrientes. En el mismo estudio, el inhibidor de fosfodiesterasa 5 (PDE5), sildenafil, redujo la inflamación vascular y la resistencia a la insulina en ratones
60 alimentados con una dieta alta en grasas (N. Rizzo *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2010, 30, 758-765). Por último, después de una lesión por balón de arterias carótidas de ratas *in vivo*, un estimulador de GCs (YC-1) inhibió la formación de neotima (C. Wu, J. Pharmacol. Sci., 2004, 94, 252-260).

Las complicaciones de la diabetes se pueden reducir mediante la activación de la GCs. La supresión inducida por glucosa de la liberación de glucagón se pierde en los islotes pancreáticos que carecen de PKG, sugiriendo de ese modo un papel de la producción de GMPc mediada por GCs en la regulación de la glucosa (V. Leiss *et al.*, BMC Pharmacology, 2009, 9, Supl. 1, P40).

5 Esté bien establecido clínicamente que la elevación de los inhibidores de GMPc por tratamiento con PDE5 es eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil (ED). Sin embargo, un 30 % de los pacientes con ED son resistentes al tratamiento con inhibidores de la PDE5 (S. Gur *et al.*, Curr. Pharm. Des., 2010, 16, 1619-1633). El estimulador de GCs BAY-41-2272 es capaz de relajar el músculo del cuerpo cavernoso de manera dependiente de la GCs, sugiriendo de ese modo que una mayor actividad de la GCs podría proporcionar beneficios a los pacientes con ED (C. Teixeira *et al.*, J. Pharmacol. & Exp. Ther., 2007, 322, 1093-1102). Además, los estimuladores de GCs y los activadores de GCs utilizados de forma individual o en combinación con el inhibidor de la PDE5 fueron capaces de tratar ED en modelos animales (documento de Patente WO 10/081647).

15 Existe evidencia de que la activación de la GCs puede ser útil para prevenir fibrosis tisular, incluyendo la de pulmón, hígado y riñón. Se cree que los procesos de transición epitelial a mesenquimal (EMT) y conversión de fibroblastos a miofibroblastos contribuyen a la fibrosis tisular. Cuando se combinó Cincaciguat o BAY 41-2272 con sildenafil, se inhibió la conversión de fibroblastos a miofibroblastos de pulmón (T. Dunkern *et al.*, Eur. J. Pharm., 2007, 572, 12-22). NO es capaz de inhibir la EMT de las células epiteliales alveolares (S. Vyas-Read *et al.*, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2007, 293, 1212-1221), lo que sugiere que la activación de la GCs está involucrada en este proceso. También se ha demostrado que el NO inhibe la señalización de TGF beta glomerular (E. Dreieicher *et al.*, J. Am. Soc. Nephrol., 2009, 20, 1963-1974) que indica que la activación de la GCs puede inhibir esclerosis glomerular. En un modelo de suero de cerdo y un modelo de tetracloruro de carbono de fibrosis hepática, un activador de GCs (BAY 60-2260) fue eficaz en la inhibición de fibrosis (A. Knorr *et al.*, Arzneimittel-Forschung, 2008, 58, 71-80).

25 Los estudios clínicos han demostrado eficacia en el uso del activador de GCs cinaciguat para el tratamiento de insuficiencia cardíaca descompensada aguda (H. Lapp *et al.*, Circulation, 2009, 119, 2781-2788). Esto es consistente con los resultados de un modelo de insuficiencia cardíaca inducida por taquicardia canina que en la infusión intravenosa aguda de cinaciguat fue capaz de producir descarga cardíaca (G. Boerrigter *et al.*, Hypertension, 2007, 49, 1128-1133). En un modelo de insuficiencia cardíaca crónica inducida por infarto de miocardio de rata, HMR 1766 mejoró la función cardíaca y redujo la fibrosis cardíaca, lo que fue potenciado por ramipril (F. Daniela, Circulation, 2009, 120, Supl. 2, S852-S853).

35 Los activadores de GCs se pueden usar para tratar hipertensión. Esto se ha demostrado claramente en estudios clínicos en los que la dosis de cinaciguat se valora basándose en la magnitud de la reducción de la presión arterial alcanzada (H. Lapp *et al.*, Circulation, 2009, 119, 2781-2788). Estudios preclínicos que utilizan cinaciguat habían demostrado previamente la capacidad de activación de la GCs para reducir la presión arterial (J.-P. Stasch *et al.*, 2006, J. Clin. Invest., 116, 2552-2561). También se han informado hallazgos similares que usan el activador de GCs HMR 1766 (U. Schindler *et al.*, 2006, Mol. Pharmacol., 69, 1260-1268).

40 La activación de la GCs tiene el potencial de reducir la inflamación mediante efectos sobre el endotelio. BAY 41-2272 y un donador de NO inhibieron el engarce y la adhesión de leucocitos en ratones con deficiencia de eNOS. Se demostró que esto está mediado por la regulación negativa de la expresión de la molécula de adhesión P-selectina (A. Ahluwalia *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 1386-1391). Se demostró que los inhibidores de la NOS y GCs aumentan la expresión de ICAM inducida por endotoxina (LPS) en los vasos de microcirculación mesentérica. Esto se reduce con un donador de NO de forma dependiente de GMPc. El tratamiento de ratones con inhibidores de NOS o GCs aumentó la migración de neutrófilos, el engarce y la adhesión inducida por LPS o carragenano (D. Dal Secco, Nitric Oxide, 2006, 15, 77-86). Se ha demostrado que la activación de la GCs produce protección frente a la lesión por isquemia-reperfusión usando BAY 58-2667 tanto *in vivo* como en un modelo de corazón aislado (T. Krieg *et al.*, Eur. Heart J., 2009, 30, 1607-6013). Se obtuvieron resultados similares usando el mismo compuesto en un modelo canino de paro cardioplégico y circulación extracorpórea (T. Radovits *et al.*, Eur J. Cardiothorac. Surg., 2010).

55 Algunos estudios han indicado el potencial de activación de la GCs para tener efectos antinociceptivos. En los modelos de diabetes inducida por estreptozotocina de nocicepción en ratones (ensayo de retorcimiento) y ratas (hiperalgesia de las patas), la elevación de los niveles de GMPc mediante la administración de sildenafil bloqueó la respuesta al dolor, lo que a su vez fue derogado por un inhibidor de NOS o GCs (C. Patil *et al.*, Pharm., 2004, 72, 190-195). Se ha demostrado que el inhibidor de GCs 1H-1,2,4-oxadiazolo4,2-a.quinoxalin-1-ona (ODQ) bloquea los efectos antinociceptivos de diversos agentes, incluido meloxicam y diseleniuro de difenilo en un modelo de dolor inducido por formalina (P Aguirre-Banuelos *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2000, 395, 9-13 y L. Savegnago *et al.*, J. Pharmacy Pharmacol., 2008, 60, 1679-1686) y xilazina en una presión de la pata modelo (T. Romero *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2009, 613, 64-67). Además, ataciguat se comportó como antinociceptivo en el modelo de carragenano de hiperalgesia térmica desencadenada por inflamación y el modelo de lesión nerviosa preservada de dolor neuropático en ratones (documento de Patente WO 09/043495).

65 La inhibición de PDE9, una fosfodiesterasa específica para GMPc que se expresa en el cerebro, ha demostrado

mejorar la potenciación a largo plazo (F. van der Staay *et al.*, *Neuropharmacol.* 2008, 55, 908-918). En el sistema nervioso central, la GCs es la enzima primaria que cataliza la formación de GMPc (K. Domek-Lopacinska *et al.*, *Mol. Neurobiol.*, 2010, 41, 129-137). De ese modo, la activación de la GCs puede ser beneficiosa para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer y Parkinson. En un estudio clínico en fase II, el estimulador de GCs riociguat fue eficaz en el tratamiento de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión pulmonar arterial (H. Ghofrani *et al.*, *Eur. Respir. J.*, 2010, 36, 792-799). Estos hallazgos amplían los estudios preclínicos en los que BAY 41-2272 y cinaciguat redujeron la hipertensión pulmonar en modelos de ratón (R. Dumitrascu *et al.*, *Circulation*, 2006, 113, 286-295) y cordero (O. Evgenov *et al.*, 2007, *Am J. Respir. Crit. Care Med.*, 176, 1138-1145). Se obtuvieron resultados similares usando HMR 1766 en un modelo de ratón de hipertensión pulmonar (N. Weissmann *et al.*, 2009, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 297, L658-665).

La activación de la GCs tiene el potencial de tratar enfermedad renal crónica. Tanto BAY 58-2667 como HMR 1766 mejoraron la función y la estructura renales en un modelo de nefrectomía subtotal de rata de enfermedad renal (P. Kalk *et al.*, 2006, *Brit. J. Pharmacol.*, 148, 853-859 y K. Benz *et al.*, 2007, *Kidney Blood Press. Res.*, 30, 224-233). BAY 58-2667 proporcionó una mejor función renal y supervivencia en ratas transgénicas de renina hipertensas (ratas TG(mRen2)27) tratadas con un inhibidor de NOS (J.-P. Stasch *et al.*, 2006, *J. Clin. Invest.* 116, 2552-2561). El tratamiento BAY 41-2272 preservó la función y la estructura renales en un modelo crónico de enfermedad renal en ratas inducido por uninefrectomía y tratamiento con anticuerpos anti-thyl (Y. Wang *et al.*, 2005, *Kidney Intl.*, 68, 47-61). Las enfermedades causadas por la coagulación sanguínea excesiva pueden tratarse con activadores de GCs. La activación de la GCs usando BAY 58-2667 fue capaz de inhibir la agregación plaquetaria inducida por diversos estímulos *ex vivo*. Además, este compuesto inhibió la formación de trombos *in vivo* en ratones y prolongó el tiempo de hemorragia (J.-P. Stasch *et al.*, 2002, *Brit. J. Pharmacol.*, 136, 773-783). En otro estudio que usa HMR 1766, se inhibió la activación plaquetaria *in vivo* en ratas tratadas con estreptozotocina (A. Schafer *et al.*, 2006, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26, 2813-2818).

La activación de la GCs también puede ser beneficiosa en el tratamiento de trastornos urológicos (documento de Patente WO/08138483). Esto está respaldado por estudios clínicos que usan el inhibidor de PDE5 vardenafilo (C. Stief *et al.*, 2008, *Eur. Urol.*, 53, 1236-1244). El estimulador de guanilato ciclasa soluble BAY 41-8543 fue capaz de inhibir la proliferación de células de músculo liso prostático, de uretra y de vejiga usando muestras de pacientes (B. Fibbi *et al.*, 2010, *J. Sex. Med.*, 7, 59-69), proporcionando de ese modo aún más evidencias que respaldan la utilidad del tratamiento de trastornos urológicos con activadores de GCs.

Los estudios anteriores proporcionan evidencias del uso de los activadores de GCs para tratar enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, reestenosis, apoplejía, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, isquemia/lesión por reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable e inestable, trastornos tromboembólicos. Además, los activadores de GCs tienen el potencial de tratar enfermedad renal, diabetes, trastornos fibróticos, incluyendo los hepáticos, renales y pulmonares, trastornos urológicos que incluyen vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna y disfunción eréctil, y trastornos neurológicos que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, así como dolor neuropático. El tratamiento con activadores de GCs también puede proporcionar beneficios en trastornos inflamatorios tales como psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Breve resumen de la invención

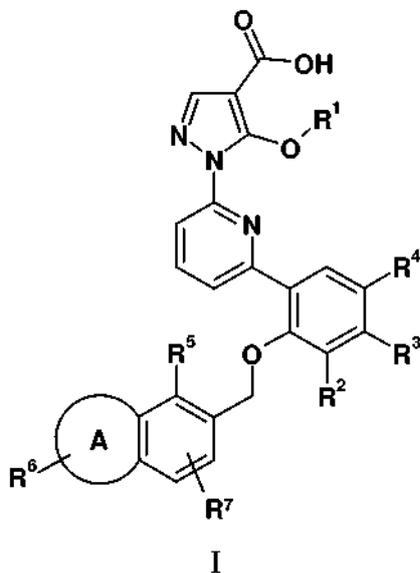
La presente invención proporciona nuevos compuestos que activan o potencian la GCs y, de ese modo, son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones que se pueden aliviar mediante la activación o potenciación de la GCs incluyendo enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y renales. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y a estos compuestos para su uso en métodos de tratamiento de diversas enfermedades y afecciones, y desvela procesos para la preparación de estos compuestos y compuestos intermedios útiles en estos procesos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona activadores de la guanilato ciclasa soluble que tienen propiedades de solubilidad consistentes con propiedades farmacocinéticas aceptables. Como se conoce en la técnica, los compuestos poco solubles pueden adolecer de mala exposición en seres humanos. Se esperaría que los compuestos de la presente invención tengan propiedades de exposición consistentes con ser un fármaco adecuado.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos con propiedades de estabilidad metabólica consistente con propiedades farmacocinéticas aceptables. Como se conoce en la técnica, los compuestos que tienen una mala estabilidad metabólica pueden no conseguir niveles terapéuticos deseables con facilidad. Se esperaría que los compuestos de la presente invención tengan propiedades de estabilidad metabólica consistentes con ser un fármaco adecuado.

Descripción detallada de la invención

En una realización, se proporciona compuestos de fórmula I



en la que:

- 5
- A es un grupo heterociclilo saturado de 5-7 miembros que contiene un nitrógeno y opcionalmente un oxígeno, en el que un carbono de dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y oxo;
- 10 R¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;
- R² se selecciona entre H, F, Cl, alquilo C₁₋₃, -CN, -OMe y -CF₃;
- R³ se selecciona entre H y -CH₃;
- 15 R⁴ se selecciona entre H, F, -CH₃ y -OMe;
- R⁵ se selecciona entre H, Cl, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, y -OMe;
- 20 R⁶ está unido al nitrógeno de A y se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nheterociclilo, -(CH₂)_narilo -(CH₂)_nheteroarilo, -SO₂arilo, SO₂alquilo C₁₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nheterociclilo, -(CH₂)_ncicloalquilo, -(CH₂)_narilo y -(CH₂)_nheteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃, halógeno, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OH, oxo, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, y -SO₂CH₃;
- 25 R⁷ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, y -CN;
- n es 0, 1 o 2
- 30 o una sal de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos como se han descrito en la realización anterior, en los que:

- 35 A es un grupo heterociclilo saturado de 5-7 miembros que contiene un nitrógeno, en el que un carbono de dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃;
- R¹ es alquilo C₁₋₃;
- 40 R² se selecciona entre H, F, Cl, alquilo C₁₋₃, -CN, -OMe y -CF₃;
- R³ se selecciona entre H y -CH₃;
- R⁴ se selecciona entre H y F;
- 45 R⁵ se selecciona entre H, Cl y -CH₃;

5 R^6 está unido al nitrógeno de A y se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ arilo $-(CH_2)_n$ heteroarilo, en el que dicho alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ heterociclilo, $-(CH_2)_n$ cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ arilo y $-(CH_2)_n$ heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3} , halógeno, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OH$ y $-SO_2CH_3$;

R^7 es H;

y

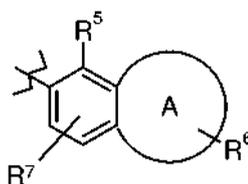
10 n es 0, 1 o 2;

o una sal de los mismos.

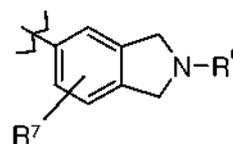
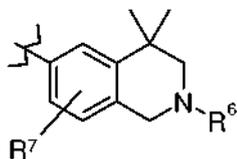
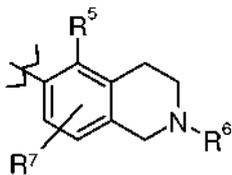
15 En otra realización, se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que:

R^1 es metilo, etilo o isopropilo; y el grupo

20

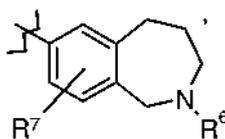


se selecciona entre:



25

y



;

o una sal de los mismos.

30 En otra realización se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que:

R^2 se selecciona entre $-CH_3$, F, Cl, y $-CF_3$; y

35 R^6 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_n$ heterociclilo, en el que dicho alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$ heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3} , halógeno, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OH$ y $-SO_2CH_3$;

o una sal de los mismos.

40

En otra realización se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que dicho heterociclilo al que se hace referencia en R^6 se selecciona entre oxetaniilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiraniilo, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptaniilo, [1,4]dioxaniilo, 8-oxabicyclo[3.2.1]octaniilo, 1-oxaespino[4.5]decaniilo y pirrolidin-2-ona;

45 dicho heteroarilo al que se hace referencia en R^6 se selecciona entre imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo,

piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolilo;
y dicho arilo al que se hace referencia en R⁶ es fenilo;
o una sal de los mismos.

5 En otra realización se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que:

R⁶ es -(CH₂)_nheterociclilo, en el que dicho heterociclilo se selecciona entre oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptano, [1,4]dioxano, 8-oxabicyclo[3.2.1]octano y 1-oxaspiro[4.5]decano;
o una sal de los mismos.

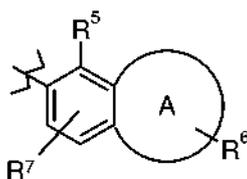
10 En otra realización se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que:

15 R² es -CH₃;
R³ es H;
R⁴ es H o -CH₃;
R⁵ es H, o -CH₃;
R⁷ está en la posición para con respecto a R⁵ y es H, -CH₃ o -CH₂CH₃;

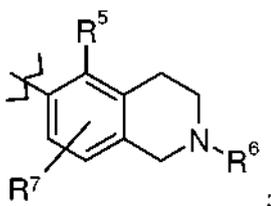
20 o una sal de los mismos.

En otra realización se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que:

25 el grupo



30 es



o una sal de los mismos.

35 En otra realización se proporcionan compuestos como se han descrito en cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que:

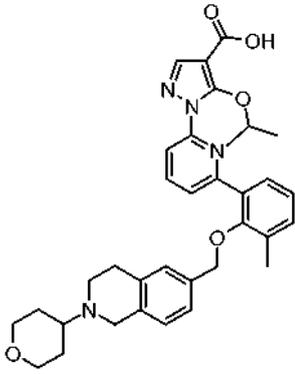
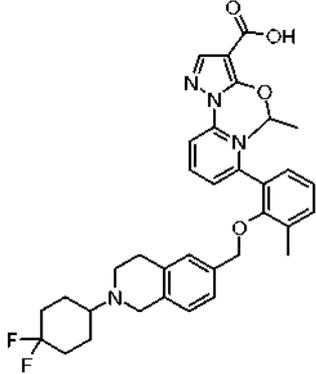
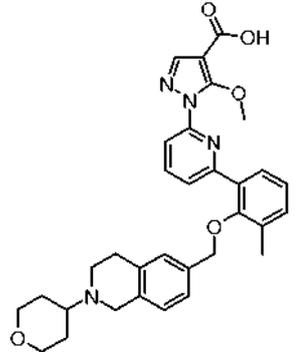
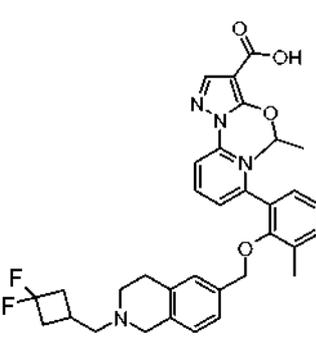
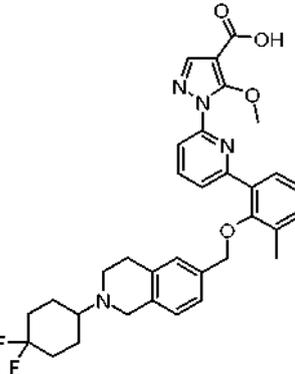
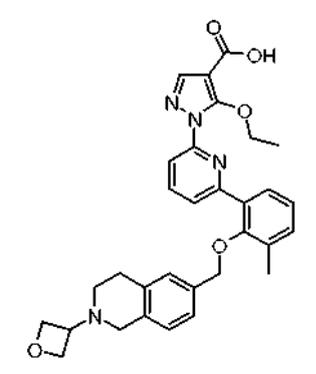
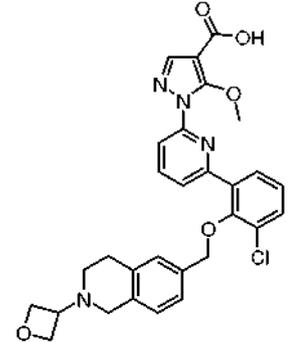
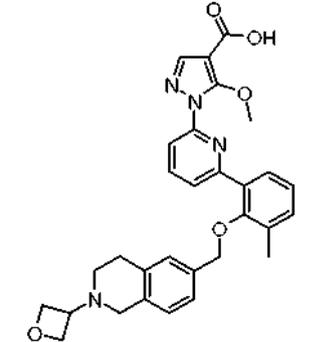
R³ es H; y

40 R⁴ es H;

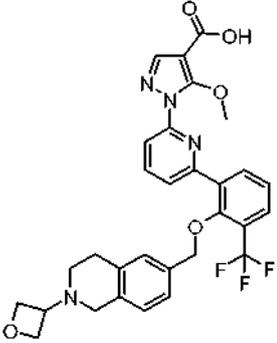
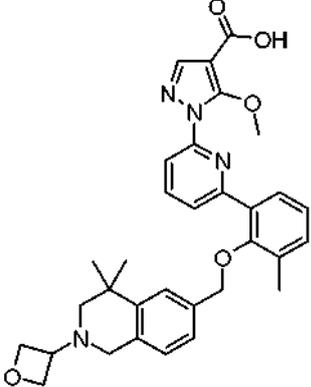
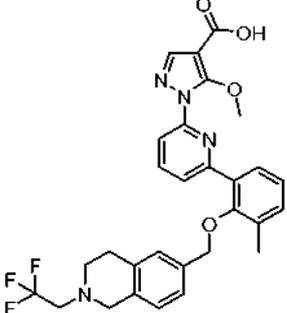
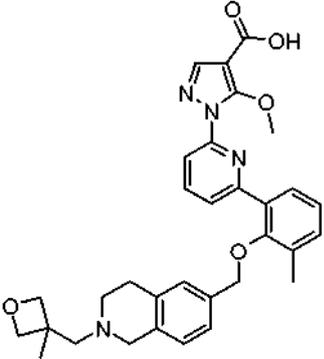
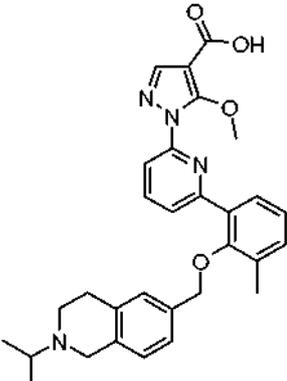
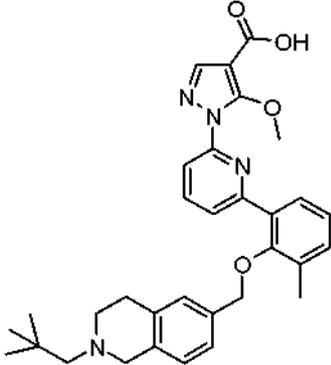
o una sal de los mismos.

45 La Tabla 1 muestra compuestos representativos de la invención que se pueden preparar mediante los esquemas sintéticos generales, los ejemplos y métodos conocidos en la técnica.

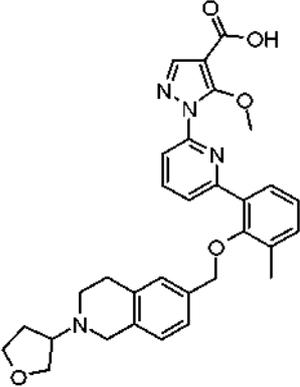
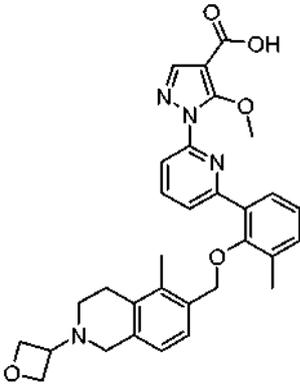
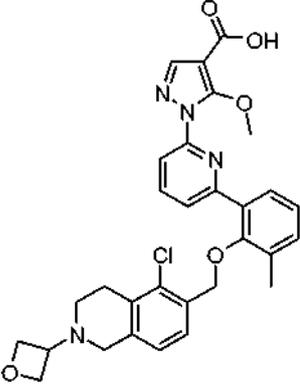
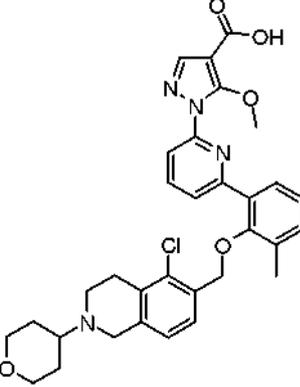
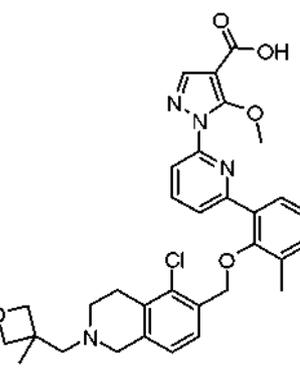
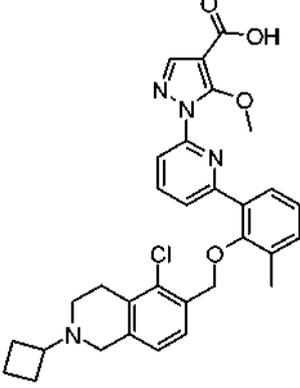
Tabla 1

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

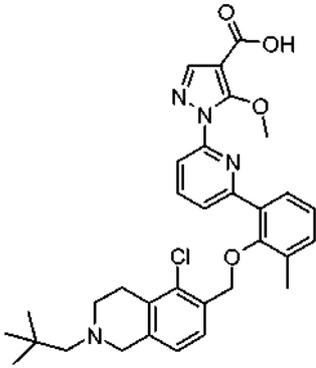
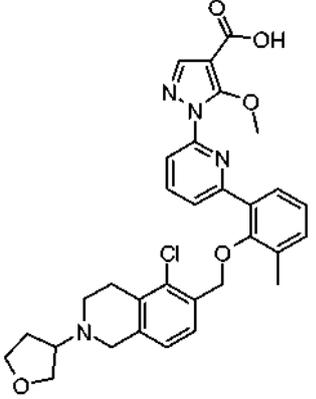
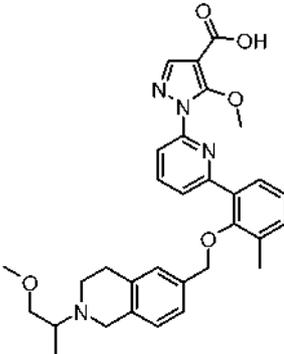
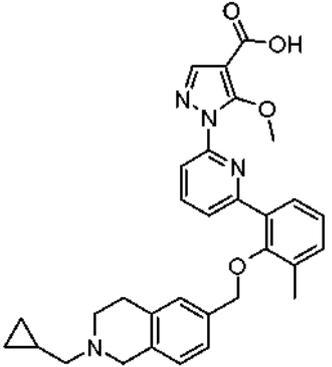
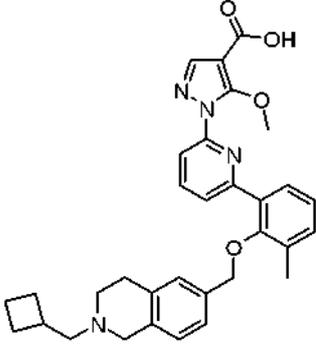
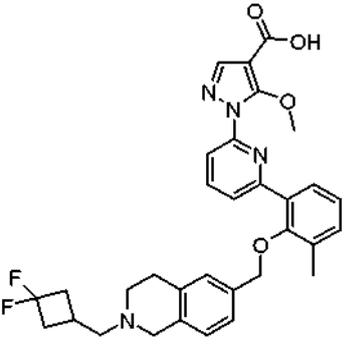
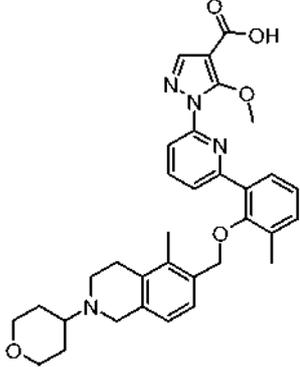
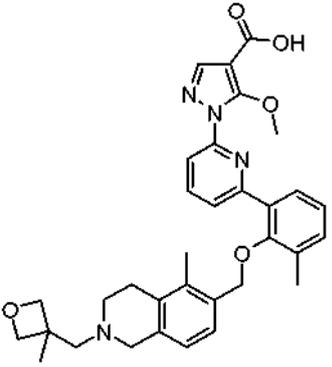
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	

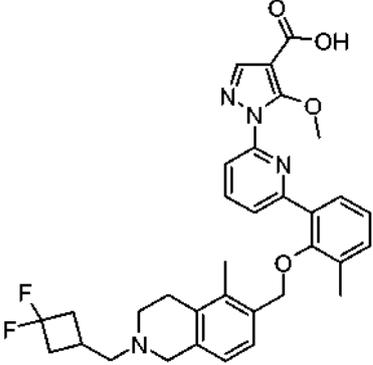
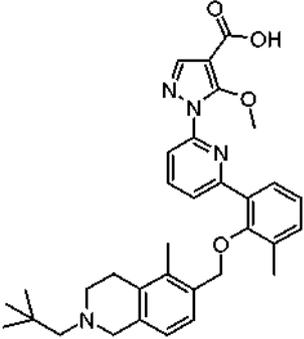
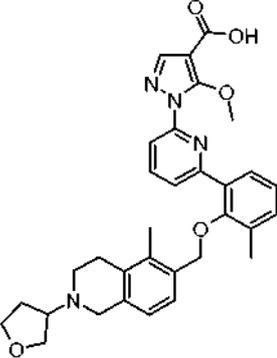
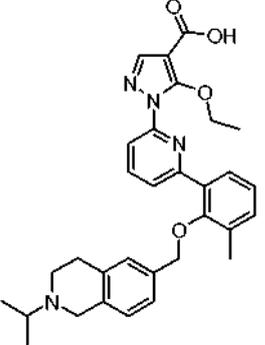
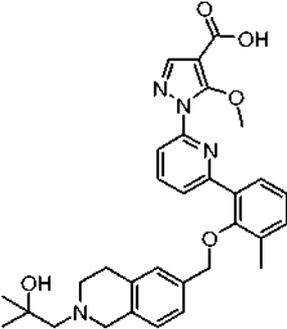
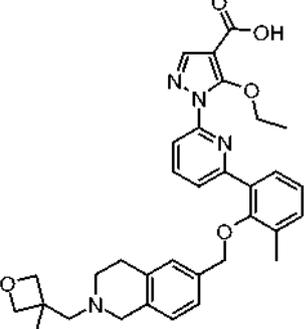
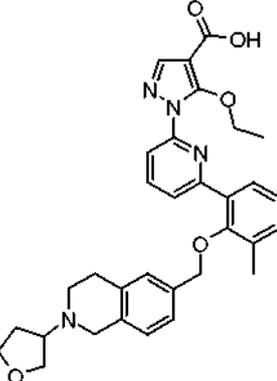
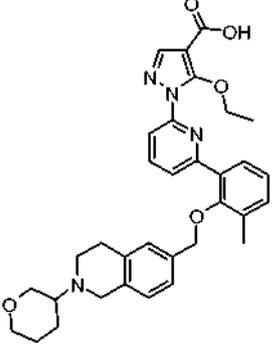
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
15		16	
17		18	
19		20	

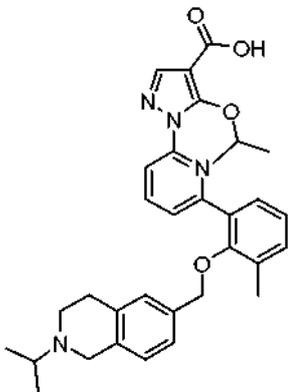
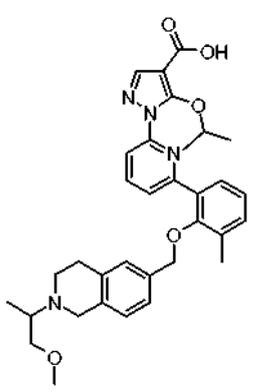
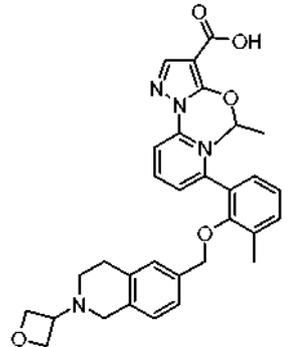
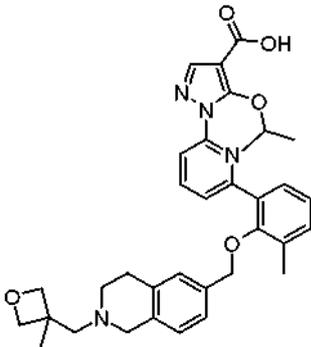
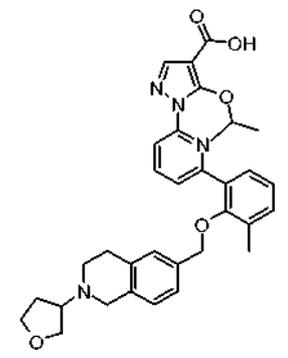
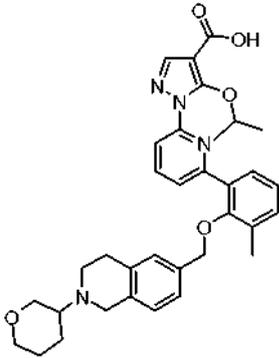
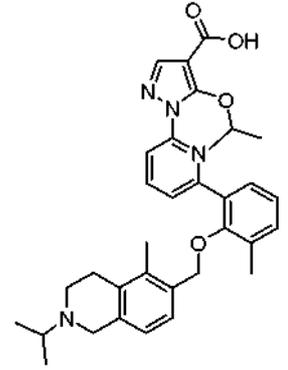
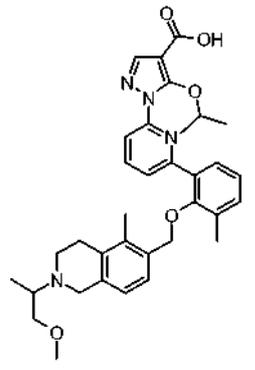
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

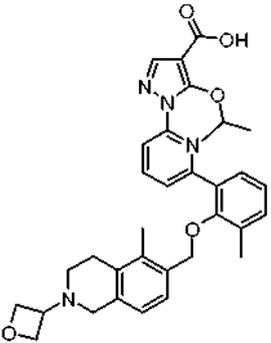
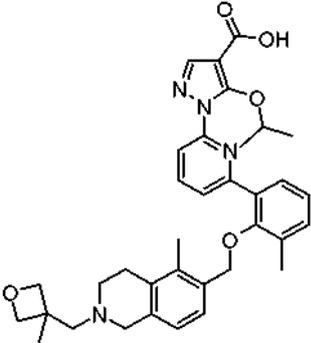
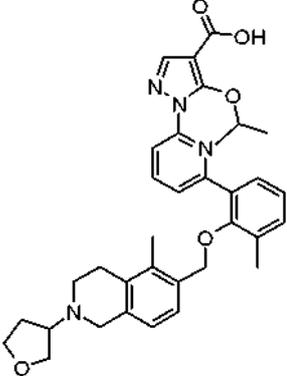
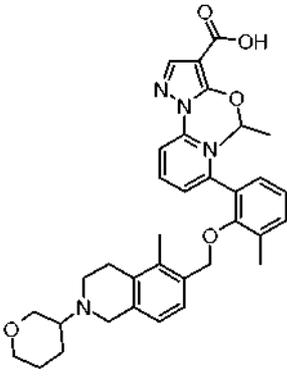
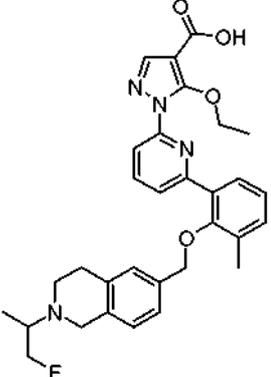
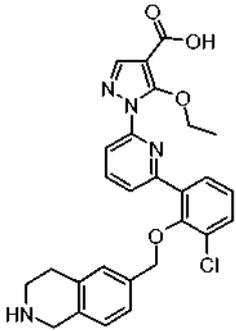
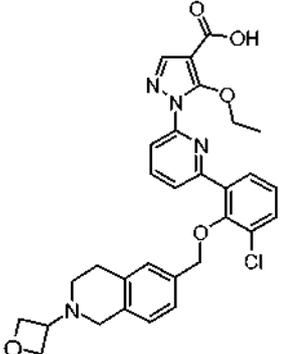
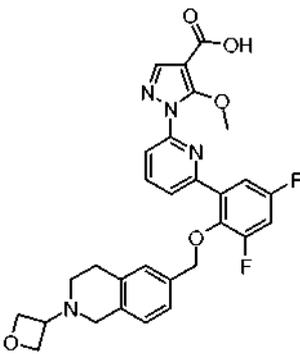
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

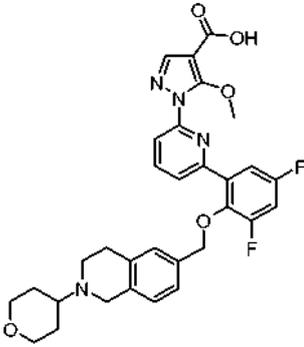
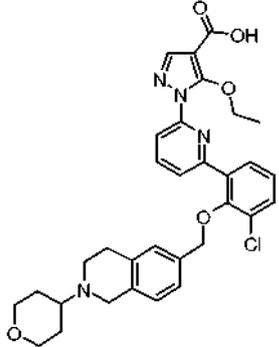
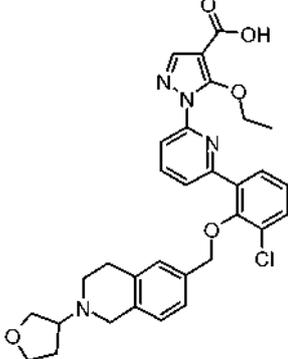
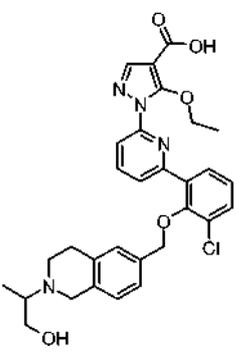
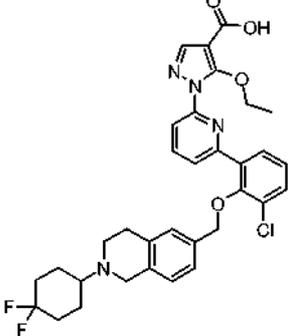
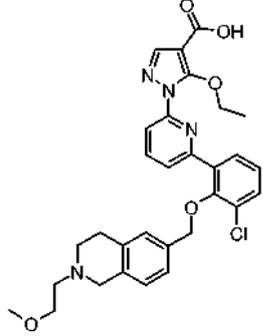
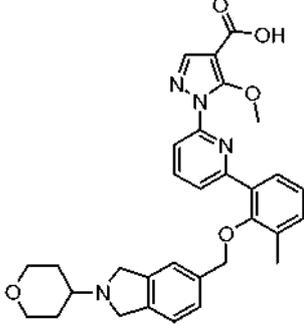
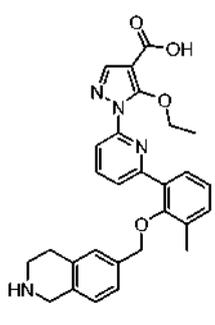
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

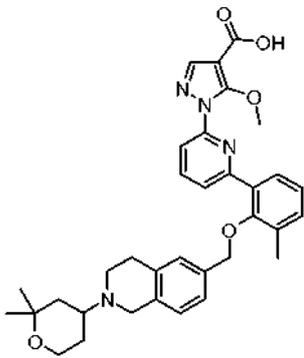
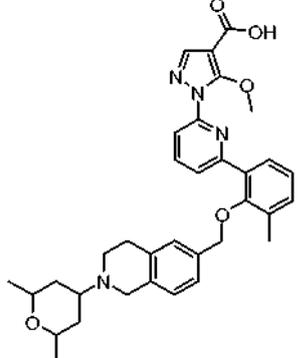
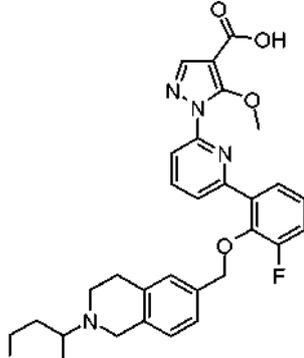
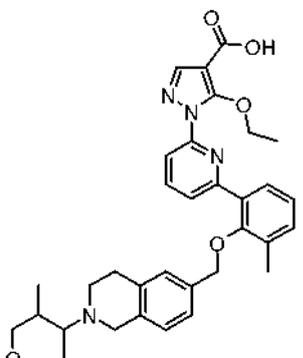
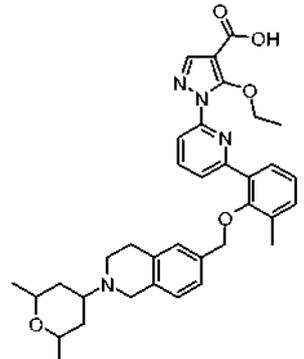
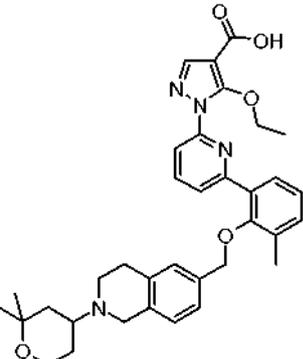
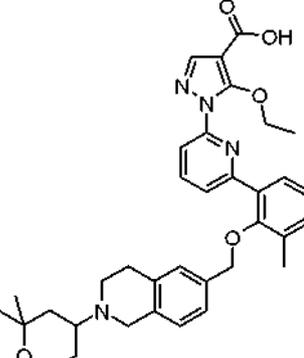
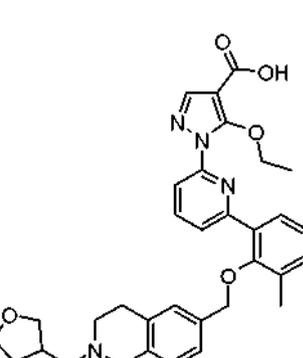
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

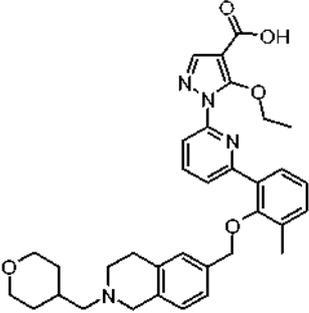
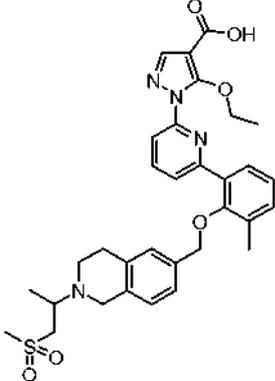
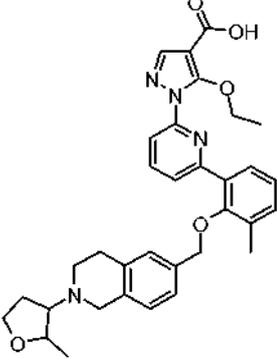
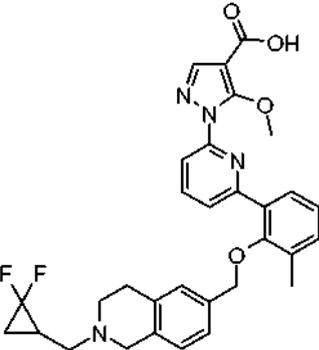
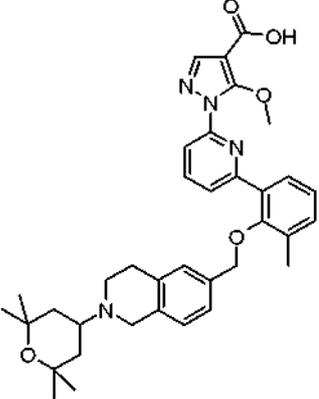
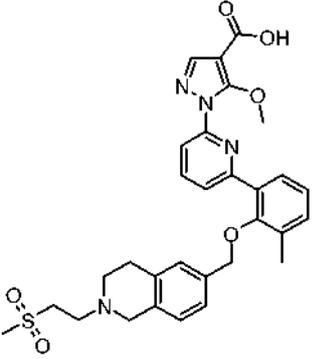
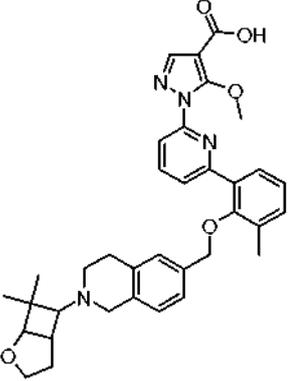
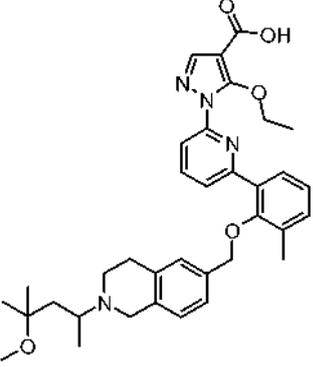
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

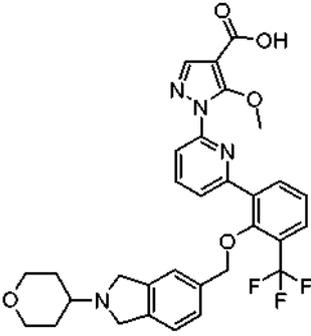
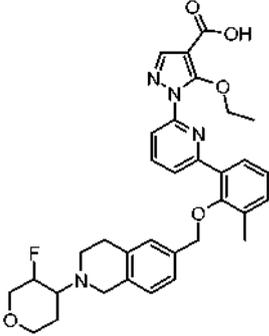
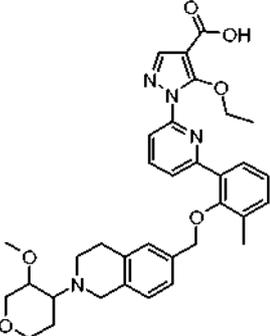
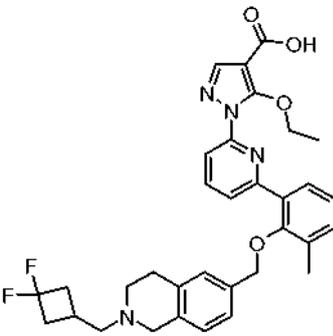
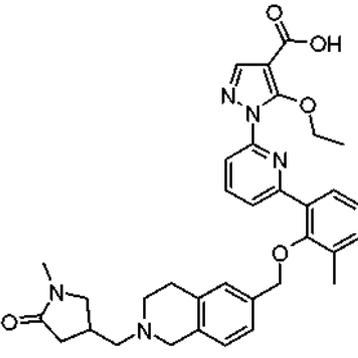
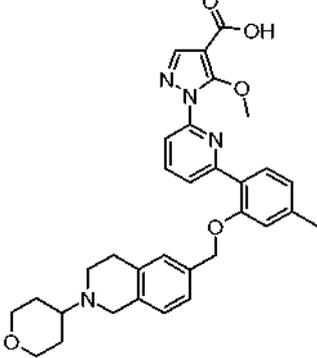
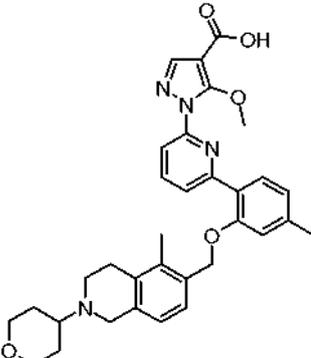
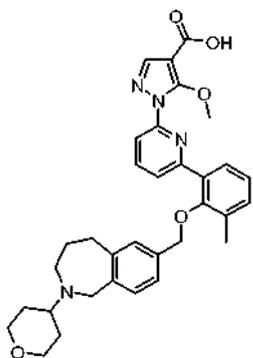
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

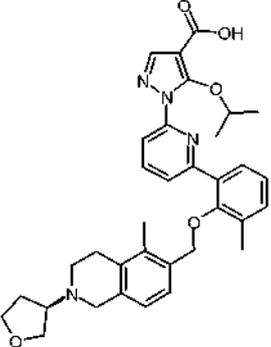
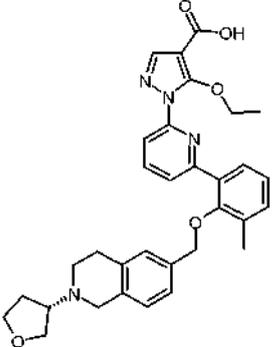
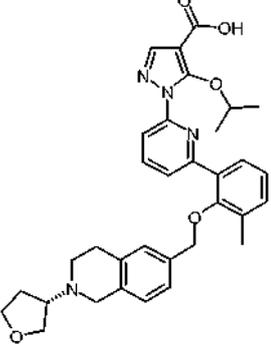
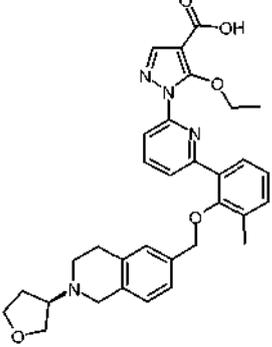
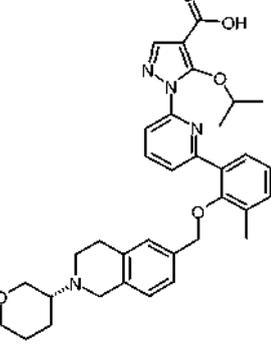
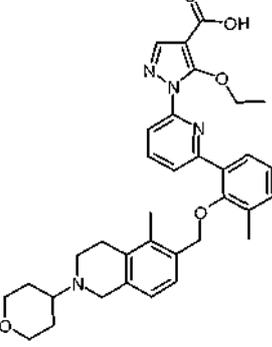
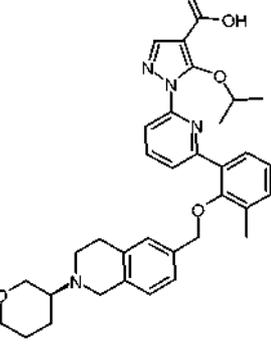
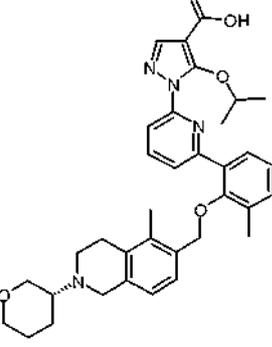
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

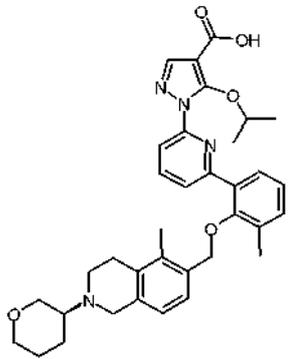
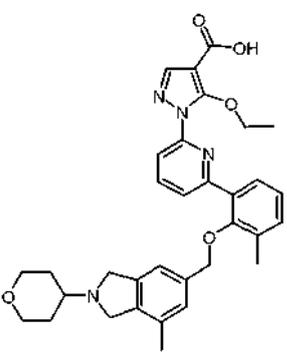
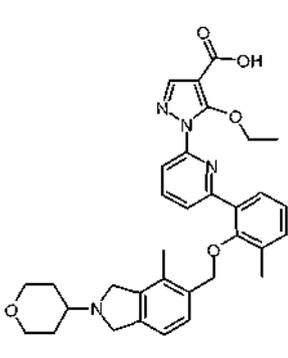
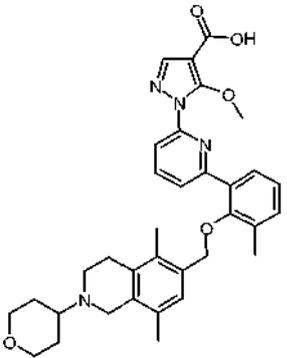
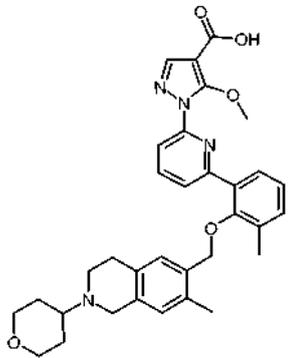
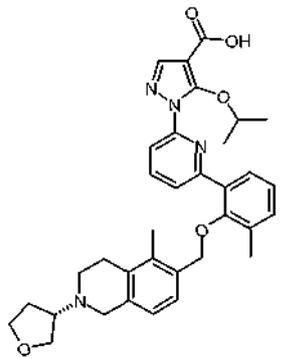
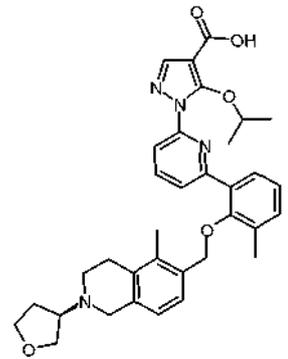
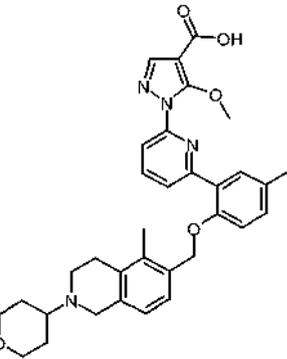
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	

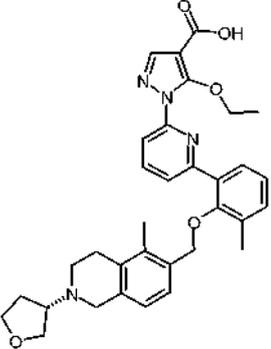
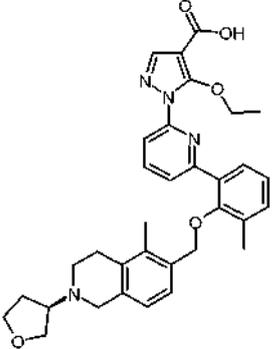
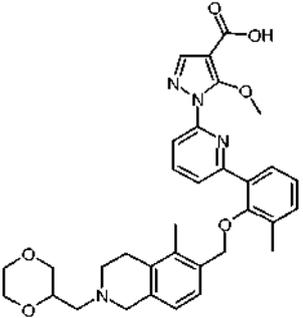
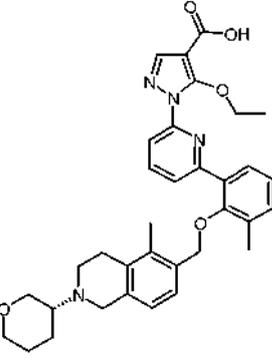
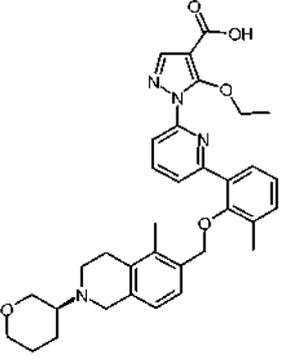
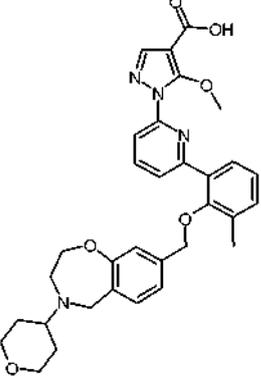
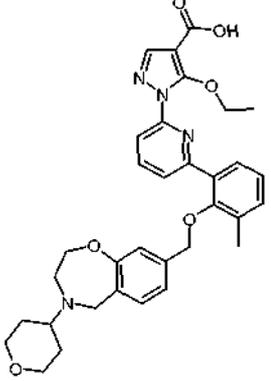
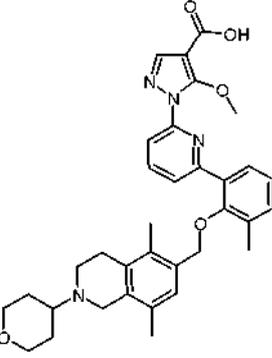
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

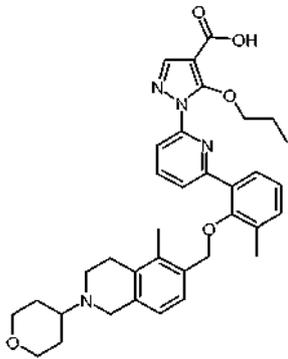
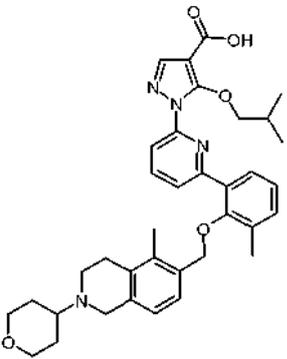
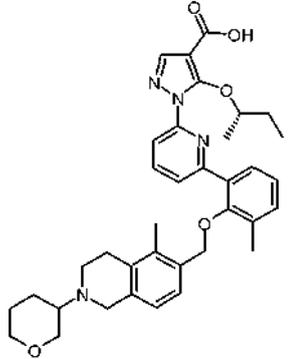
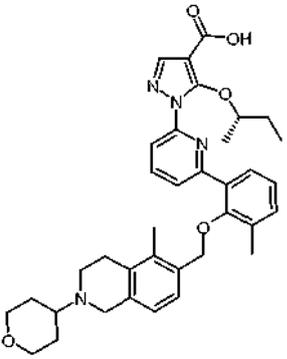
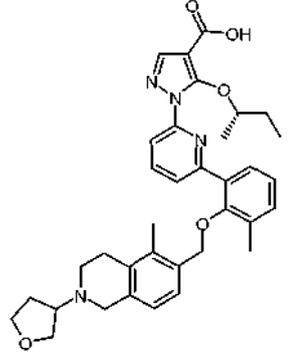
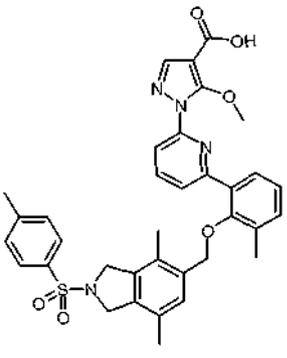
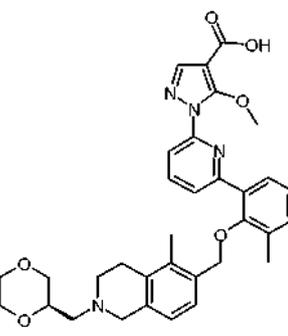
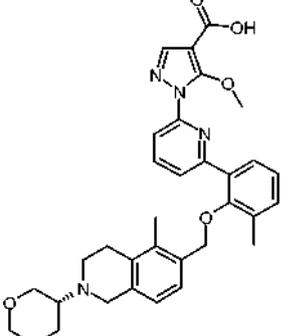
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	

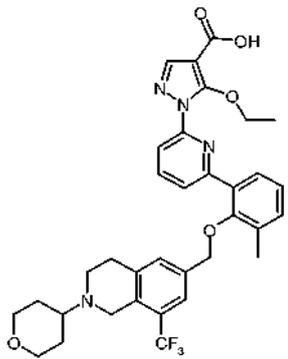
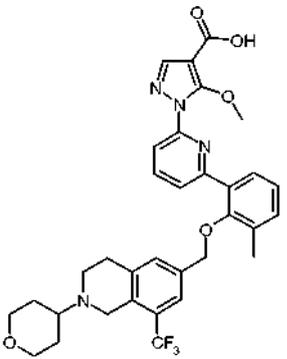
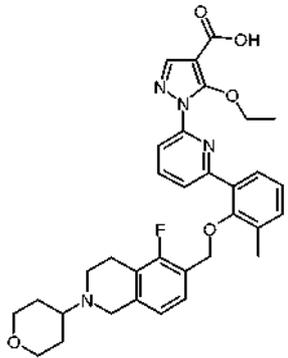
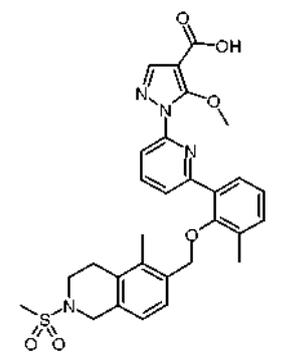
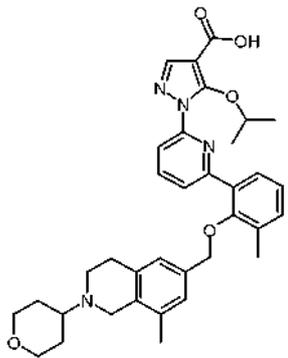
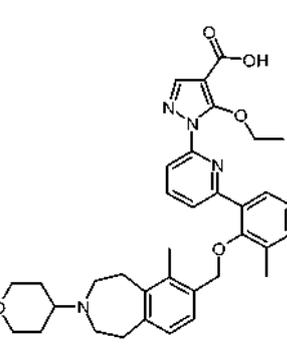
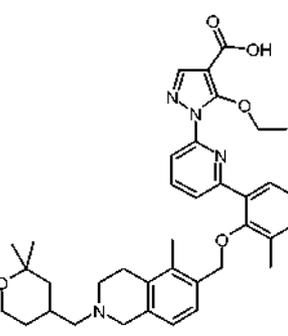
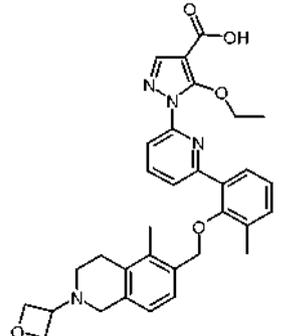
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
141		142	
143		144	
145		146	
147		148	

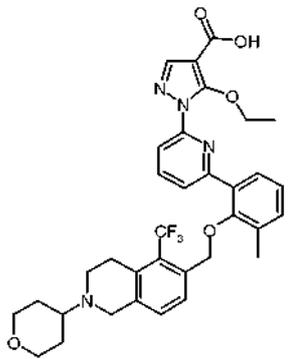
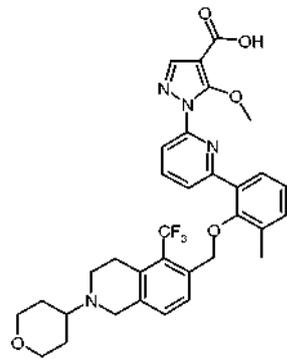
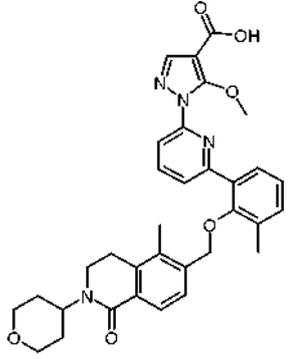
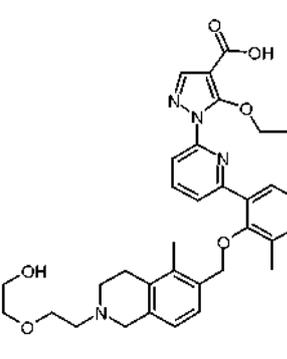
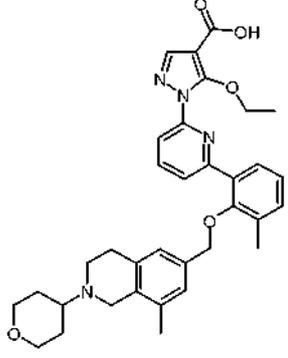
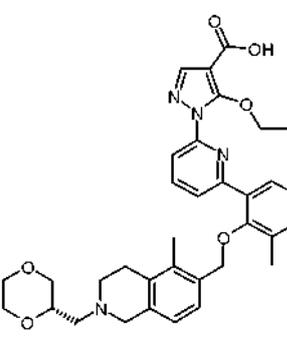
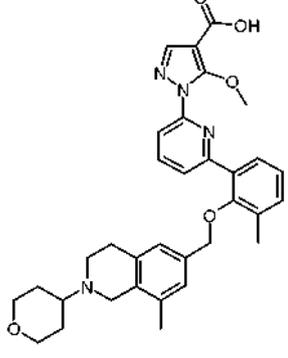
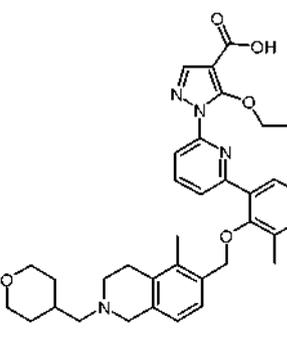
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	

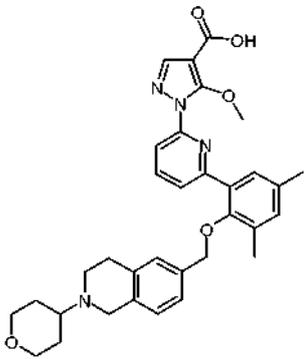
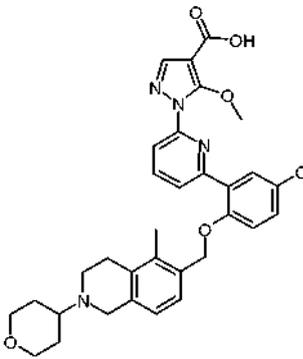
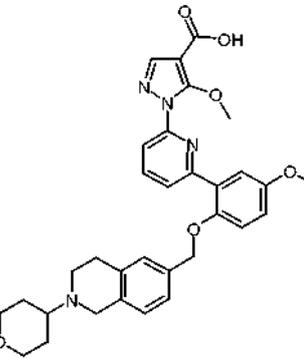
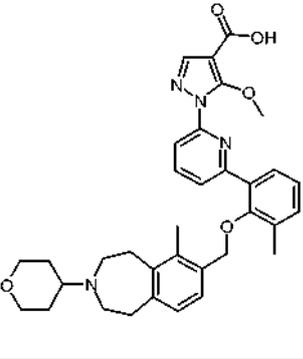
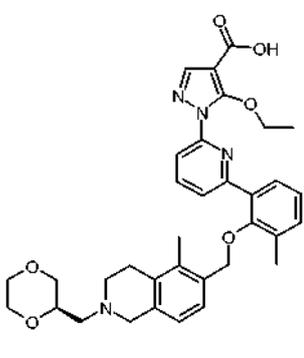
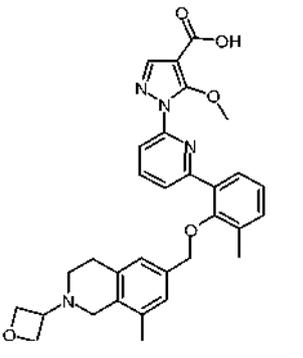
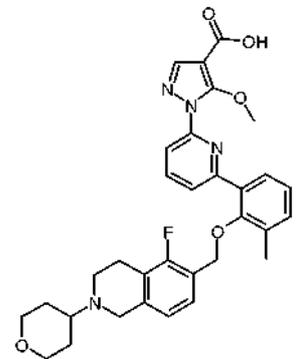
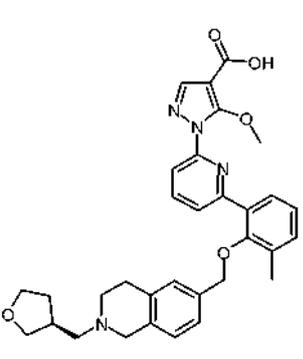
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	

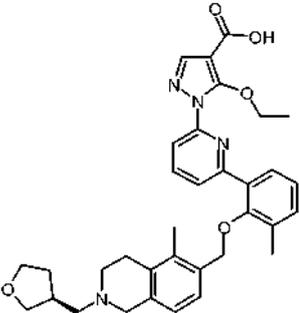
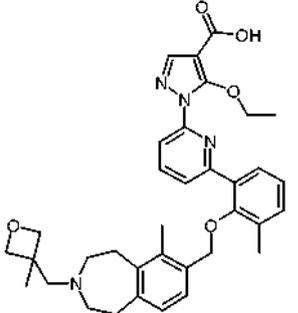
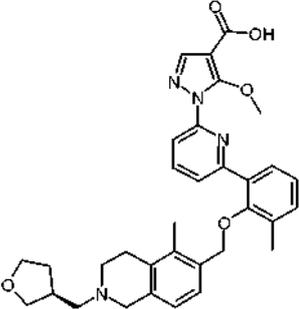
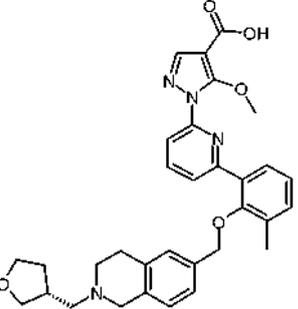
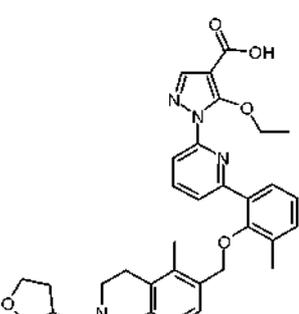
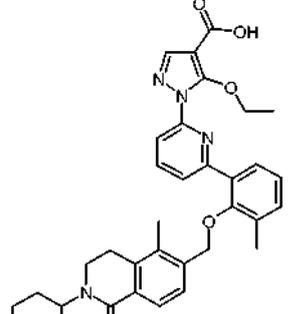
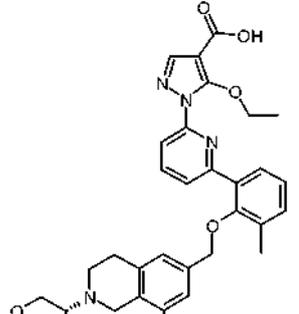
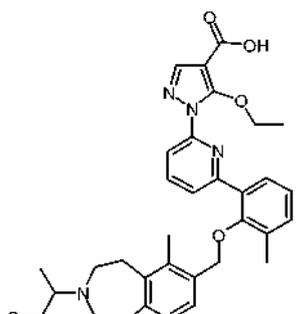
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

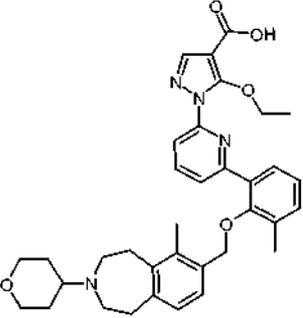
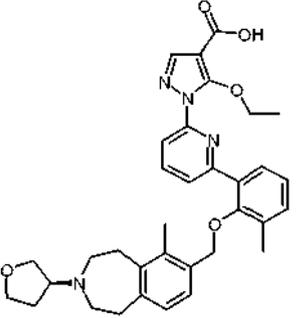
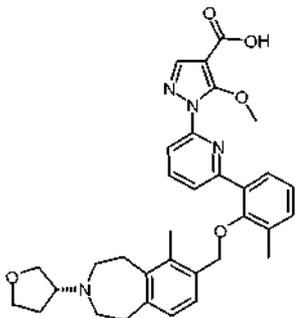
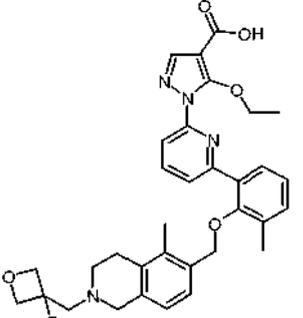
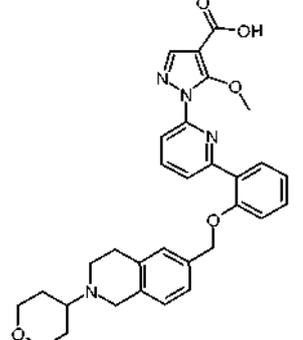
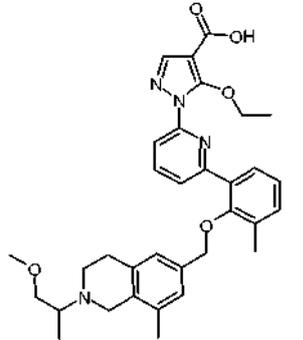
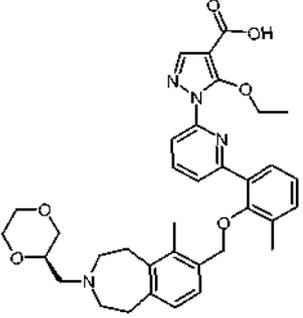
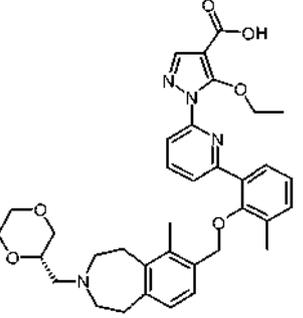
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

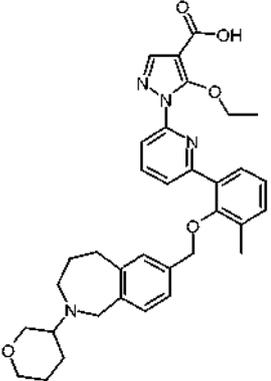
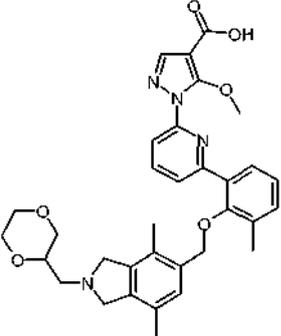
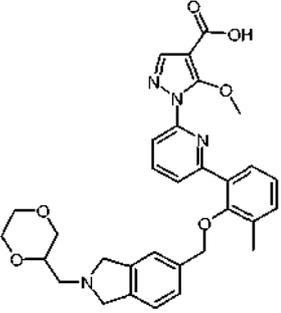
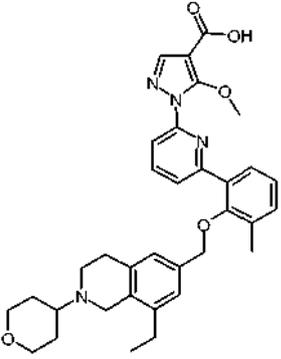
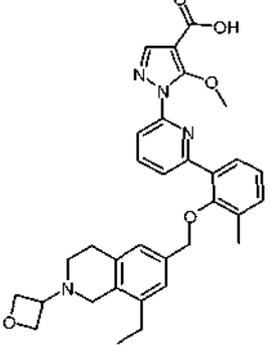
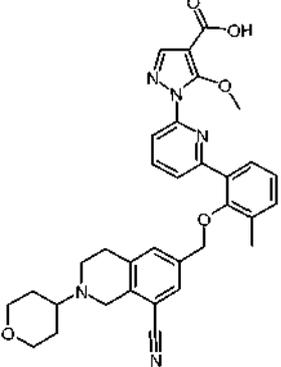
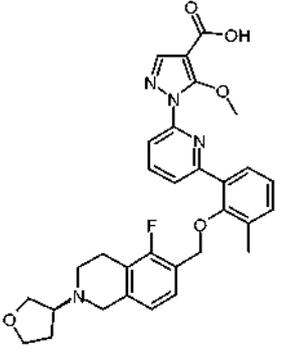
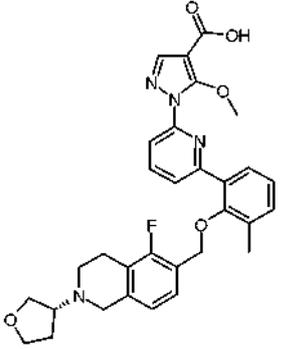
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
253		254	
255		256	
257		258	

En una realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos representados en la Tabla 1 anterior y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otra realización, la invención se refiere al grupo de compuestos representados en la Tabla 1 que consiste en los números de compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 18, 21, 27, 28, 30, 31, 35, 36, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 57, 59, 62, 68, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 92, 93, y 94 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 10 En otra realización, la invención se refiere al grupo de compuestos representados en la Tabla 1 que consiste en los números de compuesto 95, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 146, 152, 153, 154, 155, 157, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220, 222, 223, 224, 225, 227, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 A menos que se indique de forma específica, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dados incluirán los tautómeros y todos los estereoisómeros, e isómeros ópticos y geométricos

(por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z) y racematos de los mismos, así como mezclas de los mismos en diferentes proporciones de enantiómeros distintos, mezclas de diastereómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores cuando existan tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos tales como por ejemplo hidratos, incluyendo los solvatos de los compuestos libres o los solvatos de una sal del compuesto.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos para el uso de la totalidad de tales tautómeros.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica por preparación de sales de ácido o de base del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales de álcali u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Por ejemplo, tales sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencenosulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/clorhidratos, citratos, edisilatos, etano disulfonatos, estolatos esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glicolilarsnilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluenosulfonatos, trietyoduros, amonio, benzatinas, cloroprocainas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas. Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc (véase también *Pharmaceutical salts*, Birge, S.M. *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de ácido distintas de las que se han mencionado anteriormente que son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

Los compuestos de la invención son solo los que se consideran "químicamente estables", como entenderán los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto que tenga una "valencia colgante", o un "carbanión" no son compuestos contemplados por los métodos de la invención que se desvelan en el presente documento.

Para todos los compuestos que se han desvelado anteriormente en el presente documento en la presente solicitud, en el caso en el que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se ha de entender que el compuesto se define mediante la estructura.

Todos los términos que se usan en el presente documento en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique de otro modo, se han de entender en su significado habitual que se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" es un radical monovalente hidrocarburo alifático que contiene 1-4 carbonos tal como metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo o *t*-butilo; "alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Se ha de entender que todos los grupos alquilo, alqueno y alquino están ramificados o sin ramificar, ciclados o sin ciclar cuando sea estructuralmente posible y a menos que se indique de otro modo.

Otras definiciones más específicas son las que siguen a continuación:
El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C₁₋₅ incluye los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

La expresión "alqueno C_{1-n}" en la que n es un número entero de 1 a n, ya sea sola o en combinación con otro radical, representa un radical alquilo divalente acíclico, de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alqueno C₁₋₄ incluye -(CH₂)-, -(CH₂-CH₂)-, -(CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂)-, -(C(CH₃)₂)-, -(CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH₂-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH₂-CH(CH₃))-, -(CH(CH₃)-CH₂-CH₂)-, -(CH₂-CH(CH₃)-CH₂)-, -(CH₂-C(CH₃)₂)-, -(C(CH₃)₂-CH₂)-, -(CH(CH₃)-CH(CH₃))-, -(CH₂-CH(CH₂CH₃))-, -(CH(CH₂CH₃)-CH₂)-, -(CH(CH₂CH₂CH₃))-, -(CHCH(CH₃)₂)- y -C(CH₃)(CH₂CH₃)-.

La expresión "cicloalquilo C_{3-n}", en la que n es un número entero de 4 a n, ya sea sola o en combinación con otro radical, representa un radical hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado, con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la

expresión cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento se ha de entender que significa átomos distintos del carbono tales como O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo o las cadenas de carbono, uno o más átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por heteroátomos: O, S o N, y se ha de entender que si N no está sustituido entonces es NH, y se ha de entender que los heteroátomos pueden reemplazar átomos de carbono terminales o átomos de carbono internos en una cadena de carbono ramificada o sin ramificar. Tales grupos pueden estar sustituidos, como se ha descrito anteriormente en el presente documento, con grupos tales como oxo para dar como resultado definiciones tales como alcocarbonilo, acilo, amido y toxo.

El término "arilo" como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que puede estar además condensado a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

El término "heteroarilo" indica un heteroarilo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo bicíclico de heteroarilo aromático de 7 a 11 miembros en el que al menos uno de los anillos es aromático, en el que el anillo de heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. Algunos ejemplos de anillos de heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 miembros incluyen furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, y purinilo. Algunos ejemplos de anillos de heteroarilo bicíclicos de 7 a 11 miembros incluyen benzoimidazolilo, quinolinilo, dihidro-2H-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzopirranilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo.

El término "heterociclilo" significa un radical heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros no aromático estable o un radical heterocíclico bicíclico condensado, bicíclico con puente o espirocíclico de 6 a 11 miembros no aromático estable. El heterociclilo de 5 a 11 miembros consiste en átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclilo puede estar saturado o parcialmente insaturado. Algunos ejemplos de radicales heterocíclicos monocíclicos de 4-8 miembros no aromáticos incluyen tetrahydrofuranilo, azetidino, pirrolidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y azepinilo. Algunos ejemplos de radicales bicíclicos condensados de 6 a 11 miembros no aromáticos incluyen octahidroindolilo, octahidrobenzofuranilo, y octahidrobenzotiofenilo. Algunos ejemplos de radicales bicíclicos con puente de 6 a 11 miembros no aromáticos incluyen 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, y 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo. Algunos ejemplos de radicales heterocíclicos espirocíclicos de 6 a 11 miembros no aromáticos incluyen 7-azaespiro[3,3]heptanilo, 7-espiro[3,4]octanilo, y 7-azaespiro[3,4]octanilo. El término "heterociclilo" pretende incluir todas las posibles formas isómeras.

El término "halógeno" como se usa en la presente memoria descriptiva se ha de entender que significa bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones "halogenado", "parcial o completamente halogenado"; "parcial o completamente fluorado"; "sustituido con uno o más átomos de halógeno", incluye, por ejemplo, mono, di o trihalo derivados en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo sería -CH₂CHF₂ o -CF₃.

Cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo, o los análogos de los mismos, que se describe en el presente documento, se ha de entender que está opcionalmente parcial o completamente halogenado.

Como se usa en el presente documento, "nitrógeno" o N y "azufre" o S incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternarizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C₁₋₆, a menos que se indique de otro modo, esto se ha de entender que incluye -S(O)-alquilo C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, y del mismo modo, -S-R_a se puede representar como fenil-S(O)_m cuando R_a es fenilo y cuando m es 0, 1 o 2.

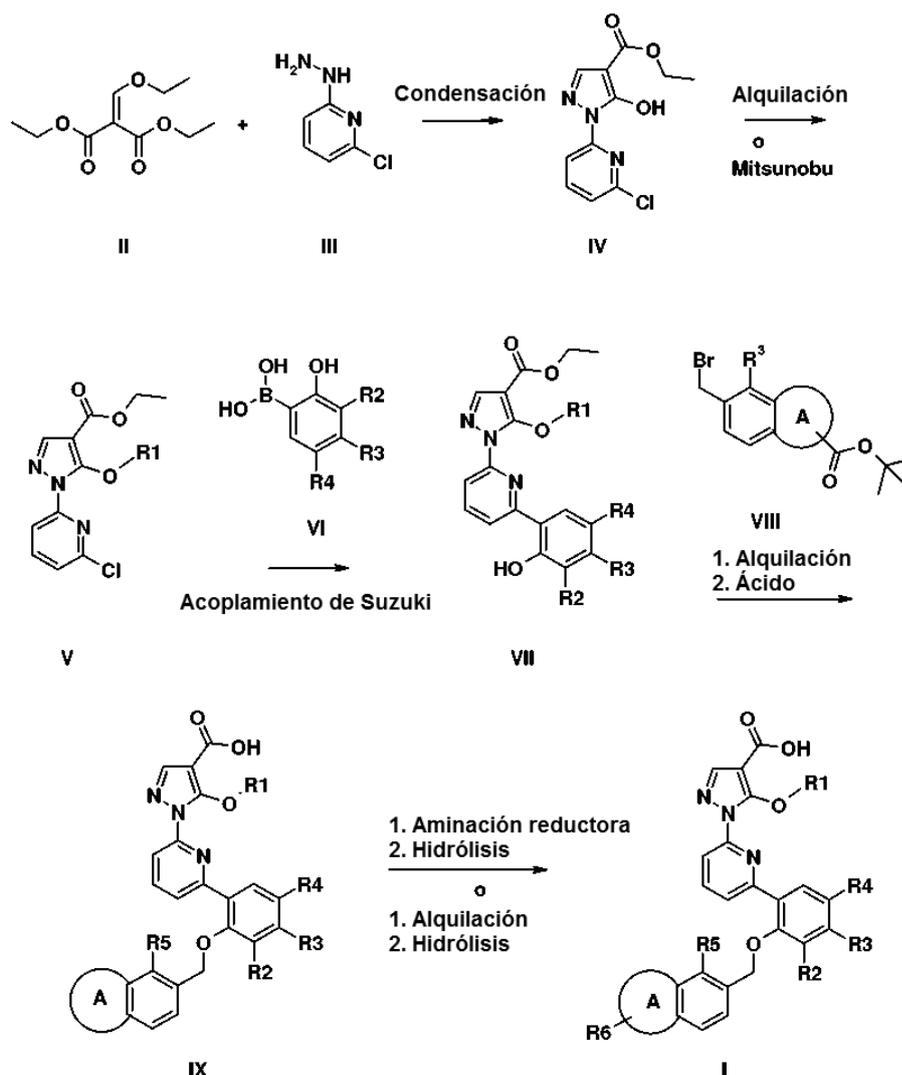
MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos generales y los ejemplos que se presentan posteriormente y métodos conocidos por el experto habitual en la materia. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares usados. A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas, las presiones, y otras condiciones de reacción se pueden seleccionar con facilidad por parte del experto habitual en la materia. Se proporcionan procedimientos específicos en la sección de Ejemplos sintéticos. Los compuestos intermedios que se usan en las síntesis posteriores están disponibles en el mercado o bien se pueden preparar con facilidad mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante métodos convencionales tales como cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-MS). Los compuestos intermedios y los productos se pueden purificar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía en columna, HPLC, TLC preparativa o recristalización.

Los métodos que se describen posteriormente y en la sección de Ejemplos sintéticos se pueden usar para preparar los compuestos de fórmula I.

5 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



10 Como se ha ilustrado anteriormente, el diéster II (R = Me o Et) y la hidrazina III se calientan a reflujo en un disolvente adecuado tal como etanol con una base adecuada tal como carbonato de potasio (K₂CO₃) para producir el hidroxipirazol IV. El compuesto IV se alquila, por ejemplo, mediante el uso de trimetilsilildiazometano en algunos casos o R¹ y una base adecuada tal como carbonato de cesio (Cs₂CO₃). Como alternativa, se emplean condiciones de Mitsunobu con etanol para producir la alcoxi pirazol cloropiridina deseada V (R¹ = Et). La cloropiridina, V, se acopla con la especie de boro, VI, en presencia de un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenil)fosfina (0) y una base adecuada tal como Na₂CO₃ en 1,2-DME (1,2-dimetoxietano) acuoso con irradiación con microondas a 120 °C para proporcionar VII. La alquilación del fenol intermedio, VII con el bromuro de alquilo VIII, en el que X = Cl, I o Br usando una base tal como carbonato de cesio (Cs₂CO₃) en un disolvente tal como acetona a aproximadamente 50 °C. La desprotección posterior del grupo t-Boc con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético (TFA) proporciona el compuesto IX. La aminación reductora de la amina, IX, con la cetona o el aldehído deseados usando una fuente de hidruro apropiada tal como NaBH₃CN en un disolvente tal como MeOH que contiene un ácido orgánico tal como AcOH a aproximadamente 50 °C, seguido de hidrólisis *in situ* con una base tal como LiOH acuoso proporciona el compuesto deseado de fórmula I. Como alternativa, las alquilaciones de la amina, IX con haluros de alquilo en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio (Cs₂CO₃) o N,N-diisopropiletilamina

15

20

(DIPEA) en un disolvente tal como MeCN (acetonitrilo) seguido de hidrólisis del éster proporciona el compuesto deseado de fórmula I.

Métodos UPLC/MS

5 Los tiempos de retención (TR) que se informan para los compuestos de la sección de Ejemplos sintéticos se obtienen mediante UPLC/MS usando uno de los siguientes métodos:
Para cada uno de los métodos, lo que sigue a continuación es idéntico:
componentes del sistema UPLC/MS - Acquity UPLC con PDA, SQ y detectores ELS.

10 Condiciones de PDA - Detección: de 210 a 400 nm. Velocidad de toma de muestra: 20 pts/s. Respuesta del filtro: rápida.

15 Condiciones de ELSD - Ganancia: 1000. Velocidad de toma de muestra: 20 pts/s. Temperatura del tubo de deriva: 55 °C. Modo de nebulizador: refrigeración. Presión del gas: 41 psi.

20 Condiciones de MS - Instrumento: Acquity SQD con fuente de ESCi. Modo de ionización: ESI+/- . Tensión del capilar: 3,5 kV. Tensión de cono: 5 V. Extractor: 1,3 V. Temperatura de la fuente: 150 °C. Temperatura de desolvatación: 350 °C. Gas de desolvatación: 800 l/h. Gas de cono: 50 l/h.

Las condiciones específicas para cada método son las que siguen a continuación.

Método A1

25 Columna - Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 um de diámetro de partícula.
Descripción y gradiente: método de gradiente rápido en medio polar. Modo de ionización ESI+/- 80-1000 Da. Gradiente: de un 90 % de A a un 100 % de B en 1,19 minutos, mantenido a un 100 % de B hasta 1,70 minutos. Caudal de 0,8 ml/min. A = (95 % de agua 5 % de Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico) B = (Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico).

30 Volumen de inyección de muestra: 1 ul.

Método A2

35 Columna - Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 um de diámetro de partícula.
Descripción y gradiente: método de gradiente prolongado en medio polar. Modo de ionización ESI+/- 80-1000 Da. Gradiente: de un 90 % de A a un 100 % de B en 4,45 minutos, mantenido a un 100 % de B hasta 4,58 minutos. Caudal de 0,8 ml/min. A = (95 % de agua 5 % de Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico) B = (Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico).

40 Volumen de inyección de muestra: 2 ul.

Método B1

45 Columna - CSH 2,1 x 50 mm C18, 1,7 um de diámetro de partícula.
Descripción y gradiente: método de gradiente rápido en medio polar. Modo de ionización ESI+/- 80-1000 Da. Gradiente: de un 90 % de A a un 100 % de B en 1,19 minutos, mantenido a un 100 % de B hasta 1,70 minutos. Caudal de 0,8 ml/min. A = (95 % de agua 5 % de Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico) B = (Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico).

Volumen de inyección de muestra: 1 ul.

Método B2

55 Columna - CSH 2,1 x 50 mm C18, 1,7 um de diámetro de partícula.
Descripción y gradiente: método de gradiente prolongado en medio polar. Modo de ionización ESI+/- 80-1000 Da. Gradiente: de un 90 % de A a un 100 % de B en 4,45 minutos, mantenido a un 100 % de B hasta 4,58 minutos. Caudal de 0,8 ml/min. A = (95 % de agua 5 % de Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico) B = (Acetonitrilo 0,05 % de ácido fórmico).

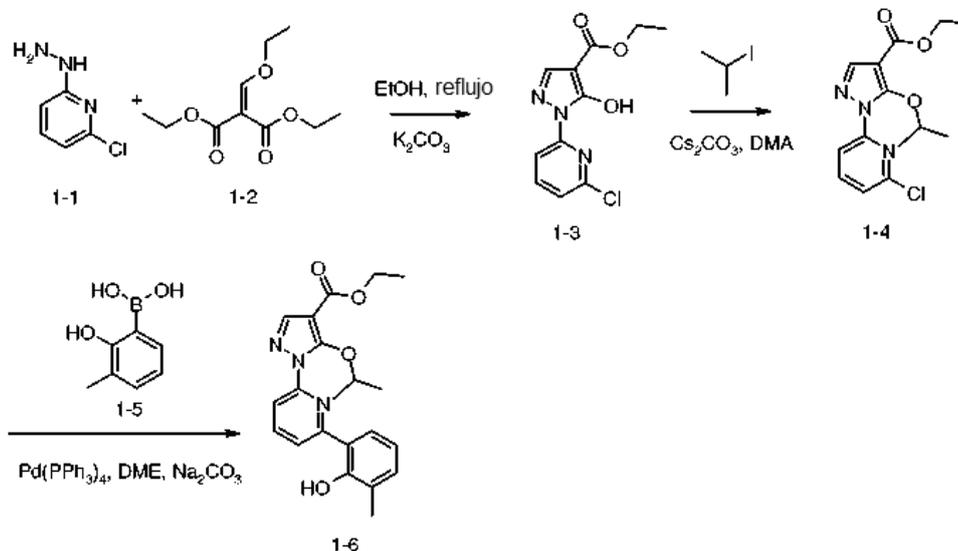
Volumen de inyección de muestra: 2 ul.

60 El Método A1 se usa para todos los compuestos excepto para los compuestos en los que se indica que se usa el Método A2, Método B1, o Método B2.

EJEMPLOS SINTÉTICOS

65 Los compuestos finales se designan mediante los números de compuesto que corresponden a los números de compuesto de la Tabla 1. Se dan números con guiones a los compuestos intermedios que corresponden a las figuras y a los números que se muestran en el esquema para cada ejemplo.

Ejemplo 1: Preparación del compuesto intermedio éster de etilo del ácido 1-[6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-piridin-2-il]-5-isopropoxi-1H-pirazol-4-carboxílico (1-6)



5

A un matraz de fondo redondo que contiene EtOH (200 ml), K_2CO_3 (20,05 g, 55,720 mmol) y 1-1 (10,00 g, 69,65 mmol) se añade 1-2 (13,95 ml, 69,65 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 h. La reacción se enfría y el sólido se recoge por filtración. Este sólido se retira del embudo fritado y se sitúa en un vaso de precipitados al que se añaden 250 ml de HCl 1,0 N (burbujeo excesivo). Se confirma que la solución sea ácida (pH 2) y a continuación se añade diclorometano (500 ml). La mezcla se agita hasta que se disuelve todo el sólido. La fase orgánica se recoge, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra para proporcionar 1-3 (17,18 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

10

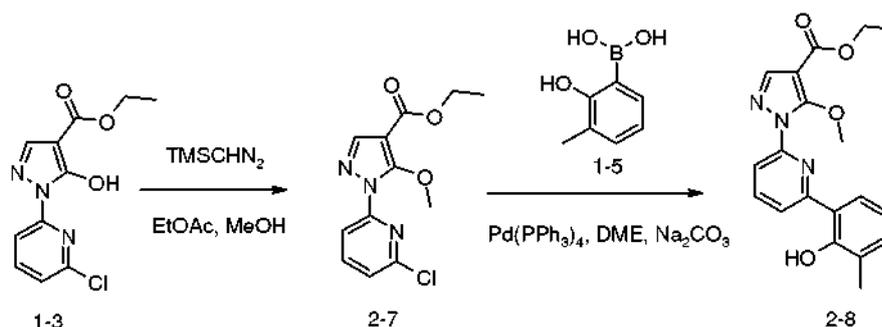
Una mezcla de reacción de 1-3 (0,50 g, 1,87 mmol), 2-yodopropano (372,92 μ l, 3,74 mmol), Cs_2CO_3 (0,91 g, 2,80 mmol) en DMA (9,0 ml) se calienta a 150 °C en un reactor de microondas durante 10 min. La mezcla se añade a agua y se extrae con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas se lavan con agua y solución salina saturada, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentran. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado 1-4 (0,41 g).

15

A un vial de microondas se añaden 1-4 (1,00 g, 3,29 mmol), 1-5 (0,69 g, 4,52 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,37 g, 0,32 mmol), DME (15,0 ml), y Na_2CO_3 2,0 M (4,36 ml, 8,72 mmol). La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se extrae con diclorometano (2 x), se lava con agua y solución salina saturada, se seca sobre Na_2SO_4 , y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado 1-6 (0,41 g).

20

Ejemplo 2: Preparación del compuesto intermedio éster de etilo del ácido 1-[6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-piridin-2-il]-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxílico (2-8)



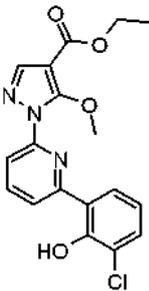
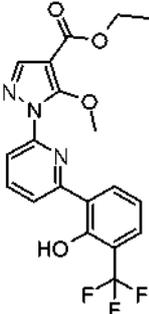
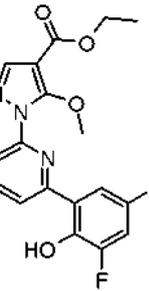
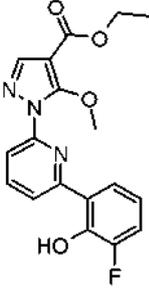
25

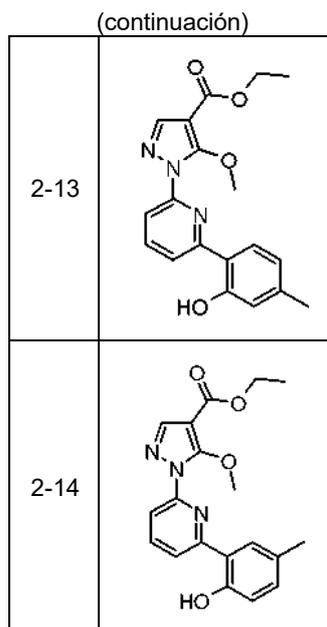
El compuesto intermedio 1-3 (7,00 g, 26,15 mmol) se disuelve en una mezcla 1:1 de EtOAc/MeOH (50,0 ml). A

5 continuación se añade TMSCHN₂ 2,0 M en hexanos (42,70 ml, 85,40 mmol) lentamente mediante una jeringa. La reacción se agita durante 3 h y se interrumpe mediante la adición de ácido acético (4,0 ml). La mezcla se agita durante 10 min y a continuación se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado 2-7 (4,460 g) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 A un vial de microondas se añaden 2-7 (1,50 g, 5,33 mmol), 1-5 (0,890 g, 5,86 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,62 g, 0,532 mmol), DME (12,0 ml), y Na₂CO₃ 2,0 M (6,922 ml, 13,85 mmol). La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se extrae con diclorometano (2 x), se lava con agua y solución salina saturada, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado 2-8 (1,17 g).

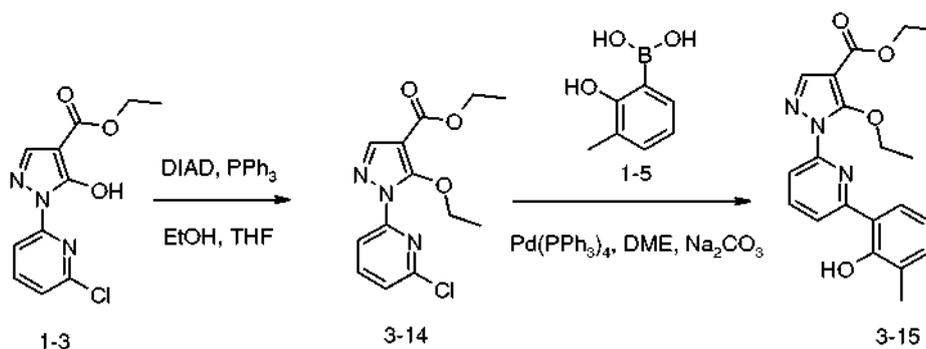
15 Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan de una forma similar a partir de los reactivos apropiados:

2-9	
2-10	
2-11	
2-12	



Ejemplo 3: Preparación del compuesto intermedio éster de etilo del ácido 5-etoxi-1-[6-(2-hidroxi-3-metil-fenil)-piridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (3-15)

5



Se disuelve éster de etilo del ácido 1-(6-cloro-piridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico, 1-3, (3,50 g, 13,08 mmol) en THF (90,0 ml). Se añaden trifetilfosfina (3,77 g, 14,383 mmol) y etanol (1,14 ml, 19,614 mmol) y la reacción se enfría a 0 °C. La suspensión resultante se disuelve lentamente a 0 °C a medida que se añade azodicarboxilato de diisopropilo (3,09 ml, 15,691 mmol) gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La reacción se concentra al vacío y el residuo se disuelve en una cantidad mínima de diclorometano y se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 3-50 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado 3-14 (3,33 g).

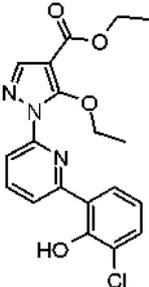
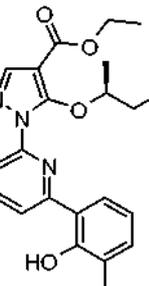
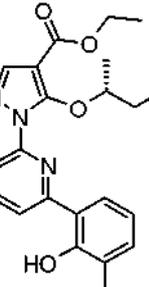
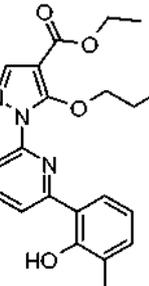
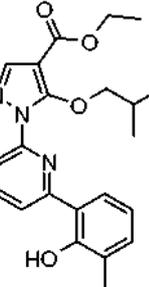
10

15

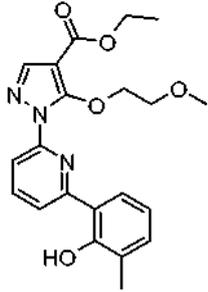
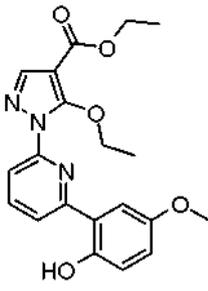
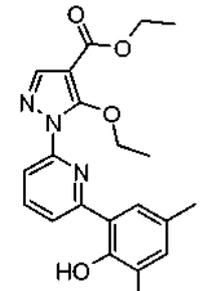
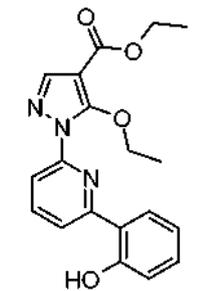
A un vial de microondas se añaden 3-14 (250,0 mg, 0,85 mmol), 1-5 (134,9 mg, 0,89 mmol), Pd(PPh₃)₄ (60,05 mg, 0,05 mmol), DME (5,0 ml), y Na₂CO₃ 2,0 M (1,06 ml, 2,11 mmol). La mezcla de reacción se calienta en un reactor de microondas a 120 °C durante 20 min. La reacción se extrae con diclorometano (2 x), se lava con agua y solución salina saturada, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado, 3-15 (227,0 mg).

20

Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan de una forma similar a partir de los reactivos apropiados:

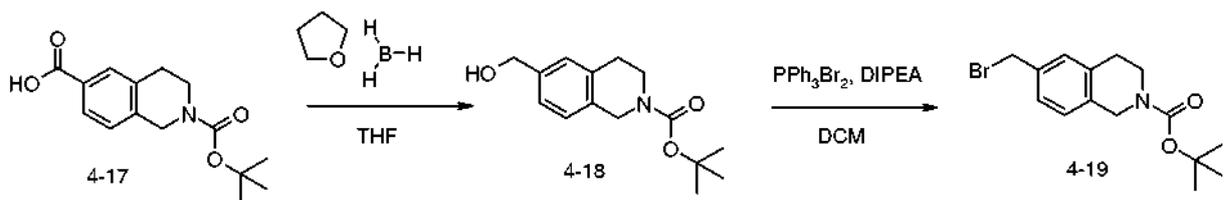
3-16	 <chem>CCOC(=O)c1cnc1N2C=CC=C(C2)c3ccc(Cl)cc3</chem>
3-17	 <chem>CCOC(=O)c1cnc1N2C=CC=C(C2)c3cc(C)ccc3O</chem>
3-18	 <chem>CCOC(=O)c1cnc1N2C=CC=C(C2)c3cc(C)ccc3O[C@H](C)CC</chem>
3-19	 <chem>CCOC(=O)c1cnc1N2C=CC=C(C2)c3cc(C)ccc3O</chem>
3-20	 <chem>CCOC(=O)c1cnc1N2C=CC=C(C2)c3cc(C)ccc3O</chem>

(continuación)

3-21	
3-22	
3-23	
3-24	

Ejemplo 4: Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (4-19)

5

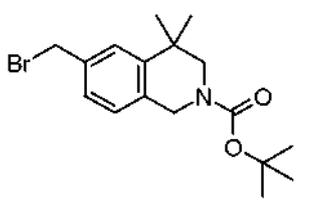
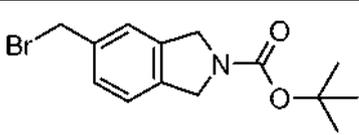
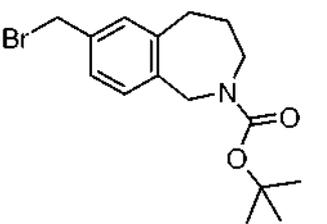
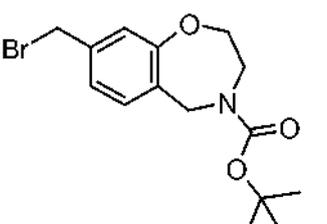
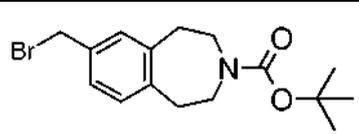


El compuesto 4-17 (12,50 g, 45,08 mmol) se disuelve en THF seco (125,0 ml) en atmósfera de nitrógeno a 25 °C. Se añade complejo de borano y THF (99,17 ml, 99,17 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se agita a 25 °C durante

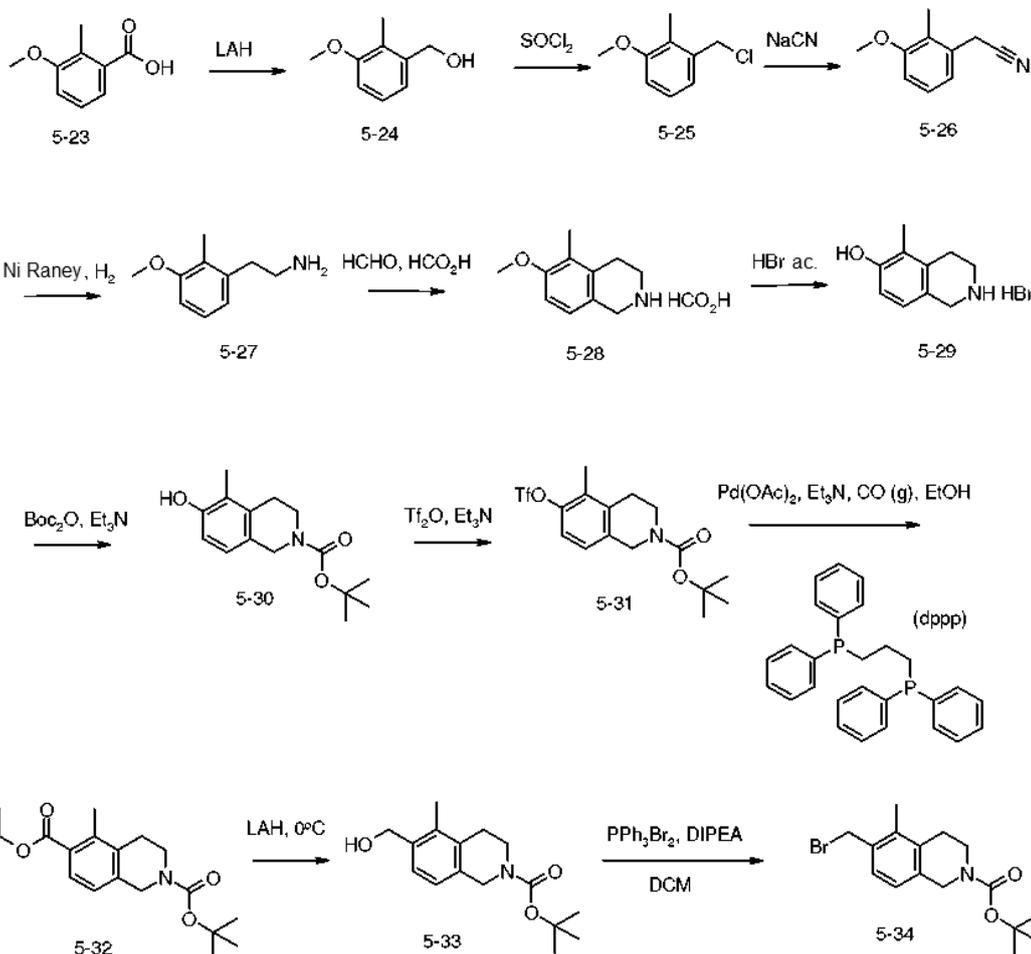
16 h. Se añade agua (10,0 ml) lentamente y a continuación Na_2CO_3 2,0 M (15,0 ml). Esta mezcla se agita durante 15 min y a continuación se diluye con EtOAc y se recogen las fases orgánicas. Las fases orgánicas se aclaran con HCl 1,0 M, se secan sobre MgSO_4 , y se concentran al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 10-80 % de EtOAc en heptano para producir el producto deseado, 4-18 (11,78 g), en forma de un sólido de color blanco.

A una solución del alcohol, 4-18, (9,50 g, 36,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,43 ml, 54,11 mmol) en diclorometano (200,0 ml) se añade dibromuro de trifenilfosfina (23,79 g, 54,11 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 1 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 7-60 % de EtOAc en heptanos para producir el producto deseado, 4-19 (8,74 g), en forma de un sólido de color blanco.

Los siguientes compuestos intermedios se sintetizan de una forma similar a partir de los reactivos apropiados:

4-20	
4-21	
4-22	
4-23	
4-24	

Ejemplo 5: Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-5-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (5-34)



5 Una solución del ácido 5-23 (350,0 g, 2,10 mol) en THF (1,4 l) se añade a una suspensión de LAH (95,9 g, 1,40 mol) en THF (2,5 l) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, y a continuación se calienta a reflujo durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfría a 0 °C, y se inactiva lentamente mediante la adición de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se añaden un gran exceso de Na₂SO₄ sólido y EtOAc, y a continuación los sólidos se recogen por filtración. El filtrado se concentra al vacío para proporcionar 5-24 (350,0 g) en bruto que se usa directamente en la siguiente etapa.

10 A una solución del compuesto 5-24 (294,0 g, 1,90 mol) en diclorometano (2,2 l) a -10 °C se añade cloruro de tionilo (SOCl₂) (460,0 g, 3,90 mol). A continuación, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 h, seguido de concentración al vacío para proporcionar 5-25 (298,0 g) en bruto que se usa directamente en la siguiente etapa.

15 Una mezcla del compuesto 5-25 (298,0 g, 1,8 mol) y NaCN (154,5 g, 2,1 mol) en DMF (1,2 l) se agita a temperatura ambiente durante 12 h, y a continuación se extrae con EtOAc y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 50:1) para proporcionar el compuesto intermedio 5-26 (230,0 g).

20 Una mezcla del compuesto 5-26 (180,0 g, 1,10 mol), Ni Raney (40,0 g) y amoníaco acuoso (250,0 ml) en MeOH (1,0 l) se agita en atmósfera de H₂ (50 psi) a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación, la mezcla se filtra y se concentra para dar el compuesto 5-27 (165,0 g) que se usa directamente en la siguiente etapa.

25 Una solución del compuesto 5-27 (165,0 g, 1,0 mol) y formaldehído acuoso (HCHO) (37 % en peso, 30 g, 1,0 mol) en ácido fórmico (HCO₂H) (1,5 l) se agita a 50 °C durante una noche, y a continuación el disolvente se retira al vacío para proporcionar el compuesto 5-28 (150,0 g) que se usa directamente en la siguiente etapa.

30 El compuesto 5-28 (150,0 g, 847 mmol) se suspende en HBr acuoso (48 %, 1,0 l), y a continuación se calienta a 100 °C durante una noche. La retirada del disolvente al vacío proporciona el compuesto 5-29 (195,0 g) que se usa

directamente en la siguiente etapa.

5 A una solución del compuesto 5-29 (195,0 g, 799 mmol) en THF (1,0 l) y H₂O (1,0 l) se añaden Et₃N (242,0 g, 2,4 mol) y BoC₂O (174,0 g, 799 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (usando éter de petróleo:EtOAc 10:1) para proporcionar el compuesto 5-30 (100,0 g).

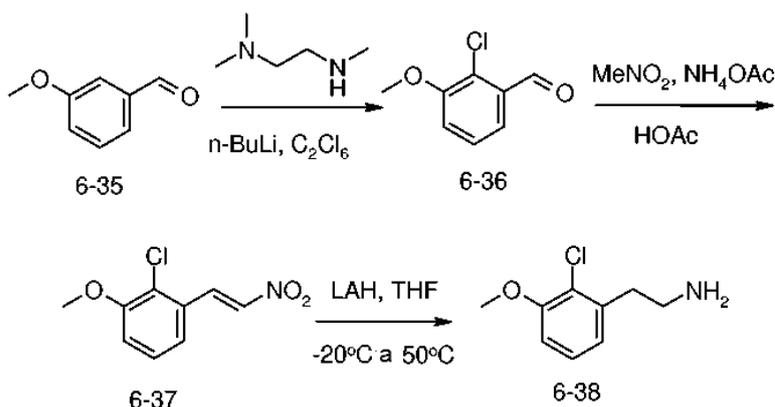
10 A una solución del compuesto 5-30 (100,0 g, 380 mmol) y Et₃N (76,8 g, 760 mmol) en diclorometano (1,5 l) enfriada a 0 °C se añade anhídrido triflico (Tf₂O) (107,0 g, 380 mmol) mediante un embudo de adición. Después de la adición completa de Tf₂O, la solución se calienta a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se trata a continuación con H₂O y diclorometano, y la fase orgánica se separa, se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (usando éter de petróleo:EtOAc 20:1) para proporcionar el compuesto 5-31 (105,0 g).

15 El compuesto 5-31 (50,0 g, 127 mmol) se combina con acetato de paladio (II) (Pd(OAc)₂) (5,0 g), dppp (5,0 g) y Et₃N (25,7 g, 254 mmol) en EtOH (1,0 l), y a continuación se agita a 80 °C durante una noche en atmósfera de CO a una presión de 4 MPa. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y a continuación los sólidos se retiran por filtración. El filtrado se concentra al vacío, y el residuo restante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (usando éter de petróleo:EtOAc 20:1) para proporcionar el compuesto 5-32 (25,0 g).

25 A una solución de LAH (12,5 g, 330 mmol) en THF (400 ml) enfriada a -30 °C se añade gota a gota una solución del compuesto 5-32 (35,0 g, 110 mmol) en THF (400 ml) durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 min, y a continuación se trata con H₂O y diclorometano. La fase orgánica se separa, se lava con solución salina saturada, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (usando éter de petróleo:EtOAc 10:1) para proporcionar el compuesto intermedio deseado 5-33 (21,1 g).

30 A una solución del alcohol, 5-33, (6,00 g, 21,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,65 ml, 32,45 mmol) en diclorometano (200,0 ml) se añade dibromuro de trifetilfosfina (14,27 g, 32,45 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 1 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 7-60 % de EtOAc en heptanos para producir el producto deseado, 5-34 (6,60 g), en forma de un sólido de color blanco.

35 Ejemplo 6: Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (6-39)

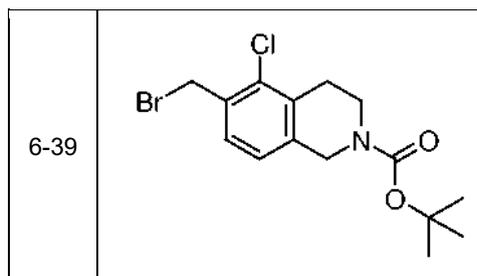


40 A una solución de N,N,N'-trimetil-etano-1,2-diamina (45,0 g, 442,0 mmol) en THF (500 ml) se añade una solución de n-BuLi (177,0 ml, 442 mmol) a -40 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agita a -40 °C durante 30 min. Después de que la mezcla se enfría a -70 °C, se añade a la mezcla de reacción el compuesto 6-35 (50,0 g, 368 mmol) en THF (250 ml). La mezcla se deja calentar a 0 °C y se agita durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfría a -78 °C y se añade n-BuLi (177,0 ml, 442 mmol). La mezcla se deja calentar a 10 °C y se enfría a -30 °C antes de que se añada a una solución de C₂Cl₆ (287,0 g, 1,1 mol) en THF (600 ml). La mezcla se agita 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en 1000 ml de solución de HCl al 10 % y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre Na₂SO₄, se concentran, y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 6-36 (36,7 g).

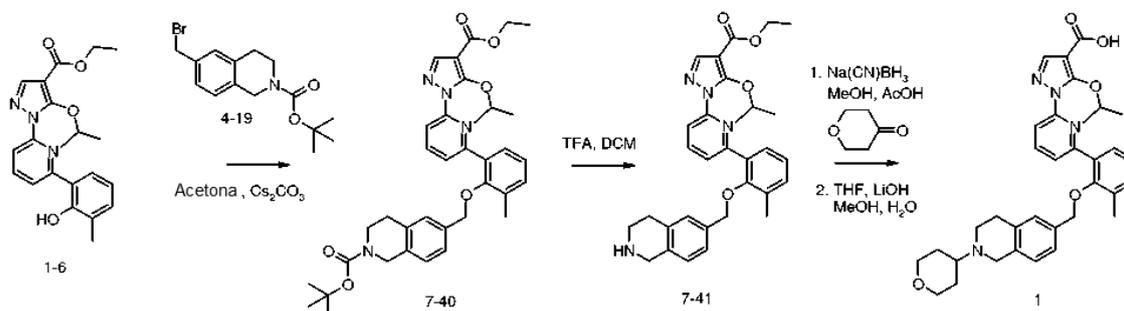
50 A una solución del compuesto 6-36 (105,0 g, 615 mmol) en HOAc (700 ml) se añade NH₄OAc (47,4 g, 615 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción se añade MeNO₂ (188,0 g, 3,08 mol) y la mezcla se calienta a 40 °C durante 12 h y a continuación se agita a 85 °C durante 6 h. TLC mostró que la reacción

se había completado. La mezcla se inactiva con H₂O y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre Na₂SO₄, se concentran, y se purifican por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 6-37 (97,5 g).

- 5 A una solución del compuesto 6-37 (48,0 g, 225 mmol) en THF (900 ml) se añade LAH (34,1 g, 899 mol) a -20 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 h y 50 °C durante 30 min. La mezcla se inactiva con H₂O y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se lavan con solución salina saturada, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar el compuesto 6-38 (28,0 g) que se usa directamente en la siguiente etapa.
- 10 El siguiente compuesto se prepara a partir del compuesto intermedio 6-38 de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5:



- 15 Ejemplo 7: Preparación de ácido 5-isopropoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1)



- 20 Se combinan el compuesto intermedio 1-6 (373,0 mg, 0,88 mmol), bromuro 4-19 (287,1 mg, 0,88 mmol) y Cs₂CO₃ (573,5 mg, 1,76 mmol) en acetona (11,0 ml) y se calientan a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc, se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (usando un gradiente de un 5-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto intermedio deseado, 7-40 (502,0 mg).

- 25 El carbamato, 7-40, (496,0 mg, 0,79 mmol) se disuelve en diclorometano (4,0 ml) y se trata con TFA (1,0 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla se neutraliza con solución saturada de NaHCO₃ y las fases se separaron con una frita hidrófoba. El filtrado orgánico se concentra para proporcionar 7-41 (375,0 mg).

- 30 La amina 7-41 (98,0 mg, 0,19 mmol) se combina con tamices moleculares de 4 Å (30 mg), tetrahidropirano 4-ona (28 µl, 0,28 mmol), AcOH (20 µl), y Na(CN)BH₃ (24 mg, 0,38 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación se calienta a 50 °C durante 12 h. La mezcla se diluye con THF (1,0 ml) y agua (1 ml). A esto se añade LiOH (42,8 mg, 1,86 mmol) y la reacción se calienta a 50 °C durante 2 h. A continuación se concentra en atmósfera de N₂, se tritura con MeOH/DMSO 1:1, se filtra a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros, y el filtrado se purifica mediante elución en gradiente (10-100 % de MeCN/agua + un 0,1 % de HCO₂H) en un equipo Gilson RP-HPLC. Se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título 1 (64,0 mg). MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,71 min.

- 40 Ejemplo 7A: el procedimiento es equivalente al Ejemplo 7 aunque, sin embargo, durante la etapa de aminación reductora se sustituye Na(OAc)₃BH en diclorometano por NaCNBH₃/AcOH/MeOH.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando los materiales de partida y las condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 2: MS, electronebulización, m/z = 617,3 [M + H], TR 0,79 min;

Compuesto 37: MS, electronebulización, m/z = 541,3 [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 38: MS, electronebulización, m/z = 571,4 [M + H], TR 0,76 min;
 Compuesto 39: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,73 min;
 Compuesto 40: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,73 min;
 5 Compuesto 41: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,73 min;
 Compuesto 42: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 109: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,77 min;
 Resolución: ChiralPak AD-H Prep 40 % de i-Propanol (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C
 Compuesto 111: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,77 min;
 10 Resolución: ChiralPak AD-H Prep 40 % de i-Propanol (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C
 Compuesto 113: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,75 min;
 Resolución: Lux Cellulose 2 Prep 60 % de MeOH (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 55 ml/min, 100 bar, 25 °C
 Compuesto 115: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,75 min;
 Resolución: Lux Cellulose 2 Prep 60 % de MeOH (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 55 ml/min, 100 bar, 25 °C
 15 Compuesto 144: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,77 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 1-6, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

20 Compuesto 43: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,77 min;
 Compuesto 44: MS, electronebulización, m/z = 585,4 [M + H], TR 0,80 min;
 Compuesto 45: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 46: MS, electronebulización, m/z = 597,4 [M + H], TR 0,76 min;
 25 Compuesto 47: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,76 min;
 Compuesto 48: MS, electronebulización, m/z = 597,4 [M + H], TR 0,77 min;
 Compuesto 104: MS, electronebulización, m/z = 597,5 [M + H], TR 0,80 min;
 Compuesto 116: MS, electronebulización, m/z = 597,4 [M + H], TR 0,77 min;
 Resolución: Lux Cellulose 2 Prep 65 % de MeOH (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 60 ml/min, 125 bar, 25 °C
 30 Compuesto 117: MS, electronebulización, m/z = 597,4 [M + H], TR 0,77 min;
 Resolución: Lux Cellulose 2 Prep 65 % de MeOH (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 60 ml/min, 125 bar, 25 °C
 Compuesto 122: MS, electronebulización, m/z = 581,5 [M + H], TR 0,72 min;
 Resolución: RegisPack Prep 15 % de IPA (1 % de dietilamina): CO₂ a 12 ml/min, 120 bar, 40 °C
 35 Compuesto 123: MS, electronebulización, m/z = 581,5 [M + H], TR 0,72 min.
 Resolución: RegisPack Prep 15 % de IPA (1 % de dietilamina): CO₂ a 12 ml/min, 120 bar, 40 °C

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

40 Compuesto 3: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,64 min;
 Compuesto 5: MS, electronebulización, m/z = 587,2 [M - H], TR 0,78 min;
 Compuesto 8: MS, electronebulización, m/z = 527,2 [M + H], TR 0,69 min;
 Compuesto 12: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,68 min;
 45 Compuesto 13: MS, electronebulización, m/z = 513,2 [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 14: MS, electronebulización, m/z = 541,3 [M + H], TR 0,77 min;
 Compuesto 15: MS, electronebulización, m/z = 541,2 [M + H], TR 0,68 min;
 Compuesto 23: MS, electronebulización, m/z = 543,3 [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 24: MS, electronebulización, m/z = 525,2 [M + H], TR 0,72 min;
 50 Compuesto 25: MS, electronebulización, m/z = 539,3 [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 61: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,72 min;
 Compuesto 62: MS, electronebulización, m/z = 583,4 [M + H], TR 0,72 min;
 Compuesto 73: MS, electronebulización, m/z = 611,4 [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 75: MS, electronebulización, m/z = 593,4 [M - H], TR 0,72 min;
 55 Compuesto 81: MS, electronebulización, m/z = 585,1 [M + H], Método A2, TR 1,42 min;
 Compuesto 86: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,78 min;
 Compuesto 87: MS, electronebulización, m/z = 581,4 [M + H], TR 0,80 min;
 Compuesto 90: MS, electronebulización, m/z = 583,4 [M + H], TR 0,80 min;
 Compuesto 91: MS, electronebulización, m/z = 583,4 [M + H], TR 0,83 min;
 60 Compuesto 92: MS, electronebulización, m/z = 571,4 [M + H], TR 0,79 min;
 Compuesto 102: MS, electronebulización, m/z = 609,4 [M + H], TR 0,83 min;
 Compuesto 103: MS, electronebulización, m/z = 609,4 [M + H], TR 0,89 min;
 Compuesto 188: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,58 min;
 Compuesto 192: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,58 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el

Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 4-20, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 5 Compuesto 10: MS, electronebulización, m/z = 555,2 [M + H], TR 0,82 min;
 Compuesto 89: MS, electronebulización, m/z = 583,4 [M + H], Método A2, TR 1,80 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 4-20, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 10 Compuesto 217: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], 1,45 min (método B2);
 Compuesto 218: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], 1,52 min (método B2);
 Compuesto 219: MS, electronebulización, m/z = 599,3 [M + H], 1,46 min (método B2);

15 Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 4-21, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 20 Compuesto 59: MS, electronebulización, m/z = 541,3 [M + H], TR 0,66 min;
 Compuesto 85: MS, electronebulización, m/z = 513,2 [M + H], TR 0,71 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 4-22, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 25 Compuesto 100: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,77 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 4-23, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 30 Compuesto 130: MS, electronebulización, m/z = 571,4 [M + H], TR 0,69 min (Método B1);

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 35 Compuesto 16: MS, electronebulización, m/z = 541,2 [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 27: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 28: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 30: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,77 min;
 40 Compuesto 31: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,70 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

- 45 Compuesto 105: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,72 min
 Resolución: Chirapak AD-H, 20 x 250 mm; MeOH a 30 mg/ml, 35 % de EtOH (1 % de DEA) en heptano durante 18 min, temperatura ambiente y recogida a 290 nm;
 Compuesto 106: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,72 min
 Resolución: Chirapak AD-H, 20 x 250 mm; MeOH a 30 mg/ml, 35 % de EtOH (1 % de DEA) en heptano durante 18 min, temperatura ambiente y recogida a 290 nm;
 50 Compuesto 127: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,76 min;
 Compuesto 139: MS, electronebulización, m/z = 585,4 [M + H], TR 0,74 min
 Resolución: Chiracel OD-H, 20 x 250 mm; 10 % de MeOH en CO₂ a 55,5 g/min durante 28 min, 140 Bar, 40 °C y recogida a 254 nm;
 55 Compuesto 140: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,74 min
 Resolución: Chiracel OD-H, 20 x 250 mm; 10 % de MeOH en CO₂ a 58 g/min durante 30 min, 120 Bar, 40 °C y recogida a 254 nm;
 Compuesto 141: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,74 min
 Resolución: Chiracel OD-H, 20 x 250 mm; 10 % de MeOH en CO₂ a 58 g/min durante 30 min, 120 Bar, 40 °C y recogida a 254 nm;
 60 Compuesto 142: MS, electronebulización, m/z = 585,4 [M + H], TR 0,74 min
 Resolución: Chiracel OD-H, 20 x 250 mm; 10 % de MeOH en CO₂ a 55,5 g/min durante 28 min, 140 Bar, 40 °C y recogida a 254 nm;
 65 Compuesto 191: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,61 min;
 Compuesto 198: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,66 min (método B1);

ES 2 748 798 T3

Resolución: LUX Amylose-2, 21 x 250 mm 35 % de (MeOH:EtOH:iPA 1:1:1) + Et₂NH:CO₂, 80 ml/min, 110 bar, 40 °C

Compuesto 199: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,66 min (método B1).

Resolución: LUX Amylose-2, 21 x 250 mm 35 % de (MeOH:EtOH:iPA 1:1:1) + Et₂NH:CO₂, 80 ml/min, 110 bar, 40 °C

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 6-39, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 17: MS, electronebulización, m/z = 561,2 [M + H], TR 0,77 min;

Compuesto 18: MS, electronebulización, m/z = 589,3 [M + H], TR 0,73 min;

Compuesto 19: MS, electronebulización, m/z = 589,3 [M + H], TR 0,73 min;

Compuesto 20: MS, electronebulización, m/z = 559,3 [M + H], TR 0,76 min;

Compuesto 21: MS, electronebulización, m/z = 575,3 [M + H], TR 0,83 min;

Compuesto 22: MS, electronebulización, m/z = 575,3 [M + H], TR 0,73 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-9, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 7: MS, electronebulización, m/z = 547,2 [M + H], TR 0,71 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-10, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 9: MS, electronebulización, m/z = 581,2 [M + H], TR 0,73 min;

Compuesto 83: MS, electronebulización, m/z = 609,4 [M + H], TR 0,79 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-10, el bromuro, 4-21, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 93: MS, electronebulización, m/z = 595,3 [M + H], TR 0,80 min.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-10, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 84: MS, electronebulización, m/z = 623,4 [M + H], TR 0,83 min;

Compuesto 88: MS, electronebulización, m/z = 595,3 [M + H], TR 0,80 min;

Compuesto 107: MS, electronebulización, m/z = 607,4 [M + H], TR 0,77 min;

Resolución: Chirapak AD-H, 30 x 250 mm; 50 % de Isopropanol:Hexano con 1 % de Isopropilamina a 88 ml/min, 100 bar de CO₂, temp. ambiente

Compuesto 108: MS, electronebulización, m/z = 607,4 [M + H], TR 0,77 min.

Resolución: Chirapak AD-H, 30 x 250 mm; 50 % de Isopropanol:Hexano con 1 % de Isopropilamina a 88 ml/min, 100 bar de CO₂, temp. ambiente.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-11, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 52: MS, electronebulización, m/z = 547,3 [M - H], TR 0,70 min;

Compuesto 53: MS, electronebulización, m/z = 575,3 [M - H], TR 0,71 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-12, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 63: MS, electronebulización, m/z = 559,3 [M + H], TR 0,65 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-13, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 98: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,76 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 2-13, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación

apropiados:

Compuesto 99: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,79 min.

5 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-14, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 124: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,71 min.

10 Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 6: MS, electronebulización, m/z = 541,2 [M + H], TR 0,73 min;

Compuesto 32: MS, electronebulización, m/z = 527,3 [M + H], TR 0,73 min;

15 Compuesto 34: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,71 min;

Compuesto 35: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,71 min;

Compuesto 36: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,73 min;

Compuesto 110: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,75 min;

20 Resolución: ChiralPak AD-H Prep 30 % de EtOH:CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C

Compuesto 112: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,75 min.

Resolución: ChiralPak AD-H Prep 30 % de EtOH:CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C.

25 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 4-22, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 245: MS, electronebulización, m/z = 583,1 [M + H], TR 0,62 min.

30 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 4-23, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 131: MS, electronebulización, m/z = 585,4 [M + H], TR 1,21 min (Método B1);

35 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 4-24, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 205: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 0,67 min (Método B1);

Compuesto 213: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,67 min (Método B1);

40 Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 114: MS, electronebulización, m/z = 583,5 [M + H], TR 0,62 min;

45 Compuesto 125: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 1,25 min (Método B2);

Resolución: LUX 5u Cellulose 2 Prep, 23 % de MeOH (1 % de Et₂NH) en CO₂ a 78 ml/min durante 21 minutos, 160 Bar, 40 °C.

Compuesto 126: MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 1,25 min (Método B2);

50 Resolución: LUX 5u Cellulose 2 Prep, 23 % de MeOH (1 % de Et₂NH) en CO₂ a 78 ml/min durante 21 minutos, 160 Bar, 40 °C.

Compuesto 128: MS, electronebulización, m/z = 583,5 [M + H], TR 1,31 min (Método B2);

Resolución: Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm 5,8 % de MeOH (~1 % de Et₂NH) en CO₂ a 85 g/min, 160 Bar, 40 °C.

Compuesto 129: MS, electronebulización, m/z = 583,5 [M + H], TR 1,31 min (Método B2);

55 Resolución: Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm 5,8 % de MeOH (~1 % de Et₂NH) en CO₂ a 85 g/min, 160 Bar, 40 °C.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 4-23, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

60 Compuesto 216: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 0,64 min (Método B1);

Compuesto 247: MS, electronebulización, m/z = 557,1 [M + H], TR 1,21 min (Método B2);

65 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

ES 2 748 798 T3

- Compuesto 146: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,65 min (Método B1);
Compuesto 152: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,65 min (Método B1);
Resolución: Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm 5,8 % de MeOH (~1 % de Et₂NH) en CO₂ a 85 g/min, 160 Bar, 40 °C;
- 5 Compuesto 153: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,65 min (Método B1);
Resolución: Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm 5,8 % de MeOH (~1 % de Et₂NH) en CO₂ a 85 g/min, 160 Bar, 40 °C;
- Compuesto 155: MS, electronebulización, $m/z = 613,4$ [M + H], TR 0,55 min (Método B1);
Compuesto 156: MS, electronebulización, $m/z = 573,4$ [M + H], TR 0,43 min (Método B1);
Compuesto 163: MS, electronebulización, $m/z = 625,3$ [M + H], TR 0,77 min;
- 10 Compuesto 164: MS, electronebulización, $m/z = 555,3$ [M + H], TR 0,71 min;
- Compuesto 172: MS, electronebulización, $m/z = 597,3$ [M + H], TR 1,31 min (Método B2);
Compuesto 179: MS, electronebulización, $m/z = 613,1$ [M + H], TR 0,67 min (Método B1);
Compuesto 189: MS, electronebulización, $m/z = 583,5$ [M + H], TR 0,63 min
- 15 Compuesto 193: MS, electronebulización, $m/z = 583,51$ [M + H], TR 0,63 min
- Compuesto 208: MS, electronebulización, $m/z = 587,3$ [M + H], TR 1,48 min (Método B2);
Compuesto 236: MS, electronebulización, $m/z = 597,3$ [M + H], TR 1,54 min (Método A2);
Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep 7 % de EtOH:Heptano a 10 ml/min
- Compuesto 238: MS, electronebulización, $m/z = 569,2$ [M + H], TR 0,60 min;
- 20 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-17, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- 25 Compuesto 135: MS, electronebulización, $m/z = 611,5$ [M + H], TR 0,86 min;
Compuesto 136: MS, electronebulización, $m/z = 611,5$ [M + H], TR 0,83 min;
Compuesto 137: MS, electronebulización, $m/z = 597,5$ [M + H], TR 0,84 min;
- 30 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-18, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 148: MS, electronebulización, $m/z = 609,4$ [M + H], TR 0,81 min;
- 35 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-19, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 133: MS, electronebulización, $m/z = 597,5$ [M + H], TR 0,81 min.
- 40 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-20, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 134: MS, electronebulización, $m/z = 611,5$ [M + H], TR 0,85 min;
- 45 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-21, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 149: MS, electronebulización, $m/z = 613,3$ [M + H], TR 0,74 min;
Compuesto 150: MS, electronebulización, $m/z = 599,5$ [M + H], TR 0,72 min;
Compuesto 151: MS, electronebulización, $m/z = 613,3$ [M + H], TR 0,74 min;
- 50 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-22, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 183: MS, electronebulización, $m/z = 573,1$ [M + H], TR 0,53 min.
- 55 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-22, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 182: MS, electronebulización, $m/z = 585,9$ [M + H], TR 0,55 min.
- 60 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-22, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:
- Compuesto 181: MS, electronebulización, $m/z = 570,7$ [M + H], TR 0,61 min.
- 65 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-22, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

apropiados:

Compuesto 180: MS, electronebulización, $m/z = 583,7$ [M + H], TR 0,64 min.

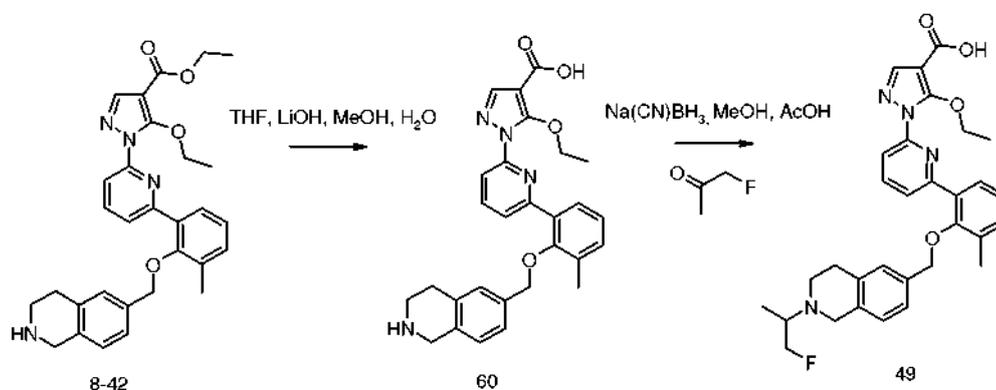
5 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-22, el bromuro, 4-19, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 209: MS, electronebulización, $m/z = 541,4$ [M + H], TR 0,52 min.

10 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-22, el bromuro, 5-34, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 224: MS, electronebulización, $m/z = 556,7$ [M + H], TR 0,52 min.

15 Ejemplo 8: Preparación de ácido 5-etoxi-1-(6-{2-[2-(2-fluoro-1-metil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (49)



20 Se disuelve la amina, 8-42 (2,94 g, 5,74 mmol) en metanol (20 ml), THF (20 ml) y agua (10 ml). A esta solución se añade LiOH (0,971 g, 40,60 mmol) y la mezcla se calienta a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna en fase inversa sobre C18 (usando un gradiente disolvente de un 5-95 % de MeCN/H₂O + un 0,1 % de TFA) para proporcionar 60 (2,94 g). MS, electronebulización, $m/z = 485,1$ [M + H], TR 0,68 min).

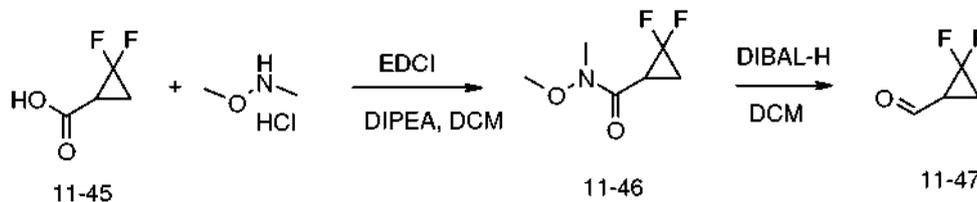
25 Se combina el aminoácido 60 (78,0 mg, 0,15 mmol) con tamices moleculares de 4 Å (20 mg), 1-fluoro-propan-2-ona (100 µl), AcOH (25,0 µl), y Na(CN)BH₃ (29,2 mg, 0,44 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se calienta a 50 °C durante 12 h. A continuación se concentra en atmósfera de N₂, se tritura con MeOH/DMSO 1:1, se filtra través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros, y el filtrado se purifica por elución en gradiente (10-100 % de MeCN/agua + un 0,1 % de HCO₂H) en un equipo Gilson RP-HPLC. Se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título 49 (70,0 mg). MS, electronebulización, $m/z = 545,3$ [M + H], TR 0,72 min.

35 Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 8, usando materiales de partida y condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 64: MS, electronebulización, $m/z = 583,4$ [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 65: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 66: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,72 min;
 40 Compuesto 67: MS, electronebulización, $m/z = 625,5$ [M + H], TR 0,78 min;
 Compuesto 68: MS, electronebulización, $m/z = 569,4$ [M + H], TR 0,68 min;
 Compuesto 69: MS, electronebulización, $m/z = 583,4$ [M + H], TR 0,70 min;
 Compuesto 70: MS, electronebulización, $m/z = 605,4$ [M + H], TR 0,71 min;
 Compuesto 71: MS, electronebulización, $m/z = 569,4$ [M + H], TR 0,71 min;
 Compuesto 76: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,79 min;
 45 Compuesto 77: MS, electronebulización, $m/z = 569,4$ [M + H], TR 0,69 min;
 Compuesto 78: MS, electronebulización, $m/z = 583,4$ [M + H], TR 0,71 min;
 Compuesto 79: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 80: MS, electronebulización, $m/z = 611,4$ [M + H], TR 0,74 min;
 Compuesto 94: MS, electronebulización, $m/z = 587,4$ [M + H], TR 0,80 min;
 50 Compuesto 95: MS, electronebulización, $m/z = 597,4$ [M + H], TR 0,82 min.

Compuesto 29: MS, electronebulización, $m/z = 589,3$ [M + H], TR 0,77 min;
 Compuesto 82: MS, electronebulización, $m/z = 561,3$ [M + H], TR 0,82 min;
 Compuesto 96: MS, electronebulización, $m/z = 589,4$ [M + H], TR 0,96 min.

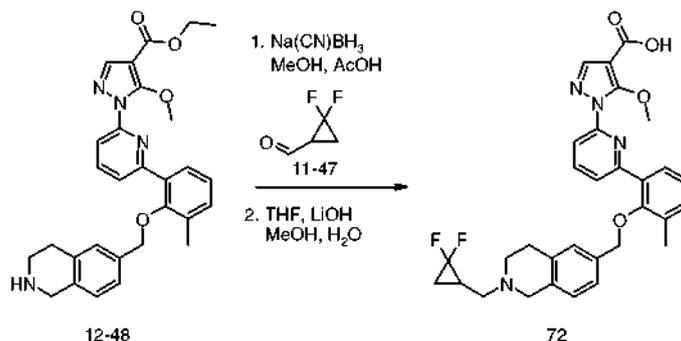
5 Ejemplo 11: Preparación del compuesto intermedio 2,2-difluoro-ciclopropanocarbaldehído (11-46)



10 Se añade EDCI (1,4 g, 7,1 mmol) a una mezcla de clorhidrato de N,O-dimetilamina (600 mg, 6,2 mmol) y ácido 2,2-difluorociclopropano carboxílico, 11-45, (580 mg, 4,8 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. Se añade N,N-diisopropiletilamina (3,3 ml, 19,0 mmol) y la mezcla se agita durante 3 h. Se añade una solución de HCl 1 N, seguido de agitación vigorosa durante 10 min. La fase orgánica se separa usando una frita hidrófoba y se aplica directamente a un Samplet de SiO₂ de 10 g. El material en bruto se purifica en un cartucho de HP-Sil SNAP de 50 g (Biotage) eluyendo con diclorometano/MeOH 9:1. El disolvente se retira de las fracciones que contienen el producto a través de destilación de ruta corta a presión atmosférica (temperatura del baño de 70 °C) para proporcionar 11-46 (605 mg).

20 Una solución de 11-46, (605 mg, 3,66 mmol) en diclorometano a -78 °C se trata gota a gota con DIBAL-H (4,2 ml, 1,0 M en diclorometano) y a continuación se agita 2,5 h a -78 °C. La reacción se interrumpe mediante la adición de solución acuosa saturada de sal de Rochelle. Se añade un volumen igual de agua y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. La mezcla se agita de forma vigorosa durante 3 h, seguido de la separación de la fase orgánica con una frita hidrófoba. El diclorometano se retira mediante destilación de ruta corta a presión atmosférica (temperatura del baño = 62 °C) para proporcionar 11-47 (389 mg).

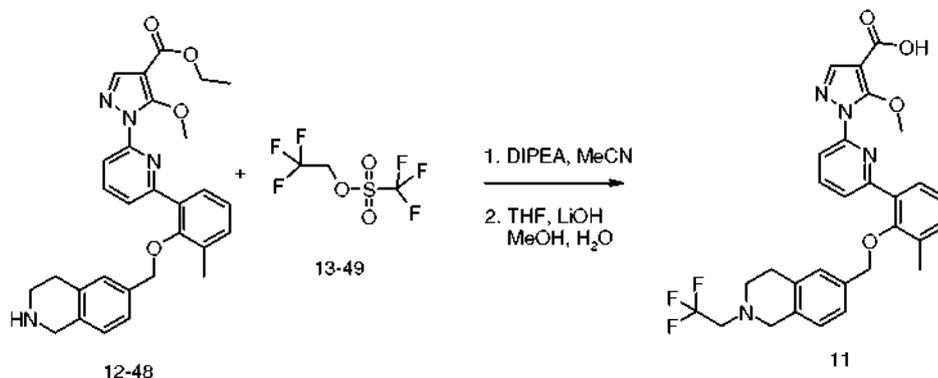
25 Ejemplo 12: Preparación de ácido 1-(6-{2-[2-(2,2-difluoro-ciclopropilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxílico (72)



30 Se combina la amina 12-48 (90,0 mg, 0,18 mmol) con tamices moleculares de 4 Å (20 mg), 2,2-difluorociclopropano-carboxaldehído, 11-47, (60,0 mg, 0,54 mmol), AcOH (20 μl), y Na(CN)BH₃ (34,0 mg, 0,54 mmol) en MeOH (4,0 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min, y a continuación se calienta a 50 °C durante 12 h. La mezcla se diluye con THF (1,0 ml) y agua (1,0 ml). A esto se añade LiOH (33,00 mg, 1,43 mmol) y la reacción se calienta a 50 °C durante 2 h. A continuación se concentra en atmósfera de N₂, se tritura con MeOH/DMSO 1:1, se filtra a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros, y el filtrado se purifica por elución en gradiente (10-100 % de MeOH/agua + un 0,1 % de HCO₂H) en un equipo Gilson RP-HPLC. Se concentra al vacío para proporcionar el compuesto del título 72 (7,0 mg). MS, electronebulización, $m/z = 561,3$ [M + H], Método A2, TR 1,59 min.

40

Ejemplo 13: Preparación de ácido 5-metoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (11)

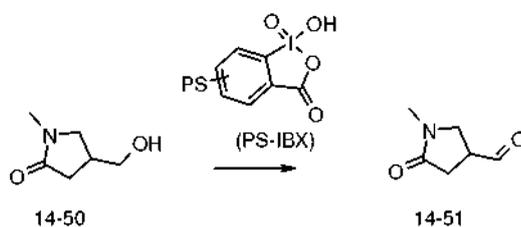


5

Se añade triflato de 2,2,2-trifluoroetilo, 13-49, (36,0 μ l, 0,23 mmol) a una mezcla del compuesto intermedio 12-48 (106,0 mg, 0,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (190 μ l, 1,10 mmol) en MeCN (5,0 ml). La mezcla se calienta a 45 °C durante 4 h y a continuación se concentra al vacío. El residuo restante se redissuelve en 5 ml de THF/MeOH/agua (2:2:1) y se trata con LiOH (25,0 mg, 1,10 mmol). La mezcla se calienta a continuación a 50 °C durante 2 h antes de la retirada de los disolventes al vacío. El residuo en bruto restante se purifica por elución en gradiente en un cartucho de KP-C18 SNAP de 30 g (Biotage) usando un gradiente de un 5-95 % de MeCN/agua + un 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título 11 (103 mg). MS, electronebulización, m/z = 553,2 [M + H], Método A2, TR 1,13 min.

10

15 Ejemplo 14: Preparación del compuesto intermedio 1-metil-5-oxo-pirrolidina-3-carbaldehído (14-51)

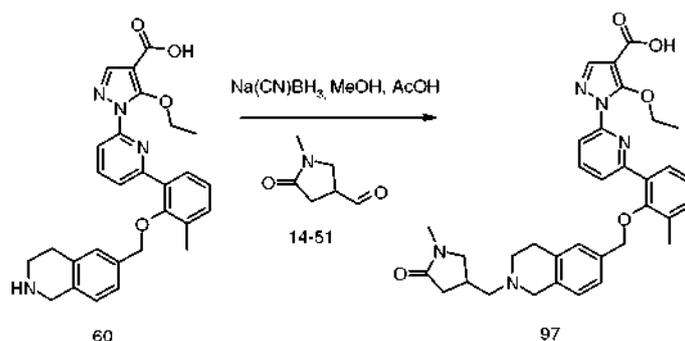


20

El alcohol 14-50 (0,20 g, 1,55 mmol) se combina con resina IBX unida a poliestireno (5,81 g) en diclorometano (20,0 ml) en un vial de 40 ml de cierre hermético y se hace girar extremo sobre extremo durante 20 h. La mezcla de reacción se filtra de la resina, y la resina se aclara varias veces [en primer lugar con diclorometano (10 ml), a continuación con diclorometano/MeOH 1:1 (20 ml), de nuevo con diclorometano/MeOH 1:1 (20 ml), y por último con diclorometano (10 ml)]. Los filtrados combinados se concentran en una corriente de N_2 para producir una mezcla de 14-50 y el producto deseado 14-51.

25

Ejemplo 15: Preparación de ácido 5-etoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (97)

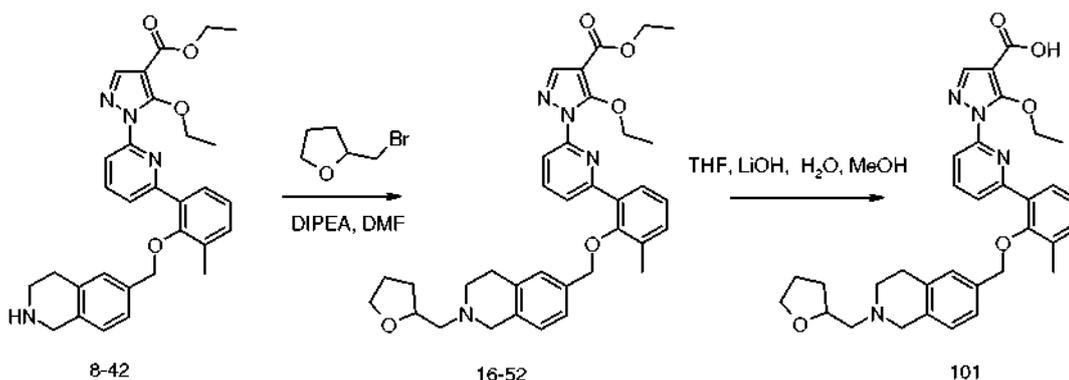


30

El aminoácido 60 (40,0 mg, 0,07 mmol) se combina con tamices moleculares de 4 Å (20 mg), 14-51 (51,0 mg,

0,200 mmol), AcOH (15,0 μ l), y Na(CN)BH₃ (13,2 mg, 0,20 mmol) en MeOH (2,0 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se calienta a 50 °C durante 12 h. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna en fase inversa sobre C18 (usando un gradiente de disolvente de un 5-95 % de MeCN/H₂O + un 0,1 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título 97 (27,0 mg). MS, electronebulización, m/z = 596,4 [M + H], TR 0,80 min.

Ejemplo 16: Preparación de ácido 5-etoxi-1-(6-{3-metil-2-[2-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (101)



A una mezcla de la amina 8-42 (100,0 mg, 0,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,59 mmol) en DMF (1,00 ml) se añade 2-bromometiltetrahydrofurano (8,0 mg, 0,05 mmol) en DMF (0,06 ml). La mezcla se irradia a 100 °C durante 10 min y se enfría a temperatura ambiente. Se añade un exceso de bromuro (76,0 mg) y la reacción se irradia múltiples veces y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se purifica por HPLC (usando un gradiente de disolvente de un 10-95 % de MeCN/H₂O + un 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar 16-52 (6,0 mg).

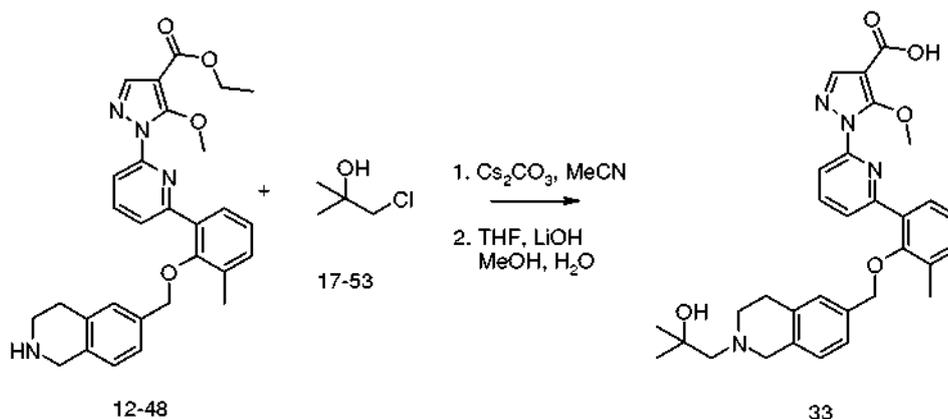
Se diluye 16-52 (6,0 mg) con THF (1,0 ml), agua (1,0 ml) y MeOH (1,0 ml). A esto se añade LiOH (5,0 mg) y la reacción se calienta a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se acidifica con HCl 4 N en 1,4-dioxano, y se filtra. El filtrado se purifica por HPLC (usando un gradiente de disolvente de un 10-95 % de MeCN/H₂O + un 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título 101 (1,0 mg). MS, electronebulización, m/z = 569,4 [M + H], TR 0,88 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, usando los materiales de partida y condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 138: MS, electronebulización, m/z = 639,4 [M + H], TR 1,16 min;

Compuesto 160: MS, electronebulización, m/z = 563,3 [M + H], TR 0,96 min.

Ejemplo 17: Preparación de ácido 1-(6-{2-[2-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-piridin-2-il)-5-metoxi-1H-pirazol-4-carboxílico (33)



El compuesto intermedio 12-48 (90,0 mg, 0,18 mmol) se disuelve en MeCN (5,0 ml) a lo que se añade Cs₂CO₃

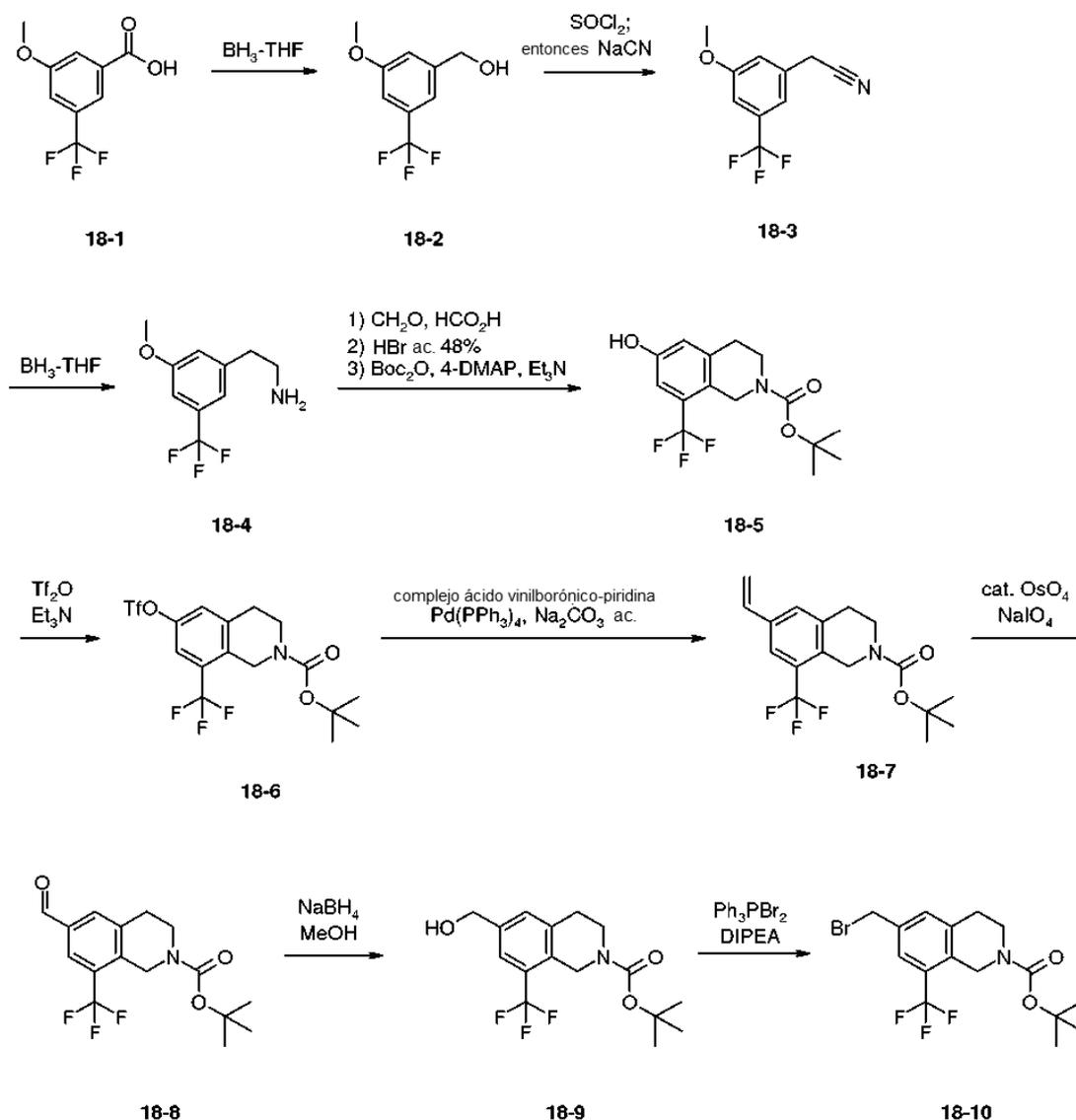
(117,9 mg, 0,36 mmol) y el cloruro 17-53 (29,5 mg, 0,27 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C durante 10 h. La reacción se enfría, se extrae con EtOAc, se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El material resultante se purifica por elución en gradiente en un cartucho de KP-C18 SNAP de 30 g (Biotage) usando un gradiente de un 15-65 % de MeCN/agua + un 0,1 % de TFA para proporcionar el éster intermedio. El éster se disuelve en 5 ml de THF/MeOH/agua (2:2:1) y se trata con LiOH (25,0 mg, 1,10 mmol). La mezcla se calienta a continuación a 50 °C durante 2 h antes de la retirada de los disolventes al vacío. El residuo en bruto restante se purifica por elución en gradiente en un cartucho de KP-C18 SNAP de 30 g (Biotage) usando un gradiente de un 15-65 % de MeCN/agua + un 0,1 % de TFA para proporcionar el compuesto del título 33 (103,0 mg). MS, electronebulización, m/z = 543,2 [M + H], TR 0,68 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 17, usando los materiales de partida y las condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 74: MS, electronebulización, m/z = 577,3 [M + H], TR 0,67 min;

Compuesto 168: MS, electronebulización, m/z = 587,3 [M + H], TR 0,70 min.

Ejemplo 18: Preparación de éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (18-10)



Se disuelve el ácido comercial 18.1 (5,0 g, 22,7 mmol) en THF (30 ml) a ta. Se añade gota a gota una solución 1 M de borano en THF (34,0 ml, 34,0 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se calienta a continuación a 55 °C durante una noche antes de que se enfría a ta y se inactive con agua (5 ml). Después de agitar durante 5 min, se añaden

12 ml de HCl 2 N y la mezcla se agita 1 h. A continuación se añade diclorometano (50 ml) y agua (50 ml), y las fases resultantes se separan con una frita hidrófoba. La fase orgánica se seca adicionalmente sobre Na₂SO₄, y a continuación se filtra de nuevo. Se concentra al vacío para proporcionar un aceite que se purifica por elución en gradiente (5-100 % de EtOAc/heptano) en un cartucho de KP-Sil SNAP de 100 g (Biotage). La concentración de las

5 fracciones de producto proporciona el compuesto intermedio 18.2 (3,2 g).
Se añade cloruro de tionilo (SOCl₂) (2,3 ml, 31,5 mmol) a una solución del alcohol 18.2 (3,2 g, 15,5 mmol) en diclorometano (20 ml) en atmósfera de N₂ a -10 °C. Después de 5 min, el baño de refrigeración se retira y la mezcla se calienta a reflujo durante 6 h. La solución resultante se enfría a ta y se concentra al vacío. El residuo restante se destila de forma azeotrópica a continuación con PhMe (2 x 10 ml) y a continuación se disuelve en DMF (20 ml). Se

10 añade NaCN sólido (840 mg, 17,1 mmol) y la mezcla se calienta a 45 °C durante una noche. Después de la refrigeración a ta, la mezcla se diluye con agua (25 ml) y solución salina saturada (25 ml), y EtOAc (50 ml). Las fases se separan, y las fases orgánicas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran al vacío. El producto en bruto se purifica por elución en gradiente (5-100 % de EtOAc/heptano) en un cartucho de KP-Sil SNAP de 100 g (Biotage). Las fracciones del producto se concentran al vacío para proporcionar 18-3 (3,0 g).

15 Una solución 1 M de borano en THF (35 ml, 35 mmol) se añade gota a gota mediante una jeringa a una solución de 18-3 (3,0 g, 13,9 mmol) en THF (25 ml) a ta. La mezcla se calienta a continuación a 55 °C durante una noche antes de que se enfríe a ta, y se inactiva con agua (5 ml). Después de 5 min de de agitación, se añade HCl conc. (8 ml) y se continúa la agitación durante 1 h. A continuación, la mezcla se diluye con agua (20 ml), y se trata con NaOH

20 hasta que se obtiene una solución alcalina. Se añaden diclorometano (50 ml) y solución salina saturada (25 ml), y a continuación las fases se separan con una frita hidrófoba. La amina en bruto se purifica por elución en gradiente (5-95 % de MeCN/agua + un 0,1 % de TFA) en un cartucho de KP-C18 SNAP de 120 g (Biotage). La concentración de las fracciones al vacío proporciona una sal de TFA intermedia (2,93 g) que se disuelve en HCO₂H (30 ml) y se trata con HCHO al 37 % ac. (0,66 ml, 8,8 mmol). La mezcla se agita a 50 °C durante una noche, y a continuación se

25 concentra al vacío para proporcionar un sólido en bruto que se disuelve de forma inmediata en HBr al 48 % ac. (25 ml). Esta solución se calienta a 100 °C durante una noche, y a continuación se concentra al vacío. El material en bruto se destila de forma azeotrópica con PhMe (3 x 15 ml), y a continuación se suspende en diclorometano (50 ml) y DMF (10 ml). Se añaden Et₃N (1,9 ml, 0,82 mmol) y unos pocos cristales de 4-DMAP. Se añade Boc₂O (2,0 g, 9,1 mmol) en una porción, y la mezcla se agita a ta durante una noche. Se añade solución saturada de NH₄Cl

30 (50 ml) y las fases se separan con una frita hidrófoba. La fase orgánica se concentra al vacío para proporcionar un residuo en bruto que se purifica por elución en gradiente (5-100 % de EtOAc/heptano) en un cartucho de KP-Sil SNAP de 100 g (Biotage). La concentración de las fracciones de producto proporcionó 18-5 (540 mg).

35 Se añade Tf₂O (0,27 ml, 1,6 mmol) mediante una jeringa a una mezcla de 18-5 (540 mg, 1,46 mmol), Et₃N (0,31 ml, 2,2 mmol) y 4-DMAP (18 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (25 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se agita con calentamiento a ta durante una noche, y a continuación se inactiva con NaHCO₃ sat. (30 ml). Las fases resultantes se separan con una frita hidrófoba, y las fases orgánicas se concentran en atmósfera de N₂. El residuo en bruto se purifica por elución en gradiente (5-30 % de EtOAc/heptano) en un cartucho de HP-Sil SNAP de 50 g (Biotage). La concentración al vacío de las fracciones de producto proporciona 18-6 (460 mg).

40 Se combina el triflato 18-6 (460 mg, 1,02 mmol) con complejo de vinilborónico ácido-piridina (250 mg, 1,04 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (60 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de DME (9 ml) y solución 2 M de Na₂CO₃ ac. La mezcla se irradia en un microondas de Biotage a 120 °C durante 40 min. Después de la refrigeración, a continuación la mezcla se concentra en atmósfera de N₂, y los sólidos en bruto se trituran con diclorometano. A continuación, el filtrado de

45 diclorometano se purifica por elución en gradiente (5-80 % de EtOAc/heptano) usando un cartucho de HP-Sil SNAP de 50 g (Biotage). Las fracciones del producto se concentran al vacío para proporcionar 18-7 (275 mg).

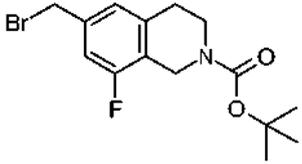
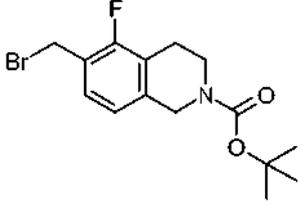
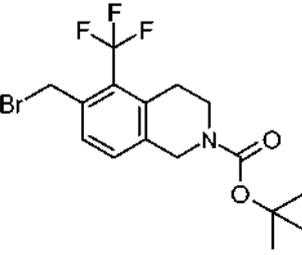
50 Se combinan el estireno 18-7 (275 mg, 0,84 mmol) y NaIO₄ (630 mg, 2,95 mmol) en una mezcla de THF (12 ml) y agua (3 ml) a ta. Se añade OsO₄ (0,13 ml, 0,017 mmol, 4 % en peso en H₂O) mediante una jeringa y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante una noche a ta. La suspensión se filtra a continuación a través de una frita, y se concentra al vacío. El residuo restante se disuelve en diclorometano (20 ml), y se lava con solución saturada de tiosulfato ac. (25 ml). Las fases se separaron a continuación con una frita hidrófoba, y la fase orgánica se concentra al vacío. La purificación del residuo en bruto por elución en gradiente (5-60 % de EtOAc/heptano) en un cartucho de HP-Sil SNAP de 25 g (Biotage) proporciona 18-8 (228 mg).

55 El aldehído 18-8 (225 mg, 0,683 mmol) se disuelve en THF (5 ml) y a continuación MeOH (5 ml). Se añade NaBH₄ (40 mg, mmol) sólido, y la mezcla se agita a ta durante 20 min. Se añade NH₄Cl acuoso sat. (aproximadamente 50 ml) y la mezcla se agita durante 15 min. Se añaden EtOAc (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), y a continuación se separan las fases. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra al vacío. El

60 producto en bruto se purifica por elución en gradiente (5-100 % de EtOAc/heptano) en un cartucho de HP-Sil SNAP de 50 g (Biotage). La concentración al vacío de las fracciones de producto proporciona 18-9 (225 mg).

65 Se añade Ph₃PBr₂ (450 mg, 1,02 mmol) sólido a una mezcla de 18-9 (225 mg, 0,68 mmol) y DIPEA (0,21 ml, mmol) en diclorometano a 0 °C. La mezcla se agita durante 1 hora, y a continuación se concentra al vacío. El bromuro en bruto se purifica por elución en gradiente (5-40 % de EtOAc/heptanos) en un cartucho de HP-Sil SNAP de 25 g (Biotage) para proporcionar 18-10 (248 mg).

De forma análoga, los siguientes bromuros se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados como se ha descrito en el Ejemplo 18:

18-11	
18-12	
18-13	

5

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 18-10, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 158: MS, electronebulización, $m/z = 623,3$ [M + H], TR 1,34 min (Método B2).

10

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 18-10, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 157: MS, electronebulización, $m/z = 637,3$ [M + H], TR 0,67 min (Método B2).

15

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 18-11, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

20 Compuesto 201: MS, electronebulización, $m/z = 573,3$ [M + H], TR 1,14 min (Método B2);

Compuesto 202: MS, electronebulización, $m/z = 589,3$ [M + H], TR 1,14 min (Método B2);

Compuesto 229: MS, electronebulización, $m/z = 587,3$ [M + H], TR 1,46 min (Método B2);

Resolución: LUX 5u Cellulose 3 Prep 14 % de (MeOH:EtOH:iPA 1:1:1): CO₂, 40 °C, 110 bar, 80 ml/min

Compuesto 230: MS, electronebulización, $m/z = 559,3$ [M + H], TR 1,46 min (Método B2).

25

Resolución: LUX 5u Cellulose 3 Prep 14 % de (MeOH:EtOH:iPA 1:1:1): CO₂, 40 °C, 110 bar, 80 ml/min

Compuesto 253: MS, electronebulización, $m/z = 559,4$ [M + H], TR 1,20 min (Método A2) (Prolongado en medio polar).

Compuesto 254: MS, electronebulización, $m/z = 559,3$ [M + H], TR 1,20 min (Método A2) (Prolongado en medio polar).

30

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 18-12, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

35 Compuesto 177: MS, electronebulización, $m/z = 545,2$ [M + H], TR 0,68 min (Método B1);

Compuesto 187: MS, electronebulización, $m/z = 575,3$ [M + H], TR 1,13 min (Método B2);

Compuesto 231: MS, electronebulización, $m/z = 589,3$ [M + H], TR 1,26 min (Método B2);

Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 (0,1 % de Et₂NH): CO₂ a 75 ml/min, 130

bar, 40 °C

Compuesto 234: MS, electronebulización, m/z = 589,3 [M + H], TR 1,26 min (Método B2);

Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 (0,1 % de Et₂NH): CO₂ a 75 ml/min, 130 bar, 40 °C

5 Compuesto 251: MS, electronebulización, m/z = 559,4 [M + H], TR 1,18 min (Método A2) (Prolongado en medio polar).

Resolución: ChiralPak AD-H Prep 45 % de hexano:EtOH 3:1 (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C

Compuesto 252: MS, electronebulización, m/z = 559,3 [M + H], TR 1,18 min (Método A2) (Prolongado en medio polar).

10 Resolución: ChiralPak AD-H Prep 45 % de hexano:EtOH 3:1 (1 % de iPrNH₂): CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 18-13, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

15 Compuesto 166: MS, electronebulización, m/z = 623,3 [M + H], TR 1,30 min (Método B2).

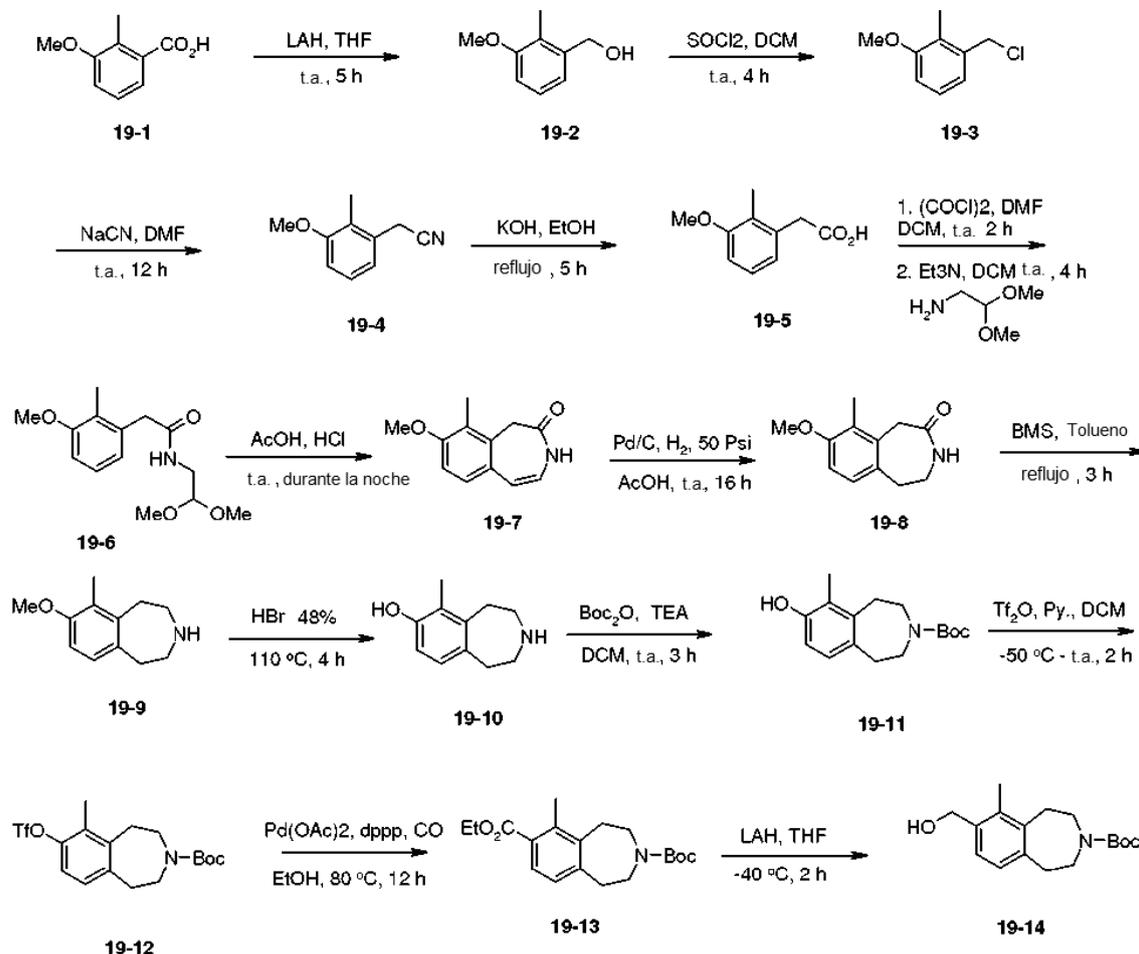
El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 18-12, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

20 Compuesto 159: MS, electronebulización, m/z = 587,3 [M + H], TR 0,61 min (Método B1).

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 18-13, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

25 Compuesto 165: MS, electronebulización, m/z = 637,3 [M + H], TR 1,42 min (Método B2).

Ejemplo 19: Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 7-hidroximetil-6-metil-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepina-3-carboxílico (19-14)



30

Una solución del compuesto 19-1 (100 g, 0,465 mol) en THF (800,000 ml) se añade a una mezcla de LAH (166 g,

1,395 mol) en THF anhidro (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 0,5 h, y a continuación se calienta a reflujo durante 1 h. TLC mostró que la reacción se había completado. Se añade lentamente una solución acuosa saturada de NH₄Cl (200 ml) a la mezcla. A continuación se añaden EtOAc y Na₂SO₄. La mezcla se agita durante 1 h, y a continuación se filtra y se lava mediante PE para proporcionar el compuesto 19-2.

A una solución del compuesto 19-2 (360,000 g, 2,365 mol) en diclorometano (3000,000 ml) se añade SOCl₂ (562,980 g, 4,731 mol) a -10 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla se concentra para proporcionar el compuesto en bruto 19-3 que se usa directamente en la siguiente etapa.

Una mezcla del compuesto 19-3 (334,000 g, 1,957 mol) y NaCN (168,096 g, 2,290 mol) en DMF (1000,000 ml) se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se extrae con EtOAc y H₂O. La fase orgánica se seca y se concentra, y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EA = 50:1) para dar el compuesto 19-4 en forma de un aceite de color amarillo.

Una mezcla del compuesto 19-4 (1608,000 g, 9,975 mol), KOH (1117,221 g, 19,950 mol) en EtOH (15000,000 ml) se calienta a reflujo durante 5 h. TLC mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retira a presión reducida. El residuo se ajusta a pH = 1. La mezcla se filtra y la torta de filtro se seca para producir el compuesto 19-5.

El compuesto 19-5 (737,000 g, 4,090 mol) se añade a una solución en agitación de (COCl)₂ (8,180 mol) y DMF (70,000 ml) en diclorometano (7370,000 ml) en atmósfera de N₂, seguido de agitación durante 2 h. TLC mostró que la reacción se había completado. A continuación, la mezcla se evapora. El residuo se añadió a una solución en agitación de 2,2-dimetoxietil-1-amina (429,996 g, 4,090 mol) y Et₃N (454,388 g, 4,499 mol) en diclorometano (1000 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se evapora y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto 19-6.

Una solución del compuesto 19-6 (1053 g, 3,939 mol) en AcOH (2 l) y HCl (2 l) se agita a temperatura ambiente durante 16 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se evapora. El residuo se cristaliza, se lava con H₂O y EtOH, y a continuación el sólido se filtra y se seca para dar el compuesto 19-7.

Una mezcla de Pd/C (4 g) y el compuesto 19-7 (40,000 g, 0,197 mol) en AcOH (2 l) se agita a temperatura ambiente en atmósfera de H₂ durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtra, se evapora, y el residuo se cristaliza con EtOH. El sólido se filtra y se seca para dar el compuesto 19-8.

A una solución en agitación del compuesto 19-8 (130,000 g, 0,633 mol) en THF (1300,000 ml) se añade BMS (127,000 ml, 1,267 mol) lentamente en atmósfera de N₂, mientras que la temperatura se mantiene por debajo de -5 °C, seguido de agitación durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpe con HCl conc. y a continuación la mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. El disolvente se evapora y el residuo se separa con diclorometano y H₂O. La fase acuosa se ajusta a pH = 9 y el sólido se filtra y se seca para dar el compuesto 19-9.

Una solución del compuesto 19-9 (220,000 g, 1,150 mol) en HBr acuoso al 48 % (1800,000 ml) se agita a 110 °C durante 4 h en atmósfera de N₂. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se evapora para dar el compuesto en bruto 19-10.

Una mezcla del compuesto 19-10 (267,000 g, 1,506 mol), Boc₂O (492,595 g, 2,260 mol) y TEA (380,368 g, 3,766 mol) en diclorometano (2670,000 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se monitoriza por TLC. Cuando se consume el compuesto 19-10, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto 19-11.

Una mezcla del compuesto 19-11 (267,000 g, 0,963 mol) y Tf₂O (271,468 g, 0,963 mol) en (2670,000 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de N₂. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto 19-12.

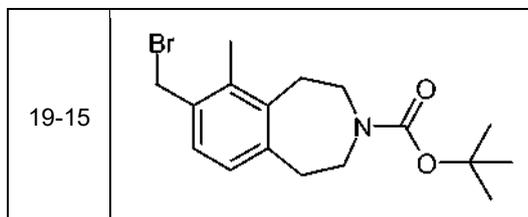
Una mezcla del compuesto 19-12 (20,000 g, 0,049 mol), dppp (2,000 g), Pd(OAc)₂ (2,000 g) y TEA (9,868 g, 0,098 mol) en EtOH (400,000 ml) se agita a 80 °C durante 12 h en atmósfera de CO. La reacción se monitoriza por TLC. Cuando la reacción se completa, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna para dar el compuesto 19-13.

A una solución en agitación del compuesto 19-13 (22,000 g, 0,066 mol) en THF (300,000 ml) se añade lentamente LAH (2,507 g, 0,066 mol), mientras que la temperatura se mantiene por debajo de -40 °C. Después de que se complete la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. TLC mostró que la reacción se había completado y la reacción se interrumpe con H₂O. El disolvente se retira a presión reducida y el residuo se separa con diclorometano y H₂O, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evapora. El residuo se purificó por

cromatografía en columna para dar el compuesto 19-14.

La bromación del alcohol se lleva a cabo de forma similar a la del Ejemplo 4 para producir el compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 7-bromometil-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxílico 19-15.

5



El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 19-15, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

10

- Compuesto 176: MS, electronebulización, $m/z = 555,3$ [M + H], TR 1,19 min (Método B2);
 Compuesto 184: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,24 min (Método B2);
 Compuesto 206: MS, electronebulización, $m/z = 569,3$ [M + H], TR 1,26 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep, 20 % de MeOH:EtOH:iPA (1:1:1) (0,1 % de Et₂NH) en CO₂ a 705 ml/min, 130 Bar, 40 °C.
 Compuesto 207: MS, electronebulización, $m/z = 569,3$ [M + H], TR 1,26 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep, 20 % de MeOH:EtOH:iPA (1:1:1) (0,1 % de Et₂NH) en CO₂ a 705 ml/min, 130 Bar, 40 °C.
 Compuesto 222: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,40 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep, 12 % de MeOH:iPA (1 % de Et₂NH) en CO₂ a 70 ml/min, 105 Bar, 40 °C.
 Compuesto 223: MS, electronebulización, $m/z = 583,4$ [M + H], TR 1,42 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep, 12 % de MeOH:iPA (1 % de Et₂NH) en CO₂ a 70 ml/min, 105 Bar, 40 °C.

15

20

25

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 19-15, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

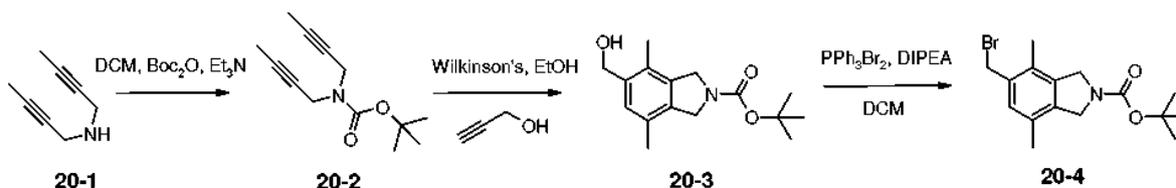
30

- Compuesto 162: MS, electronebulización, $m/z = 597,3$ [M + H], TR 1,34 min (Método B2);
 Compuesto 175: MS, electronebulización, $m/z = 569,3$ [M + H], TR 1,31 min (Método B2);
 Compuesto 190: MS, electronebulización, $m/z = 597,2$ [M + H], TR 0,63 min (Método B1);
 Compuesto 196: MS, electronebulización, $m/z = 585,3$ [M + H], TR 0,67 min (Método B1);
 Compuesto 203: MS, electronebulización, $m/z = 599,3$ [M + H], TR 0,67 min (Método B1)
 Resolución: Chirapak AD-H, 20 x 250 mm; 20 % de EtOH:Heptano a 8 ml/min, temp. ambiente.
 Compuesto 204: MS, electronebulización, $m/z = 599,3$ [M + H], TR 0,67 min (Método B1)
 Resolución: Chirapak AD-H, 20 x 250 mm; 20 % de EtOH:Heptano a 8 ml/min, temp. ambiente.
 Compuesto 211: MS, electronebulización, $m/z = 613,3$ [M + H], TR 1,43 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep 20 % de iPA + Et₂NH:Heptano a 9 ml/min
 Compuesto 212: MS, electronebulización, $m/z = 613,3$ [M + H], TR 1,43 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep 20 % de iPA + Et₂NH:Heptano a 9 ml/min
 Compuesto 214: MS, electronebulización, $m/z = 611,3$ [M + H], TR 1,61 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep 30 % de iPA:CO₂, 110 bar, 75 ml/min, 40 °C
 Compuesto 215: MS, electronebulización, $m/z = 611,3$ [M + H], TR 1,61 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep 30 % de iPA:CO₂, 110 bar, 75 ml/min, 40 °C
 Compuesto 225: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,41 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 (0,1 % de Et₂NH) : CO₂ a 75 g/min, 110 bar, 40 °C
 Compuesto 226: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,44 min (Método B2);
 Resolución: ESI Industries CC4 Prep 55 % de hexano:MeOH 1:1 (3 % de iPrOH, 0,1 % de iPrNH₂): CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C
 Compuesto 227: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,41 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 (0,1 % de Et₂NH): CO₂ a 75 g/min, 110 bar, 40 °C
 Compuesto 235: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,41 min (Método B2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 (0,1 % de Et₂NH): CO₂ a 75 g/min, 110 bar, 40 °C
 Compuesto 228: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 1,44 min (Método B2);
 Resolución: ESI Industries CC4 Prep 55 % de hexano:MeOH 1:1 (3 % de iPrOH, 0,1 % de iPrNH₂): CO₂ a 80 ml/min, 100 bar, 25 °C

55

Compuesto 232: MS, electronebulización, $m/z = 597,3$ [M + H], TR 1,54 min (Método A2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 1 Prep 7 % de EtOH:Heptano a 10 ml/min
 Compuesto 233: MS, electronebulización, $m/z = 597,3$ [M + H], TR 1,50 min (Método A2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de EtOH:CO₂, 80 ml/min, 110 bar, 40 °C
 5 Compuesto 235: MS, electronebulización, $m/z = 597,3$ [M + H], TR 1,50 min (Método A2);
 Resolución: LUX 5u Cellulose 4 Prep 20 % de EtOH:CO₂, 80 ml/min, 110 bar, 40 °C.

Ejemplo 20. Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 5-bromometil-4,7-dimetil-1,3-dihidro-
 10 isoindol-2-carboxílico (20-4).



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añade la amina 20-1 (0,500 g, 4,13 mmol) que se disuelve en
 15 diclorometano (15,0 ml). La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añaden trietilamina (1,15 ml, 8,25 mmol) y
 BOC₂O (1,35 g, 6,19 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La
 reacción se extrae con diclorometano, se lava con agua y solución salina saturada, se seca sobre MgSO₄ y se
 concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-
 100 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se recogen y se concentran para producir un aceite
 20 (0,556 g).

Se añade alcohol propargílico (0,579 ml, 9,94 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución del diacetileno 20-2 (0,550 g,
 2,49 mmol) en etanol anhidro (15,0 ml). Se añade catalizador de Wilkinson (0,229 g, 0,249 mmol) y la mezcla se
 25 agita durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción en bruto se concentra y se somete a cromatografía sobre gel
 de sílice usando un gradiente de un 10-80 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se recogen y se
 concentran para producir un sólido de color blanquecino (0,125 g).

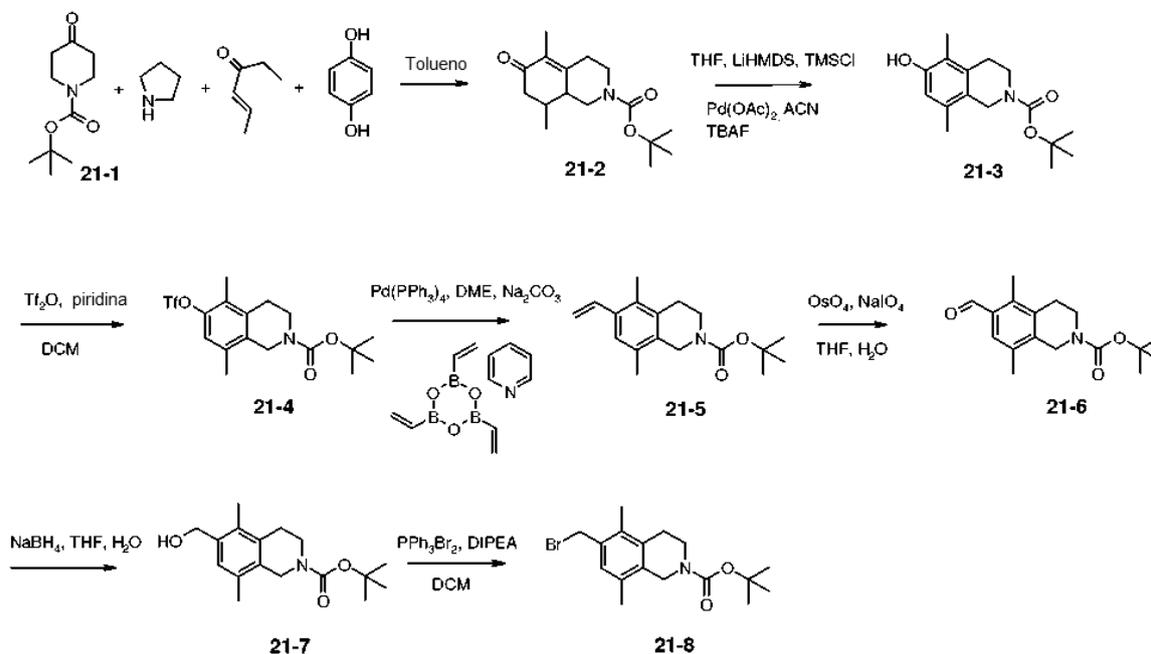
A una solución del alcohol 20-3 (125 mg, 0,451 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,118 ml, 0,676 mmol) en
 diclorometano (5,0 ml) se añade dibromuro de trifenilfosfina (297 mg, 0,676 mmol) a 0 °C. La reacción se agita
 30 durante 2 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un
 gradiente de un 7-60 % de EtOAc en heptanos para producir el producto deseado 20-4 (35,0 mg) en forma de un
 sólido de color blanco.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo
 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 20-4, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación
 35 apropiados:

Compuesto 145: MS, electronebulización, $m/z = 569,3$ [M + H], TR 0,75 min;
 Compuesto 246: MS, electronebulización, $m/z = 585,0$ [M + H], TR 1,40 min (Método B2);

40

Ejemplo 21. Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-5,8-dimetil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (21-8).



5

Se disuelven la cetona 21-1 (14,00 g, 70,27 mmol) y pirrolidina (8,71 ml, 106,0 mmol) en tolueno (60 ml) y la mezcla se calienta a reflujo en condiciones de Dean Stark durante 24 h. La reacción se concentra a continuación al vacío. El residuo resultante se disuelve en tolueno (60 ml) y se trata con 4-hexen-3-ona (8,32 ml, 70,27 mmol) e hidroquinona (0,080 g, 0,727 mmol). La solución se calienta a reflujo durante 24 h y a continuación se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 N. Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran al vacío para proporcionar un aceite viscoso. El material se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 20-100 % de EtOAc en heptanos para proporcionar un sólido de color amarillo (11,74 g).

10

Una solución 1,0 M de LiHMDS (42,95 ml) se añade gota a gota a una solución del compuesto intermedio 21-2 (10,00 g, 35,79 mmol) en THF (50,0 ml) a -78 °C. Esta mezcla se agita a -78 °C durante un período adicional de 30 min. Se añade gota a gota TMS-Cl (5,45 ml, 42,95 mmol) y se agita a -78 °C durante 2 h. La reacción se calienta a temperatura ambiente y se diluye con dietil éter (200 ml). Esta mezcla se añade a una solución saturada de Na₂CO₃ y se separan las fases. Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran al vacío. El residuo se disuelve en ACN (50,0 ml) y se añade Pd(OAc)₂ (8,04 g, 35,79 mmol). La mezcla resultante se enfría en un baño de agua para mantener la temperatura de reacción por debajo de 35 °C y se agita durante una noche. La reacción se filtra a través de Celite y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se recoge en 200 ml de EtOAc y a continuación se trata con una solución 1,0 M de TBAF (50,0 ml). Esta mezcla se agita durante 30 min y a continuación se lava con HCl 1 N y solución al 10 % de tiosulfato de sodio. Los extractos orgánicos se secan y se concentran. El material se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 20-80 % de EtOAc en heptanos para proporcionar un sólido de color blanquecino (6,11 g).

20

25

A una solución del material de partida 21-3 (1,50 g, 5,41 mmol) en diclorometano (25,0 ml) a temperatura ambiente se añade piridina (0,871 ml, 10,82 mmol). La solución se enfría a -30 °C y se añade gota a gota Tf₂O (1,00 ml, 5,95 mmol). La reacción se agita a -30 °C durante 1 h y a continuación se calienta a temperatura ambiente. Se concentra al vacío y el residuo se diluye con EtOAc, se lava con HCl 1 N, NaHCO₃ saturado y solución salina saturada, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptanos para producir un sólido de color blanco (1,61 g).

30

El triflato 21-4 (1,00 g, 2,44 mmol) se combina con el boronato (0,647 g, 2,69 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,144 g, 0,124 mmol) en una mezcla de DME (15,0 ml) y Na₂CO₃ 2,0 M (1,27 ml). La reacción se irradia en un MW a 120 °C durante 40 min. Se concentra en atmósfera de N₂ y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se concentran para proporcionar un sólido de color blanco (0,662 g).

35

El sustrato 21-5 (1,029 g, 3,58 mmol), NaIO₄ (2,34 g, 10,94 mmol), OSO₄ al 2,5 % en peso en *t*-BuOH (1,0 ml), THF (12,4 ml) y H₂O (2,4 ml) se combinan a temperatura ambiente, y a continuación se agitan durante una noche en la oscuridad. La mezcla de reacción se diluye con agua y diclorometano. Las fases se separan con una frita hidrófoba.

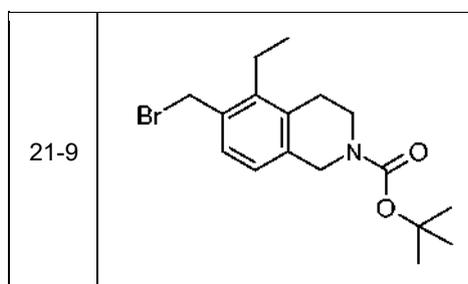
40

Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptanos para producir un aceite de color ámbar (0,786 g).

- 5 El aldehído 21-6 (0,785 g, 2,71 mmol) se disuelve en THF (5,0 ml) y MeOH (5,0 ml). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade NaBH_4 (0,156 g, 4,07 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpe con NH_4Cl ac. y se agita durante 10 min. Se extrae con EtOAc, se lava con NH_4Cl y solución salina saturada, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra. El material resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se recogen para producir el producto deseado 21-7 (0,626 g) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 A una solución del alcohol 21-7 (0,300 g, 1,030 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,269 ml, 1,54 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se añade dibromuro de trifenilfosfina (0,679 g, 1,54 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 2 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 7-60 % de EtOAc en heptanos para producir el producto deseado 21-8 (0,338 g) en forma de un sólido de color blanco.

- 20 De forma análoga, los siguientes bromuros se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados como se ha descrito en el Ejemplo 21:



- 25 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 21-8, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 120: MS, electronebulización, $m/z = 583,5$ [M + H], TR 0,74 min;
 Compuesto 178: MS, electronebulización, $m/z = 555,3$ [M + H], TR 0,64 min (Método B1).

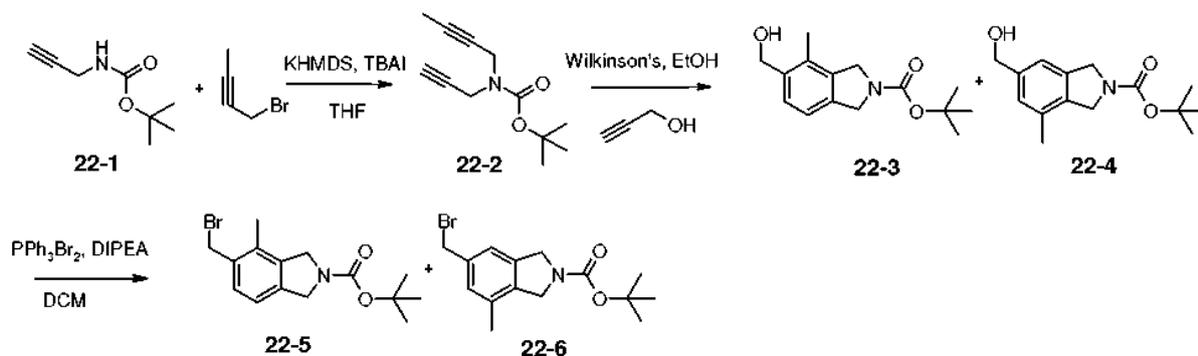
- 30 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 21-8, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 132: MS, electronebulización, $m/z = 597,5$ [M + H], TR 0,83 min.

- 35 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 21-9, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 154: MS, electronebulización, $m/z = 597,7$ [M + H], TR 0,81 min.

Ejemplo 22. Preparación de los compuestos intermedios éster de terc-butilo del ácido 5-bromometil-4-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (22-5) y éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-4-metil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (22-6)



5

A una solución en agitación de Boc-amina 22-1 (2,00 g, 12,89 mmol) en THF (30,0 ml) y yoduro de tetrabutilamonio (0,476 g, 1,29 mmol) se añade solución 0,5 M de KHMDS (25,8 ml) y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente. El bromuro (1,69 ml, 19,33 mmol) se añade gota a gota y la mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación se calienta a reflujo durante 2 h. La reacción se interrumpe con NH₄Cl saturado y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan con MgSO₄ y se concentran al vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 5-40 % de EtOAc en heptanos para producir el producto deseado (2,13 g) en forma de un aceite incoloro.

10

Se añade gota a gota alcohol propargílico (2,39 ml, 41,11 mmol) a 0 °C a una solución del diacetileno 22-2 (2,13 g, 10,28 mmol) en etanol anhidro (50,0 ml). Se añade catalizador de Wilkinson (0,95 g, 1,028 mmol) a la mezcla y se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción en bruto se concentra al vacío y se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 10-80 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se recogen y se concentran para proporcionar los regioisómeros tanto 22-3 como 22-4 (1,93 g). La mezcla se usa en la siguiente etapa.

20

A una solución de la mezcla de alcoholes 22-3 y 22-4 (1,93 g, 7,33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,91 ml, 10,98 mmol) en diclorometano (50,0 ml) se añade dibromuro de trifenilfosfina (4,73 g, 10,98 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 2 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 7-60 % de EtOAc en heptanos para producir la mezcla de regioisómeros 22-5 y 22-6 (2,12 g) en forma de un sólido de color blanco.

25

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 22-5, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

30

Compuesto 256: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 1,13 min (Método A2);

Compuesto 257: MS, electronebulización, m/z = 527,3 [M + H], TR 1,12 min (Método A2).

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 22-6, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

35

Compuesto 255: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 1,15 min (Método A2);

Compuesto 258: MS, electronebulización, m/z = 527,3 [M + H], TR 1,16 min (Método A2).

40

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 22-5, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

45

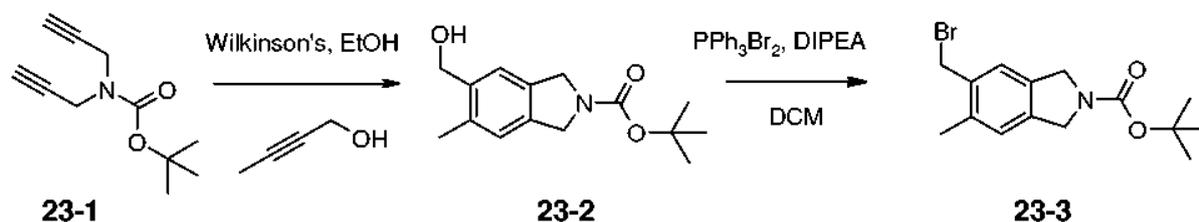
Compuesto 119: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 1,13 min (Método A2);

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 22-6, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 118: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 1,11 min (Método A2);

50

Ejemplo 23. Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 5-bromometil-6-metil-1,3-dihidroisoindol-2-carboxílico (23-3).



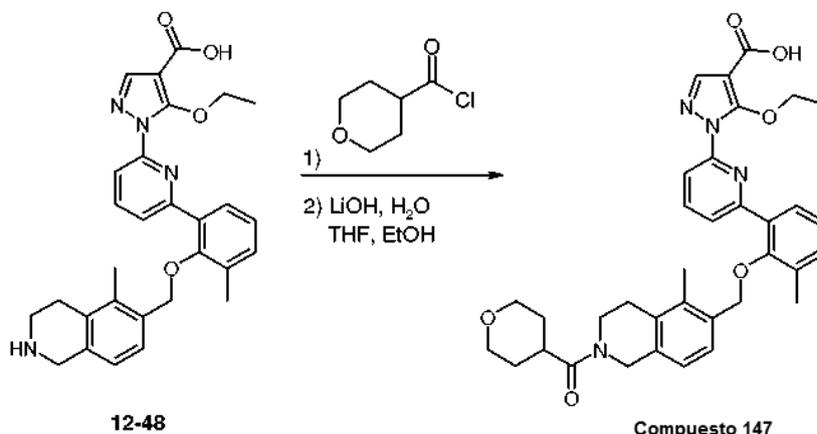
5 El alcohol (0,968 ml, 12,94 mmol) se añade gota a gota a 0 °C a una solución del diacetileno 23-1 (500 mg, 2,59 mmol) en etanol anhidro (12,0 ml). Se añade catalizador de Wilkinson (239,4 mg, 0,259 mmol) a la mezcla y se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción en bruto se concentra al vacío y se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 10-80 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se recogen y se concentran para producir un sólido (105 mg).

10 A una solución del alcohol 23-2 (105 mg, 0,399 mmol) y N,N-Diisopropiletilamina (0,104 ml, 0,598 mmol) en diclorometano (7,0 ml) se añade dibromuro de trifenilfosfina (263 mg, 0,598 mmol) a 0 °C. La reacción se agita durante 2 h y se concentra al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 7-60 % de EtOAc en heptanos para producir 23-3.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 23-3, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

20 Compuesto 143: MS, electronebulización, m/z = 555,4 [M + H], TR 0,74 min.

Ejemplo 24: Preparación de ácido 5-etoxi-1-(6-{3-metil-2-[5-metil-2-(tetrahidro-piran-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (Compuesto 147)



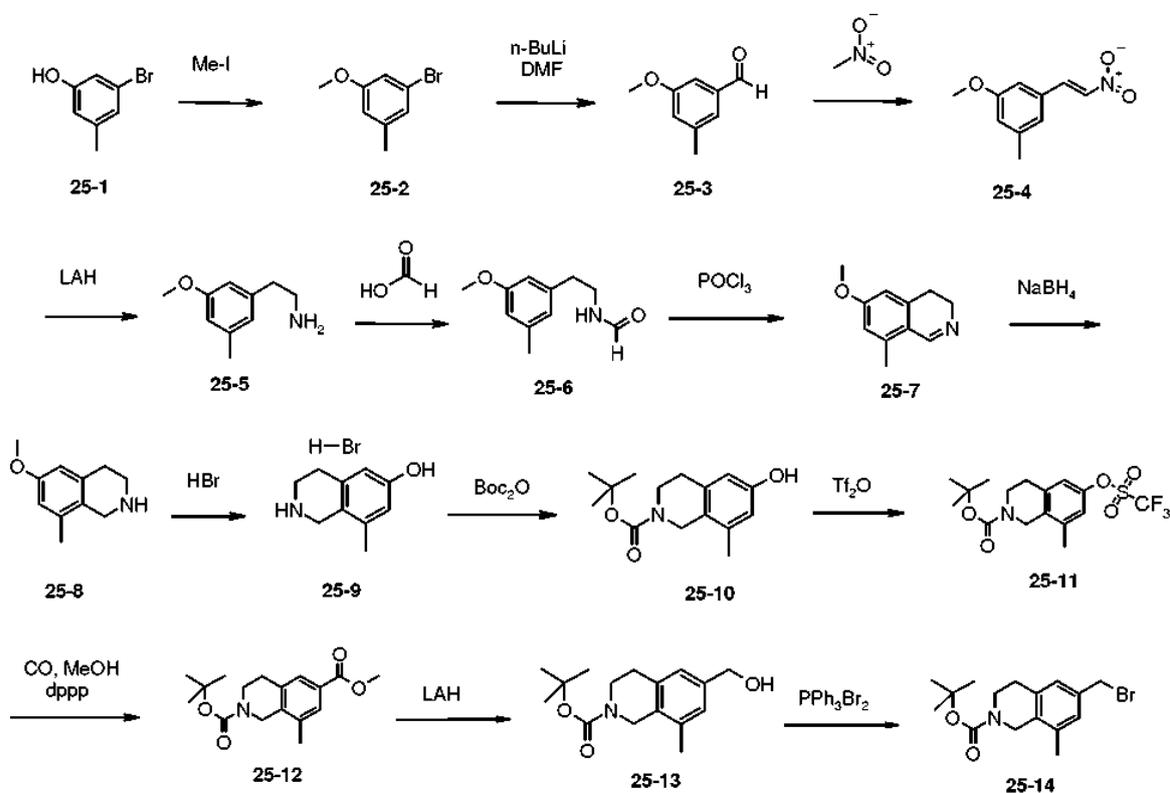
25 La amina 12-48 (122 mg, 0,232 mmol) se combina con DMAP (2 mg, 0,02 mmol) y DIPEA (60 µl, 0,34 mmol) en diclorometano (5 ml) a ta. Se añade cloruro de tetrahidro-2H-piran-4-carbonilo (40 µl, 0,23 mmol), y la mezcla se agita durante una noche a ta. La mezcla se aplica directamente a un Samplet, y a continuación se purifica por elución con un 100 % de diclorometano en un cartucho de HP-Sil SNAP de 50 g (Biotage). La concentración al vacío proporciona el éster intermedio (31 mg) que se usa de forma inmediata en la siguiente etapa.

35 El éster (30 mg) se disuelve en EtOH/H₂O/THF (1, 0,5, 0,5 ml) y se trata con LiOH (26 mg, 1,2 mmol). La mezcla se agita a 45 °C durante una noche, y a continuación se concentra en atmósfera de N₂. El residuo se purifica a continuación por elución en gradiente (5-95 % de MeCN/agua + un 0,1 % de TFA) en un cartucho de KP-C18 SNAP de 12 g (Biotage). El producto se concentra al vacío, para proporcionar el Compuesto 150 (26 mg).

Compuesto 147: MS, electronebulización, m/z = 611,3 [M + H], TR 1,04 min (Método B1).

40

Ejemplo 25: Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (25-14)



5

A una mezcla de 25-01 (185 g; 0,940 mol), K_2CO_3 (437 g, 3,17 mol) en acetona (2 l) se añade MeI (424 g, 2,99 mol). La mezcla se agita a 40 °C durante 16 h. Después de la filtración, la mezcla se purifica mediante una columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 500: 1) para dar 1-Bromo-3-metoxi-5-metilbenceno, 25-02 (189 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10

A una mezcla de 25-02 (200 g, 0,995 mol) en THF seco (1,70 l) se añade gota a gota n-BuLi (438 ml; 1,09 mol) a -70 °C. Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se añade gota a gota DMF seca (76,3 g, 1,04 mol) a -70 °C y se agita durante 1 h a -70 °C. La mezcla se vierte en NH_4Cl (1,00 l) y se extrae con EtOAc (500 ml x 3), se lava con solución salina saturada (500 ml x 2), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 3-Metoxi-5-metil-benzaldehído, 25-03 (147 g) en forma de un aceite de color amarillo.

15

La mezcla de 25-03 (150 g, 0,999 mol) y NH_4OAc (30,8 g, 0,40 mol) en $MeNO_2$ (1,5 l) se calienta a reflujo durante 16 h. La mezcla se concentra, a continuación se diluye con EtOAc (1000 ml), se lava con agua (1 l) y solución salina saturada (100 ml), las fases orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. La mezcla se tritura con PE: EtOAc = 10: 1 durante 10 minutos, y se filtra para dar 1-Metoxi-3-metil-5-((E)-2-nitro-vinil)-benceno, 25-04 (80 g) en forma de un sólido de color amarillo.

20

A una mezcla de $LiAlH_4$ (78,6 g, 2,00 mol) en THF seco (1 l) se añade 25-04 (78 g, 0,404 mol) en porciones a 0 °C en THF (200 ml) y se agita durante 16 h a 70 °C. La mezcla se enfría a 0 °C, se inactiva lentamente con agua (78 ml), NaOH al 15 % (78 ml) y agua (235 ml). Después de la filtración, la mezcla se concentra para dar 2-(3-Metoxi-5-metil-fenil)-etilamina, 25-05 (40 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

25

La mezcla del compuesto 25-05 (66 g, 0,40 mol) y ácido fórmico (73,5 g, 1,60 mol) en dioxano (600 ml) se agita durante 16 h a 90 °C. La mezcla se concentra para dar N-[2-(3-Metoxi-5-metil-fenil)-etil]-formamida, 25-06 (77 g) en forma de un sólido de color amarillo.

30

A una solución de 25-06 (76,0 g, 0,354 mol) en diclorometano (2,5 l) se añade $POCl_3$ (155 g, 1,01 mol) a 15 °C y se calienta a reflujo durante 3 h. La solución se concentra, al residuo se añaden agua (1,5 l), tolueno (1,5 l) y NaOH al 20 % (500 ml), y a continuación se calienta a reflujo durante 1 h y se enfría. La mezcla se diluye con EtOAc (500 ml x 3), se lava con agua (1 L x 2) y solución salina saturada (100 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran. Se purifica mediante una columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 10: 1) para dar 6-Metoxi-8-metil-3,4-dihidro-isoquinolina, 25-07 (58,5 g) en forma de un aceite de color pardo.

35

A una solución de 25-07 (58,5 g, 0,334 mol) en MeOH (500 ml) se añade NaBH₄ (63,3 g, 1,67 mol) a 0 °C y la mezcla se mantiene a 0 °C durante 4 h. La solución se inactiva con HCl 1 N (100 ml), el pH se ajusta a 8 mediante la adición de NaHCO₃, se extrae con diclorometano (300 ml x 2), los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para proporcionar 6-Metoxi-8-metil-3,4-dihidro-isoquinolina, 25-08 (83 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo.

Una solución de 25-08 en bruto (83 g, 0,47 mol) en HBr (40 % en agua, 500 ml) se calienta a 90 °C durante 12 h. La solución se evapora a presión reducida para obtener bromhidrato de 8-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ol, 25-09. A este residuo en bruto se añaden Boc₂O (72 g, 0,33 mol) y trietilamina (63 g, 0,62 mol) y la mezcla resultante se agita durante 12 h a 15 °C, y a continuación se diluye con diclorometano (1500 ml) y agua (100 ml). Las fases orgánicas se lavan con HCl 0,5 N (100 ml) y solución salina saturada (100 ml), se secan, se concentran, y se purifican mediante una columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 30: 1) para dar éster de terc-butilo del ácido 6-Hidroxi-8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 25-10 (33,4 g) en forma de un sólido de color blanco.

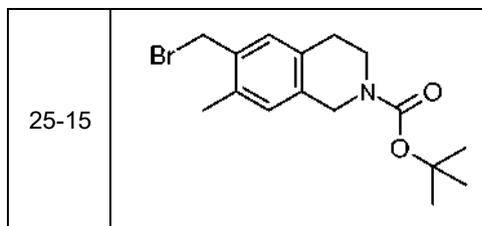
A una solución de 25-10 (33 g; 0,113 mol) y piridina (20,1 g, 0,254 mol) en diclorometano seco (300 ml) se añade Tf₂O (39,4 g, 0,139 mol) gota a gota a -30 °C y se agita durante 1 h a -30 °C. A continuación, la solución se calienta a 15 °C y se agita durante 8 h. La mezcla se diluye con diclorometano (500 ml) y agua (100 ml), y los extractos orgánicos combinados se concentran y a continuación se purifican mediante una columna de gel de sílice (PE: EtOAc = 50: 1) para dar éster de terc-butilo del ácido 8-Metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 25-11 (43 g) en forma de un sólido de color blanco.

Una solución de 25-11 (43 g, 0,109 mol), Et₃N (33,0 g, 0,327 mol), DPPP (4,53 g) y Pd(OAc)₂ (5 g) en MeOH (500 ml) se agita a 3 MPa de presión de CO a 90 °C durante 2 días. Después de la filtración y la concentración el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 50: 1) para proporcionar éster de 2-terc-butilo éster de 6-metilo del ácido 8-Metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2,6-dicarboxílico, 25-12 (21 g) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 25-12 (21 g, 0,693 mol) en THF seco (500 ml) se añade LiAlH₄ (7,4 g, 208 mmol) a -50 °C. La mezcla se agita a -50 °C durante 1 h, y a continuación a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpe lentamente con H₂O (7,4 ml), NaOH al 15 % (7,4 ml), y H₂O (22,2 ml) y a continuación se filtra. El filtrado se concentra y se purifica por HPLC prep. y se concentra. El residuo se extrae con diclorometano (1 l x 2), los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para dar éster de terc-butilo del ácido 6-Hidroximetil-8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 25-13 (14,8 g) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 25-13 (13,4 g, 0,485 mol) y DIEA (11,8 ml, 0,679 mol) en diclorometano (200 ml) a -30 °C se añade dibromuro de trifenilfosfina (26,6 g, 0,606 mol). La mezcla resultante se agita 1 h, período durante el que el baño frío se deja calentar hasta -10 °C. Los compuestos volátiles se retiran por arrastre de la mezcla a -10 °C, el residuo se suspende en diclorometano (50 ml), y el filtrado se purifica por cromatografía (gel de sílice, 5-40 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto intermedio deseado 25-14 (16,2 g) en forma de un sólido de color blanco.

De forma análoga, los siguientes bromuros se prepararon a partir de los materiales de partida apropiados como se ha descrito en el Ejemplo 25:



El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 1-6, el bromuro, 25-14, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 161: MS, electronebulización, m/z = 597,3 [M + H], TR 0,75 min.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 25-14, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 171: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,68 min;

Compuesto 186: MS, electronebulización, m/z = 541,3 [M + H], TR 0,60 min;

Compuesto 237: MS, electronebulización, m/z = 569,3 [M + H], TR 0,60 min;

Compuesto 239: MS, electronebulización, $m/z = 569,3$ [M + H], TR 0,60 min;
 Compuesto 240: MS, electronebulización, $m/z = 585,2$ [M + H], TR 0,60 min;
 Compuesto 242: MS, electronebulización, $m/z = 555,3$ [M + H], TR 0,59 min;
 Compuesto 244: MS, electronebulización, $m/z = 557,3$ [M + H], TR 0,62 min.

5

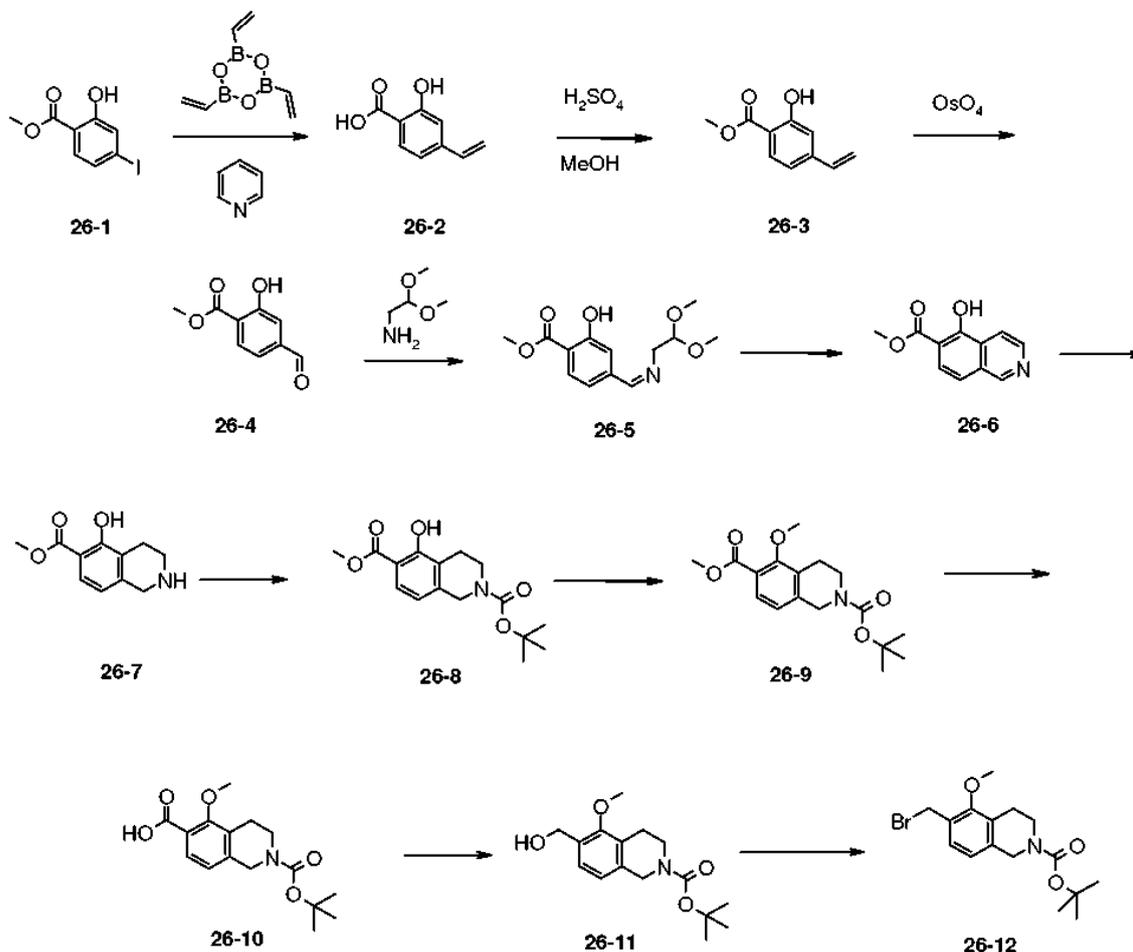
El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 25-14, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

10 Compuesto 169: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 0,73 min;
 Compuesto 173: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 0,74 min;
 Compuesto 174: MS, electronebulización, $m/z = 555,3$ [M + H], TR 0,72 min;
 Compuesto 195: MS, electronebulización, $m/z = 583,4$ [M + H], TR 0,71 min;
 Resolución: columna IC 15 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 + dietilamina:CO₂, 3 ml/min, 40 °C, 200 bar
 15 Compuesto 197: MS, electronebulización, $m/z = 583,4$ [M + H], TR 0,71 min;
 Resolución: columna IC 15 % de MeOH:EtOH:iPA 1:1:1 + dietilamina:CO₂, 3 ml/min, 40 °C, 200 bar
 Compuesto 200: MS, electronebulización, $m/z = 583,3$ [M + H], TR 0,63 min (Método B1);
 Compuesto 210: MS, electronebulización, $m/z = 571,1$ [M + H], TR 0,70 min (Método B1);
 Compuesto 241: MS, electronebulización, $m/z = 569,3$ [M + H], TR 0,62 min;
 20 Compuesto 243: MS, electronebulización, $m/z = 599,3$ [M + H], TR 0,63 min;

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 25-15, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

25 Compuesto 121: MS, electronebulización, $m/z = 569,4$ [M + H], TR 0,72 min.

Ejemplo 26: Preparación del compuesto intermedio éster de terc-butilo del ácido 6-bromometil-8-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico (26-12).



30

Un matraz de fondo redondo se carga con éster de metilo del ácido 2-hidroxi-4-yodo-benzoico, 26-01 (12,0 g, 43,2 mmol), complejo de 2,4,6-trivinil-ciclotribo-xano-piridina (11,4 g, 47,5 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,49 g, 2,16 mmol), solución acuosa 2,0 M de carbonato de sodio (25,9 ml, 51,7 mmol) y 1,2-dimetoxietano (50 ml), se desoxigena alternando entre vacío y argón (3 x), y se calienta a reflujo a presión de argón durante 3 h, y a continuación se agita 18 h a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiran por arrastre al vacío, el residuo se suspende en HCl 1 N (800 ml) y se extrae con EtOAc (600 ml, 300 ml, y a continuación 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución salina saturada, se secan sobre Na₂SO₄, y se purifican por cromatografía (gel de sílice, 5-30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar ácido 2-hidroxi-4-vinil-benzoico, 26-02 (3,70 g) y éster de metilo del ácido 2-hidroxi-4-vinil-benzoico (0,300 g).

A una solución de 26-02 (3,70 g, 22,0 mmol) y éster de metilo del ácido 2-hidroxi-4-vinil-benzoico (0,300 g, 1,69 mmol) en MeOH (50 ml) se añade H₂SO₄ (4,0 ml, 75 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 16 h y a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade hielo (100 g) y la mezcla se agita. Cuando el hielo se funde por completo, el MeOH se retira a presión reducida y el residuo acuoso se extrae con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinan, se concentran al vacío y se purifican por cromatografía (gel de sílice, 0-5 % de EtOAc en heptano) para dar éster de metilo del ácido 2-hidroxi-4-vinil-benzoico, 26-03 (3,75 g) en forma de un aceite transparente.

A una mezcla en agitación de 26-03 (3,75 g, 21 mmol) y metaperyodato de sodio (13,8 g, 64,3 mmol) en THF (80 ml) y agua (20 ml) se añade una solución al 4 % en peso de tetraóxido de osmio en agua (3,69 ml, 0,47 mmol). El matraz de reacción (que se calienta después de la adición del reactivo de osmio) se envuelve en una lámina delgada de aluminio para proteger los contenidos de la luz, y la suspensión se agita 16 h. Los componentes volátiles se retiran a presión reducida, el residuo se diluye con NaHCO₃ saturado acuoso (700 ml) y se extrae con EtOAc (700 ml, 200 ml, y a continuación 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran al vacío y a continuación se purifican por cromatografía (gel de sílice, 0-50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar éster de metilo del ácido 4-formil-2-hidroxi-benzoico, 26-04 (2,25 g) en forma de un sólido de color amarillo.

En un matraz de fondo redondo con una trampa de Dean Stark unida, se calientan a reflujo 26-04 (2,25 g, 12 mmol) y dimetil acetal de aminoacetaldehído (1,31 g, 12 mmol) en tolueno 3 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío para proporcionar en bruto éster de metilo del ácido 4-[[2,2-dimetoxi-etilimino]-metil]-2-hidroxi-benzoico, 26-05 (3,33 g, 12,4 mmol) en forma de un aceite de color pardo. A este aceite en bruto se añaden una barra de agitación grande, ácido polifosfórico (25,0 g), y pentóxido de fósforo (33,0 g, 232 mmol). El alquitrán viscoso resultante se agita a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluye con H₂O (600 ml), se transfiere a un matraz de Erlenmyer de 5 l, y la mezcla agitada de forma vigorosa se trata con cuidado con pequeñas porciones de NaHCO₃ sólido hasta que la adición ya no produce la recepción de una mezcla de espuma. La mezcla acuosa básica se extrae a continuación con DCM (5 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavan con H₂O (2 x 50 ml), se secan con Na₂SO₄, se concentran al vacío y a continuación se purifican por cromatografía (gel de sílice, 0-100 % de EtOAc en heptano) para producir éster de metilo del ácido 5-Hidroxi-isoquinolina-6-carboxílico, 26-06 (0,520 g).

Se disuelve 26-06 (0,520 g, 2,46 mmol) en MeOH (15 ml) y a continuación se añade HCl 4 N en dioxano (6,15 ml, 24 mmol). Se hidrogenan en un aparato H-Cube mediante el ciclado de forma continua de la solución a través de un cartucho de PtO₂ a una tasa de 1 ml/minuto a una presión de 10 mbar de H₂ durante 5 h, y a continuación a una presión de 50 mbar de H₂ durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener en bruto éster de metilo del ácido 5-Hidroxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina-6-carboxílico; clorhidrato, 26-07 (0,90 g) en forma de un sólido de color rojo. Este sólido en bruto se disuelve en DCM (30 ml) y se enfría a 0 °C antes de la adición de trietilamina (1,65 ml, 11 mmol) y a continuación dicarbonato de di-terc-butilo (1,70 ml, 7,39 mmol). La mezcla de reacción se retira del baño frío, se agita durante 16 h, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía (gel de sílice, 0-50 % de EtOAc en heptano). El compuesto intermedio deseado éster de 2-terc-butilo y éster de 6-metilo del ácido 5-Hidroxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2,6-dicarboxílico 26-08 (0,492 g) eluye de forma conjunta con el dicarbonato de di-terc-butilo (1,61 g). La mezcla (2,1 g) se disuelve en MeOH (50 ml), se añade K₂CO₃ (2,21 g, 16 mmol) y la mezcla resultante se agita 16 h. El sobrenadante se retira del matraz de reacción y el sedimento se tritura con MeOH (2 x 10 ml). Los sobrenadantes de metanol combinados se concentran a presión reducida, se disuelven en EtOAc (50 ml), se lavan con HCl 1 N (3 x 30 ml) y solución salina saturada (10 ml), se secan con Na₂SO₄, y se concentran al vacío para obtener 26-08 (0,422 g). Este residuo se combina con yodometano (1,0 ml, 16 mmol), K₂CO₃ (0,20 g, 1,5 mmol), Cs₂CO₃ (0,40 g, 1,5 mmol) y acetona (4,0 ml) y se irradia en un microondas a 70 °C durante 7 h. La mezcla se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía (gel de sílice, 0-100 % de EtOAc) para proporcionar éster de 2-terc-butilo y éster de 6-metilo del ácido 5-Metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2,6-dicarboxílico impuro, 26-09 (0,245 g) que se usa en la siguiente reacción como tal.

Se combina 26-09 impuro (0,240 g, 0,51 mmol) con hidróxido de litio (1,22 g, 5,1 mmol) en THF (4,0 ml), MeOH (4,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla se calienta durante 45 minutos a 55 °C y a continuación se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (20 ml), se lava con HCl 1 N (3 x 50 ml) y solución salina saturada (10 ml), se seca con Na₂SO₄, y se concentra al vacío para dar éster de 2-terc-butilo del ácido 5-Metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2,6-dicarboxílico en bruto, 26-10 (0,177 g) en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 26-10 en bruto (0,177 g, 0,58 mmol) en THF (3 ml) se añade una solución 1 M de borano en THF

(1,27 ml, 1,27 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 18 h. La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por cromatografía de fase inversa (gel de sílice C18, 5-95 % de MeCN, en H₂O con un 0,1 % de TFA) para obtener éster de terc-butilo del ácido 6-Hidroximetil-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 26-11 (0,125 g) en forma de un residuo transparente incoloro.

5

Se disuelven 26-11 (0,125 g, 0,43 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,111 ml, 0,64 mmol) en DCM (4,0 ml), la mezcla resultante se desoxigena por alternancia entre argón y vacío (3 x), y a continuación se enfría a -30 °C. Se añade dibromuro de trifenilfosfina (0,262 g, 0,60 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 3 h a medida que el baño frío se calienta hasta -15 °C. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía (gel de sílice, 5-50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el compuesto intermedio deseado éster de terc-butilo del ácido 6-Bromometil-5-metoxi-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico, 26-12 (0,103 g).

10

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 3-15, el bromuro, 26-12, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

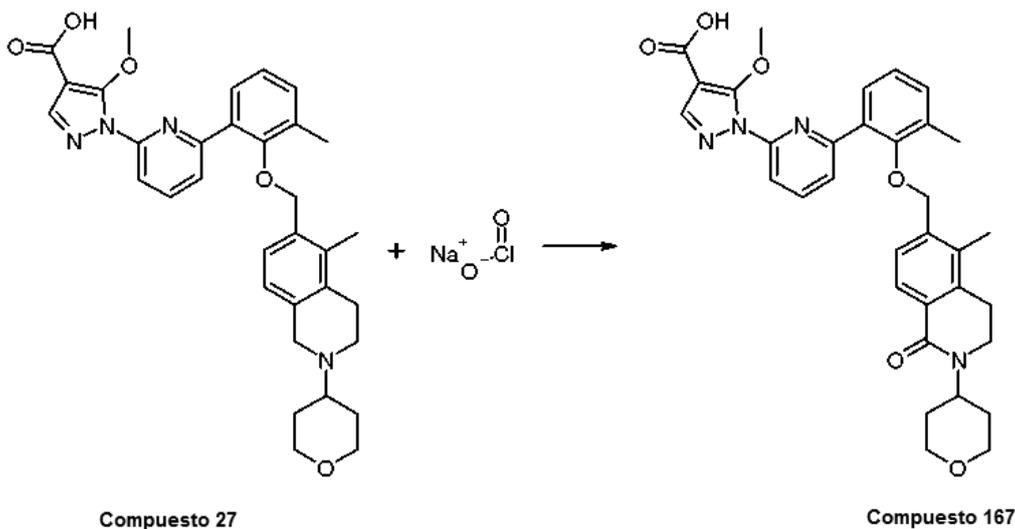
15

Compuesto 220: MS, electronebulización, m/z = 599,3 [M + H], TR 0,71 min;

Compuesto 221: MS, electronebulización, m/z = 571,3 [M + H], TR 0,71 min;

20

Ejemplo 27: ácido 5-metoxi-1-(6-{3-metil-2-[5-metil-1-oxo-2-(tetrahidro-piran-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilmetoxi]-fenil}-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico



25 A una suspensión del compuesto 27 (0,065 g, 0,11 mmol) en una mezcla 4:1 de 1,1,2,2-tetracloroetano:agua (1,2 ml) se añade clorito de sodio (0,035 g, 0,39 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 2 horas y a continuación se enfría a temperatura ambiente y la mezcla se purifica mediante cromatografía ultrarrápida C18 en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (0,009 g).

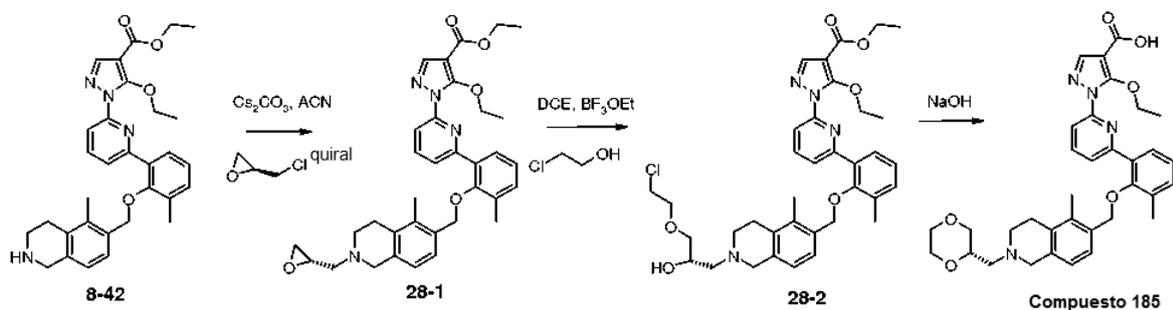
30 Compuesto 167: MS, electronebulización, m/z = 584,8 [M + H], TR 1,01 min.

El siguiente compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito anteriormente usando el Compuesto 114 como los materiales de partida y las condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 194: MS, electronebulización, m/z = 597,22 [M + H], TR 1,02 min.

35

Ejemplo 28: Preparación de ácido 1-{6-[2-(2-(S)-1-[1,4]dioxan-2-ilmetil-5-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il-metoxi)-3-metil-fenil]-piridin-2-il}-5-etoxi-1H-pirazol-4-carboxílico



5

La amina 8-42 (80,0 mg, 0,152 mmol) se disuelve en acetonitrilo (3,0 ml) y se añaden cloruro (16,87 mg, 0,182 mmol) y Cs_2CO_3 (51,5 mg, 0,243 mmol). La reacción se calienta a 60 °C y se agita durante una noche. LC-MS indicó la masa deseada. La reacción se extrae con EtOAc, se lava con solución salina saturada, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra. El residuo resultante se somete a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de un 12-100 % de EtOAc en heptanos. Las fracciones deseadas se recogen y se concentran para producir el producto (43,0 mg).

10

A una solución del epóxido 28-1 (43,0 mg, 0,074 mmol) y DCE (2,0 ml) se añade 2-cloroetanol (0,005 ml, 0,081 mmol) seguido de una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,01 ml) en DCE. La reacción se agita a 45 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El material resultante se lleva en bruto a la siguiente etapa.

15

Al material de partida 28-2 (40,0 mg) se añade una solución de NaOH 2,0 M (2,0 ml). Esta solución se calienta a 90 °C y se vuelve homogénea. Se agita durante 3 h y la reacción se enfría a temperatura ambiente. Se somete a cromatografía en columna C18 (20-80 % de ACN en Agua con un 0,1 % de TFA). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron para producir el compuesto deseado 18 (19,1 mg).

20

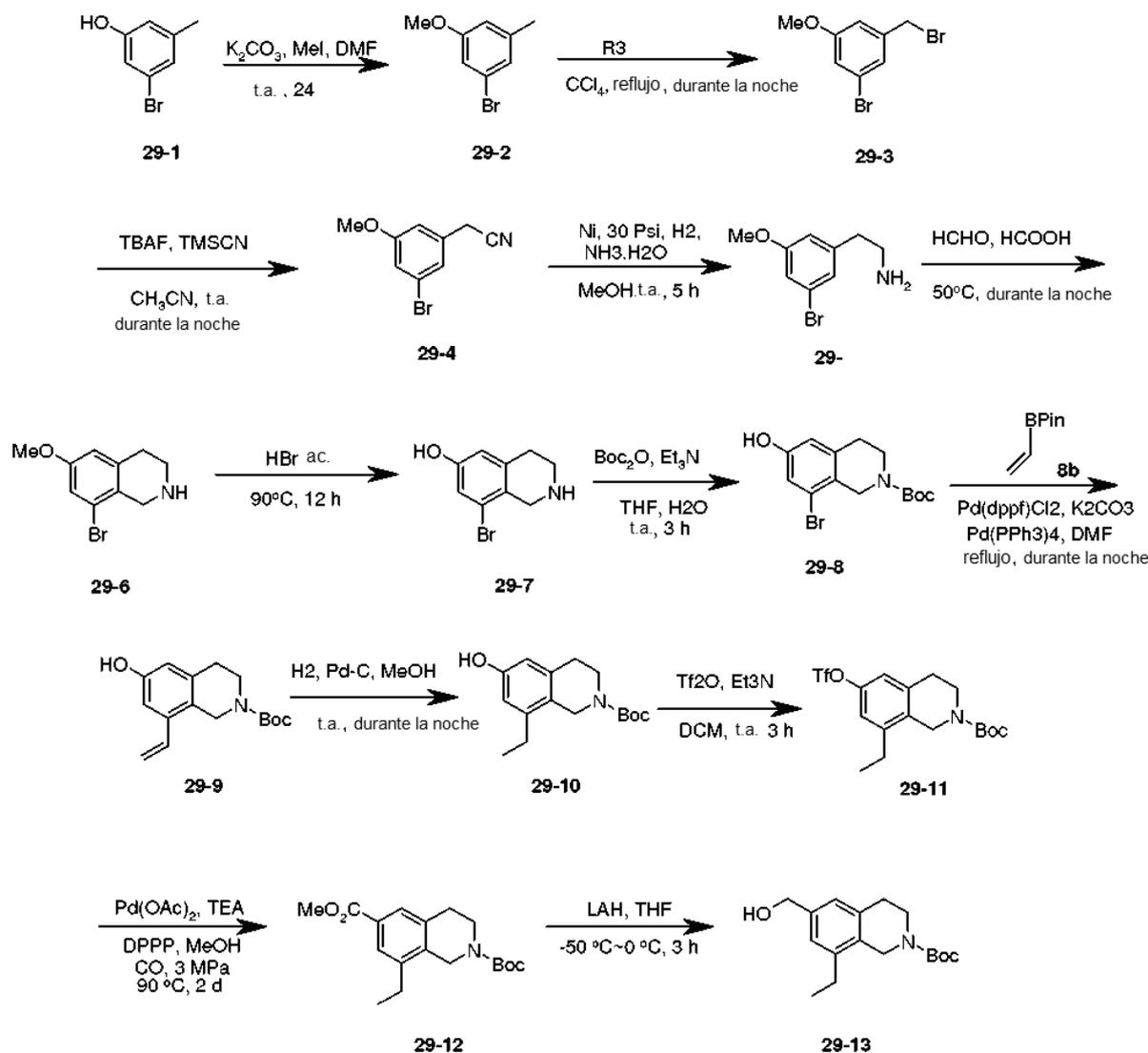
Compuesto 185: MS, electronebulización, $m/z = 599,3$ [M + H], TR 0,75 min, Método B1.

El siguiente compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 28, usando los materiales de partida y las condiciones de purificación apropiados:

25

Compuesto 170: MS, electronebulización, $m/z = 599,3$ [M + H], TR 0,63 min, Método B1.

Ejemplo 29: 8-etil-6(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (29-13)



5 A la mezcla del compuesto 29-1 (300 g, 1,6 mol) y K_2CO_3 (665 g, 4,8 mol) en DMF (2000 ml) se añadió MeI (250 g, 1,8 mol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró, y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-2 (165 g, 52 % de rendimiento).

10 La solución del compuesto 29-2 (100 g, 497,4 mmol), NBS (88,5 g, 497,4 mmol) y AIBN (10 g, 10 %) en CCl_4 (700 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. TLC mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-3 (48 g, 42 % de rendimiento).

15 La solución del compuesto 29-3 (80 g, 285,7 mmol) y TMSCN (28,2 g, 285,7 mmol) en ACN (600 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió TBAF (74,6 g, 285,7 mmol) a la mezcla de reacción en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 12 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-4 (39 g, 60 % de rendimiento).

25 La solución del compuesto 29-4 (12 g, 53,1 mmol) y Ni (10 g) en MeOH (80 ml) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80 ml) se agitó en atmósfera de H_2 con una presión de 50 psi a temperatura ambiente durante 5 h. TLC mostró que la reacción se

había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en una bomba de vacío para dar el producto en bruto (8 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

5 La solución del compuesto 29-5 (75 g, 326,08 mmol) y HCHO (8,8 g, 293,47 mmol) en HCO₂H (500 ml) se agitó a 50 °C en atmósfera de N₂ durante una noche. LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-6 (54 g, 64 % de rendimiento en 2 etapas).

10 La solución del compuesto 29-6 (45 g, 186 mmol) en solución acuosa de HBr (400 ml) se agitó a 90 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-7 (20,75 g, 53 % de rendimiento).

15 La solución del compuesto 29-7 (20 g, 87,7 mmol), Boc₂O (19,1 g, 87,7 mmol) y TEA (17,7 g, 175,4 mmol) en THF/H₂O (1:1) (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-8 (20 g, 70 % de rendimiento). La solución del compuesto 29-8 (14 g, 42,7 mmol), K₂CO₃ (17,66 g, 128 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,5 g), Pd (PPh₃)₄ (2,5 g), y el compuesto 29-8B (7,22 g, 46,9 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. TLC mostró que la reacción se había completado. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-9 (7,2 g, 61 % de rendimiento).

25 La solución del compuesto 29-9 (7,2 g, 26,2 mmol) y Pd-C (2 g) en MeOH (100 ml) se agitó en atmósfera de H₂ con una presión de 50 psi a temperatura ambiente durante 12 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-10 (5,8 g, 80 % de rendimiento).

30 La solución del compuesto 29-10 (5,8 g, 20,9 mmol), Tf₂O (5,9 g, 20,9 mmol) y TEA (6,3 g, 62,7 mmol) en DCM (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-11 (7 g, 82 % de rendimiento).

35 Una mezcla del compuesto 29-11 (7 g, 17,1 mmol), Pd(OAc)₂ (1,4 g), dppp (1,4 g) y Et₃N (5,2 g, 51,3 mmol) en MeOH (80 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de CO con una presión de 3 MPa durante 2 d. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 29-12 (4,8 g, 88 % de rendimiento).

40 A una solución de LiAlH₄ (1,1 g, 30,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota la solución del compuesto 29-12 (4,8 g, 15,0 mmol) en THF (50 ml) a -50 °C durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató con H₂O y DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 29-13 (4,1 g, 92 % de rendimiento).

45 De forma análoga, el bromuro se preparó a partir de 29-13 como se ha descrito en el Ejemplo 25 para producir el compuesto 29-14.

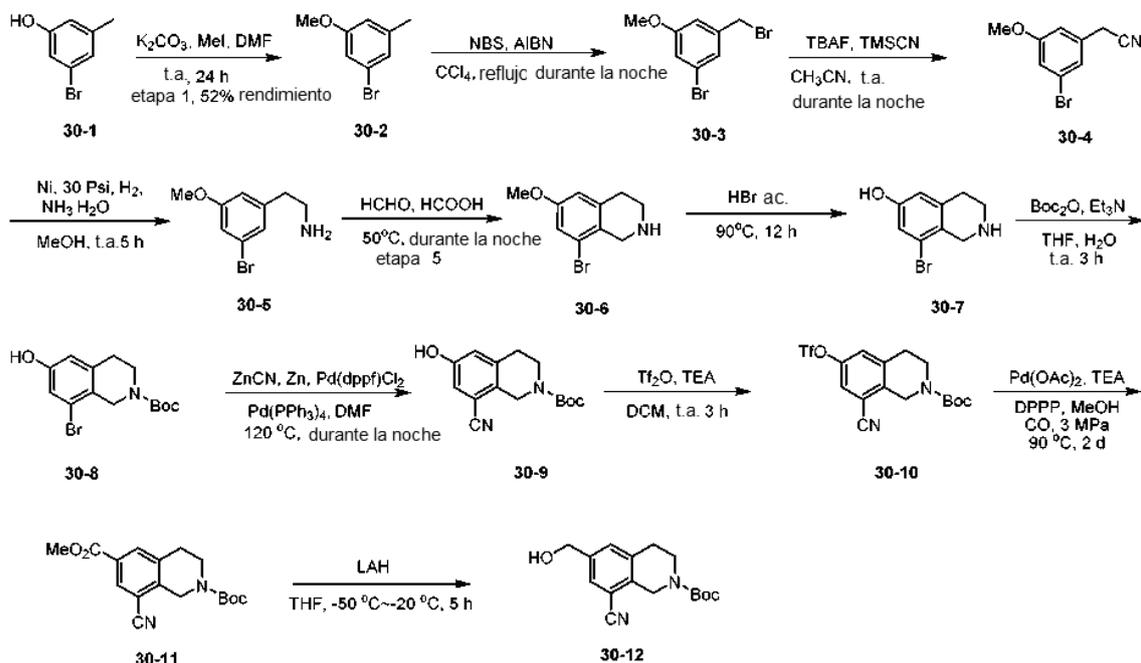
50 El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 29-14, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 248: MS, electronebulización, m/z = 583,3 [M + H], TR 1,29 min (Método A2);

Compuesto 249: MS, electronebulización, m/z = 555,3 [M + H], TR 1,37 min (Método A2).

55

Ejemplo 30: 8-ciano-6-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (30-12)



- 5 A la mezcla del compuesto 30-1 (300 g, 1,6 mol) y K_2CO_3 (665 g, 4,8 mol) en DMF (2000 ml) se añadió MeI (250 g, 1,8 mol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró, y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-2 (165 g, 52 % de rendimiento).
- 10 La solución del compuesto 30-2 (100 g, 497,4 mmol), NBS (88,5 g, 497,4 mmol) y AIBN (10 g, 10 %) en CCl_4 (700 ml) se calentó a reflujo durante 12 h. TLC mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-3 (48 g, 42 % de rendimiento).
- 15 La solución del compuesto 30-3 (80 g, 285,7 mmol) y TMSCN (28,2 g, 285,7 mmol) en ACN (600 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió TBAF (74,6 g, 285,7 mmol) a la mezcla de reacción en un baño de hielo y la mezcla se agitó durante 12 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-4 (39 g, 60 % de rendimiento).
- 20 La solución del compuesto 30-4 (12 g, 53,1 mmol) y Ni (10 g) en MeOH (80 ml) y $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80 ml) se agitó en atmósfera de H_2 con una presión de 50 psi a temperatura ambiente durante 5 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró en una bomba de vacío para dar el producto en bruto (8 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.
- 25 La solución del compuesto 30-5 (75 g, 326,08 mmol) y HCHO (8,8 g, 293,47 mmol) en HCO_2H (500 ml) se agitó a 50°C en atmósfera de N_2 durante una noche. LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-6 (54 g, 64 % de rendimiento en 2 etapas).
- 30 La solución del compuesto 30-6 (45 g, 186 mmol) en solución acuosa de HBr (400 ml) se agitó a 90°C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-7 (20,75 g, 53 % de rendimiento).
- 35 La solución del compuesto 30-7 (20 g, 87,7 mmol), Boc_2O (19,1 g, 87,7 mmol) y TEA (17,7 g, 175,4 mmol) en THF/ H_2O (1:1) (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para
- 40

dar el compuesto 30-8 (20 g, 70 % de rendimiento).

Una solución del compuesto 30-8 (11 g, 34,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,5 g), Pd (PPh₃)₄ (2,5 g), ZnCN (2,8 g, 31,3 mmol), Zn (11 g, 17,4 mmol) en DMF (110 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. TLC mostró que la reacción se había completado. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-9 (6,5 g, 71 % de rendimiento).

La solución del compuesto 30-9 (12 g, 43,7 mmol), Tf₂O (12,3 g, 43,7 mmol) y TEA (13,3 g, 131,23 mmol) en DCM (120 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se interrumpió con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-10 (9 g, 51 % de rendimiento).

Una mezcla del compuesto 30-10 (9,5 g, 23,4 mmol), Pd(OAc)₂ (1,9 g), dppp (1,9 g) y Et₃N (7,1 g, 70,1 mmol) en MeOH (90 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de CO con una presión de 3 MPa durante 2 d. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 30-11 (6 g, 80 % de rendimiento).

A una solución de LiAlH₄ (1,4 g, 37,9 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota la solución del compuesto 30-11 (6 g, 19,0 mmol) en THF (50 ml) a -50 °C durante 30 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 4,5 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató con H₂O y DCM. La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para dar 30-12 (4,1 g, 74 % de rendimiento).

De forma análoga, el bromuro se preparó a partir de 30-12 como se ha descrito en el Ejemplo 25 para producir el compuesto 30-13.

El siguiente compuesto de la Tabla 1 se prepara de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 7a, usando el fenol, 2-8, el bromuro, 30-13, y otros materiales de partida y otras condiciones de purificación apropiados:

Compuesto 250: MS, electronebulización, m/z = 580,2 [M + H], TR 0,61 min.

Evaluación de la actividad biológica

Ensayo celular

El ensayo celular de activador de GCs se lleva a cabo en presencia y ausencia de suero humano al 50 % (HS) usando células de ovario de hámster chino que se han transfectado de forma estable para expresar las subunidades alfa 1 y beta 1 de la guanilato ciclasa soluble (GCs). Las células se incuban previamente con 1H-[1,2,4]oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona 40 microM (ODQ), un inhibidor de GCs, durante 1 h en un tampón que contiene un 0,1 % de albúmina de suero bovino y 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX). Las curvas de respuesta a concentración se preparan para los compuestos de ensayo en DMSO. Se lleva a cabo una dilución intermedia de los compuestos en un tampón que contiene IBMX o el tipo AB HS que contiene IBMX. Se añaden los compuestos diluidos a las células y se incuban a temperatura ambiente durante treinta min. Se mide GMPc usando un kit de fluorescencia resuelto en el tiempo homogéneo de CisBio y se calcula el valor de CE₅₀ para cada compuesto.

Los compuestos representativos de la presente invención se sometieron a ensayo para la actividad en el ensayo descrito anteriormente. Los compuestos preferentes tienen un valor de CE₅₀ de < 1.000 nM en el ensayo anterior y los compuestos más preferentes tienen un valor de CE₅₀ < 200 nM. A modo de ejemplo, en la Tabla 2 se muestran los datos para los compuestos representativos de la Tabla 1.

Tabla 2

Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)	Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)
1	39	130	21
2	11	131	410
3	29	132	11
4	11	133	27
5	9.	134	46
6	87	135	54

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)	Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)
7	32	136	81
8	42	137	89
9	59	138	54
10	16	139	8,4
11	17	140	15
12	26	141	17
13	180	142	62
14	18	143	160
15	28	144	460
16	23	145	13
17	18	146	23
18	8	147	450
19	17	148	43
20	24	149	44
21	17	150	91
22	14	151	130
23	52	152	14
24	54	153	26
25	16	154	28
26	5	155	86
27	14	156	720
28	13	157	25
29	3,5	158	30
30	10	159	53
31	19	160	110
32	170	161	14
33	97	162	23
34	65	163	55
35	29	164	32
36	27	165	11
37	120	166	6,6
38	66	167	30
39	17	168	580
40	62	169	13
41	27	170	28
42	24	171	16
43	130	172	50
44	44	173	13

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)	Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)
45	26	174	14
46	38	175	40
47	22	176	9,7
48	10	177	35
49	54	178	14
50	990	179	59
51	72	180	28
52	170	181	62
53	110	182	370
54	110	183	980
55	110	184	12
56	820	185	30
57	24	186	16
58	82	187	14
59	31	188	8,6
60	--	189	12
61	59	190	23
62	24	191	3,3
63	82	192	10
64	71	193	12
65	56	194	87
66	110	195	4,7
67	320	196	13
68	38	197	19
69	61	198	5,3
70	180	199	9
71	67	200	20
72	17	201	12
73	250	202	12
74	73	203	4,4
75	23	204	4,5
76	160	205	13
77	31	206	7,4
78	48	207	9,2
79	33	208	20
80	45	209	200
81	410	210	19
82	8	211	30

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)	Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)
83	29	212	36
84	9	213	39
85	22	214	30
86	41	215	37
87	55	216	110
88	28	217	35
89	150	218	62
90	69	219	140
91	75	220	150
92	20	221	210
93	37	222	5,4
94	45	223	8,5
95	54	224	79
96	24	225	10
97	67	226	12
98	270	227	13
99	160	228	14
100	170	229	3,9
101	110	230	13
102	110	231	4,6
103	110	232	9,5
104	31	233	11
105	17	234	13
106	27	235	20
107	23	236	28
108	24	237	4,9
109	34	238	5,1
110	45	239	6,5
111	99	240	7,9
112	110	241	8
113	24	242	11
114	40	243	16
115	68	244	23
116	28	245	280
117	29	246	6,5
118	39	247	8,6
119	57	248	4,2
120	12	249	4,6

(continuación)

Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)	Número de compuesto	CE ₅₀ (nM)
121	40	250	44
122	23	251	7
123	55	252	10
124	47	253	13
125	27	254	25
126	58	255	9,5
127	7,5	256	14
128	15	257	14
129	17	258	15

Evaluación de la solubilidad

La solubilidad se mide mediante el siguiente método.

5

1. Preparación de las muestras:

Se preparan 100 ul de solución de trabajo en DMSO 10 mM de cada compuesto en un formato de placa de 96 pocillos. El experimento se realiza en determinación individual para 3 valores de pH (2,2, 4,5 y 6,8). Para cada pH y una referencia, se necesitan 40 ul de cada compuesto.

10

Preparación del tampón:

pH 2,2 de McIlvaine: a 2,076 g de monohidrato de ácido cítrico y 0,043 g de Na₂HPO₄ x 2H₂O se añaden 100 ml de agua desionizada

15

pH 4,5 de McIlvaine: a 1,166 g de monohidrato de ácido cítrico y 1,585 g de Na₂HPO₄ x 2H₂O se añaden 100 ml de agua desionizada

pH 6,8 de McIlvaine: a 0,476 g de monohidrato de ácido cítrico y 2,753 g de Na₂HPO₄ x 2H₂O se añaden 100 ml de agua desionizada

20

Con un dispositivo de manipulación de líquidos adecuado (Multipette® o un manipulador de líquidos) se añaden 390 ul de cada solución tampón y 10 ul del compuesto a cada pocillo de una placa de 96 pocillos profundos. Las placas se cubren firmemente y se agitan durante 24 h en un agitador de cabecera (a 54 rpm) a la temperatura ambiente. El contenido de DMSO del tampón final es de un 2,5 % v/v.

25

Después de 24 h, las placas se centrifugan para retirar las gotitas del líquido antes de su apertura (durante ~5 min a 2500 rpm).

La filtración se realiza al vacío con una placa de filtro de 96 pocillos de Millipore. El filtrado se recoge en una placa de pocillos profundos y se transfiere a una placa adecuada para análisis por UPLC.

30

La placa de referencia se prepara por adición de 10 ul del compuesto a 350 ul de acetonitrilo/agua 50:50 en una placa de 96 pocillos profundos y se transfiere a una placa adecuada para el análisis por UPLC. Se comprueban los pocillos de forma visual para precipitación, y cualquier presencia se anota en los comentarios de los resultados informados.

35

2. Medición de las muestras

Las muestras se miden con UPLC-UV usando el método cromatográfico que se describe a continuación.

fase estacionaria	Waters ACQUITY UPLC® BEH C18 1,7 mm 2,5 x 50 mm
fase móvil	
disolvente A	0,1 % de ácido fórmico (pH 3)
disolvente B	acetonitrilo con un 0,1 % de ácido fórmico

40

(continuación)

Gradiente	
0 min	5 % de B
1,0 min	95 % de B
1,3 min	95 % de B
1,4 min	5 % de B
1,7 min	5 % de B
temperatura de la columna	40 °C
Flujo	0,8 ml/min
Gradiente	
duración/tiempo de ciclo	1,7 min/2,7 min
volumen de inyección	2 ml
temperatura de la muestra	20 °C
detección de PDA	Datos 3D permitidos
longitud de onda	254 nm
tasa de toma de muestras	40 puntos/s
resolución	4,8 nm

Se usa el software Waters Empower®2 para generar Conjuntos de muestras (de acuerdo con la disposición de la placa), Métodos de conjuntos de muestras y Métodos de instrumento.

5

Un Conjunto de muestras comprende los métodos para tres placas de 96 pocillos (una placa de referencia y dos placas de muestras, e incluye un Método de conjunto de muestras y un Método de instrumento).

3. Procesamiento y análisis de los datos

10

Los cromatogramas de UV recogidos a 254 nm se integran y se procesan.

Se supone que el compuesto está disuelto por completo en la solución de referencia (acetonitrilo/agua 50:50). Los datos de solubilidad (µg/ml) para los compuestos de la Tabla 1 se muestran a continuación en la Tabla 3.

15

Tabla 3

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
1	95	80	87
2	110	83	88
3	96	79	81
4	100	81	83
5	98	76	72
6	90	64	81
7	110	77	91
8	110	82	98
9	94	70	82

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
10	94	50	73
11	23	< 0,1	80
12	110	90	92
13	100	84	87
14	110	82	76
15	110	88	90
16	95	71	81
17	97	62	85
18	110	86	90
19	96	70	75
20	95	72	68
21	96	62	60
22	97	68	73
23	99	79	82
24	95	76	76
25	91	38	39
26	100	80	80
27	110	88	90
28	110	83	90
29	110	79	78
30	100	81	75
31	110	89	94
32	91	73	78
33	93	73	75
34	82	65	68
35	93	73	78
36	91	72	74
37	92	74	78
38	110	94	88
39	93	44	81
40	99	81	85
41	96	75	80
42	93	75	78
43	95	79	82
44	100	85	88
45	82	61	73
46	100	82	86
47	87	69	79

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
48	100	82	86
49	92	69	58
50	120	79	75
51	110	83	93
52	83	58	73
53	84	65	70
54	100	78	75
55	98	48	49
56	87	66	77
57	95	47	51
58	111	85	89
59	--	--	--
60	117	96	100
61	130	110	99
62	110	88	91
63	110	90	92
64	100	66	66
65	110	84	74
66	63	54	55
67	90	76	78
68	85	71	74
69	91	77	80
70	86	57	64
71	94	75	78
72	44	46	67
73	86	67	71
74	110	83	95
75	120	93	90
76	100	86	89
77	96	83	87
78	100	86	89
79	100	87	89
80	110	94	95
81	100	84	79
82	120	100	97
83	110	88	95
84	110	86	89
85	120	96	110

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
86	110	90	91
87	110	87	90
88	90	63	75
89	130	92	81
90	100	81	81
91	100	81	81
92	110	93	96
93	98	77	81
94	91	68	73
95	100	80	84
96	93	67	75
97	91	72	77
98	150	110	99
99	150	120	110
100	110	88	97
101	90	73	74
102	99	81	82
103	96	78	81
104	110	93	97
105	93	72	75
106	88	69	73
107	73	54	58
108	81	61	65
109	88	33	36
110	130	96	120
111	87	69	75
112	110	78	94
113	94	80	84
114	120	99	100
115	89	71	43
116	--	--	--
117	102	82	85
118	110	84	92
119	110	89	97
120	110	94	97
121	110	90	93
122	100	86	82
123	100	76	73

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
124	100	8,6	44
125	110	76	78
126	96	74	78
127	130	100	110
128	93	77	78
129	95	79	79
130	130	100	110
131	130	97	110
132	130	110	110
133	120	99	100
134	110	94	100
135	110	97	100
136	120	100	110
137	110	98	110
138	--	--	--
139	130	110	120
140	140	120	120
141	130	110	110
142	120	87	93
143	160	150	160
144	110	89	93
145	110	92	94
146	100	88	79
147	1,2	3,1	75
148	110	100	94
149	110	78	81
150	100	67	78
151	110	98	85
152	97	74	74
153	87	67	65
154	85	36	57
155	60	66	73
156	--	--	--
157	94	70	62
158	64	43	41
159	86	55	51
160	< 0,1	0,93	73
161	110	91	97

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
162	100	83	82
163	110	75	73
164	100	72	93
165	120	58	39
166	110	51	64
167	2,1	5,9	83
168	110	90	88
169	120	100	97
170	120	96	95
171	120	99	98
172	110	87	85
173	130	98	97
174	99	71	91
175	110	80	85
176	100	77	43
177	110	58	86
178	100	72	86
179	43	92	93
180	100	79	76
181	110	87	88
182	110	81	81
183	110	82	87
184	89	76	76
185	100	83	82
186	110	83	99
187	100	82	83
188	89	77	73
189	89	73	75
190	100	83	87
191	100	85	80
192	--	--	--
193	100	80	73
194	0,68	2,5	78
195	110	83	80
196	89	77	85
197	110	83	79
198	120	100	93
199	120	96	92

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
200	100	73	73
201	87	68	66
202	92	73	70
203	81	70	72
204	82	72	73
205	99	73	81
206	90	71	76
207	82	68	73
208	82	47	57
209	110	81	84
210	110	87	87
211	95	82	78
212	92	79	75
213	85	66	72
214	81	64	69
215	86	70	76
216	--	--	--
217	97	73	69
218	120	85	75
219	110	76	74
220	100	77	86
221	100	72	94
222	85	71	73
223	81	68	69
224	110	78	13
225	95	78	81
226	98	83	86
227	90	73	77
228	96	78	81
229	100	81	73
230	100	84	72
231	120	92	87
232	93	74	63
233	98	73	86
234	120	97	91
235	100	83	88
236	110	96	83
237	94	55	52

(continuación)

Número de compuesto	(pH 2,2)	(pH 4,5)	(pH 6,8)
238	77	55	52
239	91	71	72
240	92	69	67
241	100	81	84
242	110	79	78
243	100	82	81
244	120	99	98
245	100	79	92
246	--	--	--
247	90	75	71
248	94	75	74
249	94	67	93
250	110	81	86
251	100	72	77
252	94	73	62
253	100	75	81
254	100	64	80
255	--	--	--
256	--	--	--
257	--	--	--
258	--	--	--

Evaluación de la estabilidad metabólicaObjetivo

5 El ensayo de estabilidad metabólica de microsoma hepático humano (HLM) de alto rendimiento y 5 puntos de tiempo está diseñado para determinar el metabolismo de los compuestos *in vitro*. Los compuestos se incuban con HLM a una concentración de 1 μ M, a 37 °C, durante un total de 60 min. El porcentaje del compuesto restante a 5, 15, 30, y 60 min se usa para calcular el t1/2 (min), CL_{int} (ml/min/kg), CL_h (ml/min/kg), y % de Q_h. El ensayo se basa en un formato de 96 pocillos y puede acomodar hasta 92 compuestos por placa (n = 1).

Incubación

15 El uso del cabezal de múltiples canales de 96 pocillos, Biomek FX, equipado con un bloque de calentamiento Peltier/agitador, está programado para llevar a cabo las siguientes etapas:

1. Pipetear 175 μ l de microsomas de 1,15 mg/ml en cada uno de los 96 insertos cónicos (Analytical Sales and Products, número de catálogo 96PL05) que encajan en la placa del bloque de calentamiento Peltier/agitador (la placa de incubación)
- 20 2. Agregar 5 μ l del compuesto de la placa de ensayo a los microsomas y agitar la mezcla a 600 rpm a 42,1 °C durante 10 min (se requiere un ajuste de 42,1 °C en el Peltier para que las muestras se incuben a 37 °C)
3. Después de 10 minutos, solicitar al usuario que agregue la placa de NADPH a la plataforma y agregue 20 μ l de la placa de NADPH a la placa de incubación para comenzar la reacción
- 25 4. Agregar 215 μ l de acetonitrilo frío al 100 % que contiene un estándar o estándares internos a una placa de "inactivación" de 0 minutos, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, y 60 minutos
5. A los 0 min, 5 min, 15 min, 30 min, y 60 min de la incubación, aspirar 12 μ l de la mezcla de incubación y añadirlos a la solución de inactivación para detener la reacción
6. Agregar 185 μ l de agua de calidad de HPLC a cada pocillo de las placas de inactivación de 0, 5, 15, 30 y 60

ES 2 748 798 T3

minutos para diluir los compuestos a la concentración adecuada para el espectrómetro de masas.

- 5 Después de que se hayan recogido todos los puntos de tiempo, las placas de inactivación se sellan con esteras de placas perforables de 96 pocillos o lámina de metal delgada de sellado térmico y se centrifugan a 3000 rpm durante 15 minutos para sedimentar los microsomas.

Análisis

- 10 Las placas se analizan usando LC/MS/MS con ionización por electronebulización (ESI) y las transiciones de MRM determinadas previamente. El método de LC incluye los siguientes parámetros:

Volumen de inyección: 5 μ l

Fases móviles: 0,1 % de ácido fórmico en agua (A) y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo (B) (calidad de HPLC)

Temperatura de izquierda y derecha: 35 °C

Tiempo de ejecución: 4,0 min.

- 15 Columna: Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, 5 μ , número de parte 77505-052130, o equivalente
Gradiente de bomba de LC:

Tiempo total (min)	Caudal (ul/min)	% de A	% de B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,3	500	90,0	10,0
4,0	500	90,0	10,0

- 20 Si la forma del pico no es buena y no se puede integrar de forma apropiada, se puede utilizar el siguiente método de LC:

Volumen de inyección: 5 μ l

Fases móviles: bicarbonato de amonio 2,5 mM (A) y 100 % de acetonitrilo (B) (calidad de HPLC)

Lavado acuoso: 90 % de agua, 10 % de acetonitrilo (calidad de HPLC)

Lavado orgánico: 90 % de acetonitrilo, 10 % de agua (calidad de HPLC)

- 25 Temperatura de izquierda y derecha: 35 °C

Tiempo de ejecución: 4,5 min.

Columna: Phenomex Luna 3u C18 (2) 100A, 50 x 2,00 mm

Gradiente de bomba de LC:

Tiempo total (min)	Caudal (ul/min)	% de A	% de B
0	500	90,0	10,0
0,5	500	90,0	10,0
1,5	500	1,0	99,0
2,5	500	1,0	99,0
3,30	500	90,0	10,0
4,50	500	90,0	10,0

- 30 Utilizando una plantilla de Excel en Activitybase, las áreas de pico correspondientes a 5, 15, 30 y 60 min se comparan con el área de pico a 0 min para calcular el porcentaje de compuesto restante usando la siguiente ecuación:

- 35 Porcentaje de compuesto restante = (AUC en el tiempo t min / AUC en el tiempo 0 min) x 100 donde t = 0, 5, 15, 30 o 60 min.

Se representa el tiempo (min) frente al logaritmo natural (Ln) del porcentaje de compuesto restante para determinar la pendiente. La pendiente se usa para calcular t1/2 (min) usando la ecuación, t1/2 = 0,693/pendiente.

- 40 Clint, aclaramiento intrínseco

- $0,693/t_{1/2} * \text{Promedio de peso del hígado en g/promedio de peso del cuerpo en kg} * f(u)/\text{concentración de}$

ES 2 748 798 T3

- proteína en incubación en mg/ml * mg de proteína microsomal/g de hígado
- 0,693/t1/2 * 26 g/kg * 1/1,0 mg/ml * 45 mg/g

Clh, aclaramiento hepático

5

- Flujo hepático * f(u) * Clint/(flujo hepático + f(u) * Clint)

Qh,% de flujo sanguíneo hepático

10

- (Clh/flujo hepático) * 100

Los datos de estabilidad metabólica (% Qh) para compuestos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 4 a continuación. Los compuestos preferidos tienen valores de % Qh de menos de 24.

15

Tabla 4

Número de compuesto	HLM (% de Qh)	Número de compuesto	HLM (% de Qh)
1	< 24	130	25
2	< 24	131	28
3	< 24	132	< 24
4	< 24	133	< 24
5	< 24	134	32
6	< 24	135	29
7	< 24	136	< 24
8	< 24	137	< 24
9	< 24	138	68
10	30	139	< 24
11	47	140	< 24
12	< 24	141	< 24
13	< 24	142	< 24
14	31	143	< 24
15	< 24	144	< 24
16	< 24	145	< 24
17	31	146	< 24
18	< 24	147	< 24
19	29	148	< 24
20	38	149	< 24
21	< 24	150	< 24
22	33	151	< 24
23	< 24	152	< 24
24	< 24	153	< 24
25	29	154	< 24
26	29	155	< 24
27	< 24	156	< 24
28	< 24	157	31
29	28	158	< 24

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	HLM (% de Qh)	Número de compuesto	HLM (% de Qh)
30	< 24	159	< 24
31	< 24	160	44
32	< 24	161	< 24
33	< 24	162	26
34	< 24	163	< 24
35	< 24	164	< 24
36	< 24	165	< 24
37	< 24	166	27
38	< 24	167	< 24
39	< 24	168	< 24
40	< 24	169	< 24
41	< 24	170	< 24
42	< 24	171	< 24
43	26	172	< 24
44	< 24	173	< 24
45	< 24	174	< 24
46	< 24	175	31
47	< 24	176	28
48	< 24	177	< 24
49	48	178	< 24
50	40	179	< 24
51	< 24	180	< 24
52	< 24	181	< 24
53	< 24	182	< 24
54	< 24	183	< 24
55	< 24	184	< 24
56	< 24	185	< 24
57	< 24	186	< 24
58	< 24	187	< 24
59	< 24	188	< 24
60	< 24	189	26
61	< 24	190	43
62	< 24	191	< 24
63	< 24	192	< 24
64	< 24	193	< 24
65	< 24	194	< 24
66	< 24	195	< 24
67	< 24	196	< 24

ES 2 748 798 T3

(continuación)

Número de compuesto	HLM (% de Qh)	Número de compuesto	HLM (% de Qh)
68	< 24	197	< 24
69	< 24	198	< 24
70	< 24	199	< 24
71	< 24	200	40
72	47	201	< 24
73	36	202	< 24
74	< 24	203	< 24
75	31	204	< 24
76	< 24	205	< 24
77	< 24	206	< 24
78	< 24	207	< 24
79	< 24	208	< 24
80	< 24	209	< 24
81	< 24	210	< 24
82	< 24	211	< 24
83	< 24	212	< 24
84	< 24	213	< 24
85	< 24	214	< 24
86	< 24	215	< 24
87	< 24	216	< 24
88	< 24	217	89
89	76	218	89
90	< 24	219	89
91	< 24	220	< 24
92	< 24	221	< 24
93	< 24	222	< 24
94	< 24	223	< 24
95	< 24	224	< 24
96	30	225	< 24
97	< 24	226	52
98	31	227	25
99	< 24	228	44
100	31	229	34
101	< 24	230	< 24
102	< 24	231	< 24
103	25	232	< 24
104	26	233	26
105	< 24	234	< 24

(continuación)

Número de compuesto	HLM (% de Qh)	Número de compuesto	HLM (% de Qh)
106	< 24	235	29
107	< 24	236	< 24
108	< 24	237	< 24
109	< 24	238	< 24
110	< 24	239	25
111	< 24	240	< 24
112	< 24	241	< 24
113	< 24	242	< 24
114	< 24	243	< 24
115	25	244	< 24
116	< 24	245	< 24
117	25	246	< 24
118	< 24	247	< 24
119	< 24	248	< 24
120	< 24	249	< 24
121	< 24	250	< 24
122	< 24	251	< 24
123	< 24	252	< 24
124	< 24	253	< 24
125	< 24	254	< 24
126	< 24	255	< 24
127	< 24	256	< 24
128	< 24	257	< 24
129	< 24	258	< 24

Compuestos para métodos de uso terapéutico

- 5 Los compuestos que se desvelan en el presente documento activan de forma eficaz la guanilato ciclasa soluble. La actividad o potenciación de la guanilato ciclasa soluble es un medio atractivo para la prevención y el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones asociadas a una activación deficiente de GCs. De ese modo, en una realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades que se pueden aliviar mediante la activación o potenciación de GCs. Estos incluyen:
- 10 Enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas, incluyendo hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, reestenosis, apoplejía, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable y trastornos tromboembólicos;
- 15 Enfermedades inflamatorias incluyendo psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- 20 Trastornos fibróticos hepáticos incluyendo cirrosis de cualquier etiología o fibrosis de áreas específicas del hígado tales como fibrosis periportal, que pueden ser causadas por lesiones inmunológicas, efectos hemodinámicos y/o otras causas;
- Trastornos fibróticos renales incluyendo glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis focal, fibrosis mesangial, fibrosis intersticial debido a lesión inmunológica, efectos hemodinámicos, diabetes (tipos I y 2), nefropatía diabética, nefropatía por IgA, nefropatía por lupus, nefropatía membranosa, hipertensión, síndrome urémico

hemolítico, glomerulonefritis múltiples, nefritis intersticial, nefritis tubulointersticial de nuevo por causas inmunológicas y no inmunológicas;

5 Trastornos fibróticos pulmonares, tanto difusos como localizados, debido a causas inmunológicas y no inmunológicas, incluyendo fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar debido a la exposición a toxinas, productos químicos, fármacos y fibrosis quística;

10 Trastornos fibróticos cardíacos debido a causas inmunológicas y no inmunológicas incluyendo insuficiencia cardíaca isquémica (enfermedad de arterias coronarias) y flujo sanguíneo disminuido transitorio y/o sostenido en uno o más vasos coronarios incluyendo los posiblemente relacionados con intervenciones en arterias o venas coronarias, asociados a cirugía cardíaca y/o el uso de procedimientos de derivación cardiopulmonar y miocarditis debida a causas virales y no virales, así como lesiones miocárdicas inmunológicamente relacionadas debidas potencialmente a reactividad cruzada con otros antígenos a los que está expuesto el cuerpo humano;

15 Otras enfermedades mediadas al menos en parte por reducción o disminución de la actividad de guanilato ciclasa soluble tales como enfermedad renal, diabetes, trastornos urológicos que incluyen vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil, y trastornos neurológicos que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y dolor neuropático.

20 Estos trastornos se han caracterizado bien en el hombre, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante composiciones farmacéuticas de la presente invención.

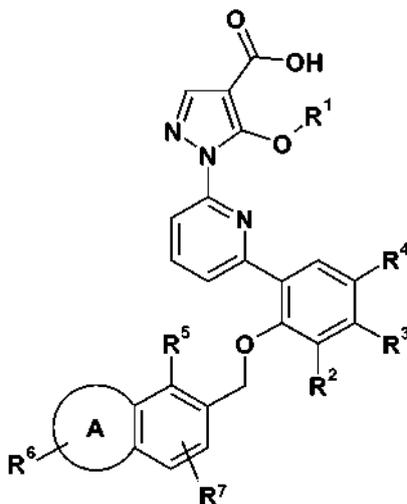
25 Para uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar a través de una composición farmacéutica en cualquier forma de dosificación farmacéutica convencional de cualquier manera convencional. Las formas de dosificación convencionales incluyen por lo general un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la forma de dosificación particular seleccionada. Las rutas de administración incluyen por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión, por vía sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferentes son oral e intravenoso.

30 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan una mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan una terapia adyuvante, incluyendo otros ingredientes activos. En una realización, por ejemplo, se pueden administrar múltiples compuestos de la presente invención. De forma ventajosa, tales terapias de combinación utilizan dosis más bajas de las terapias convencionales, evitando de ese modo la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos en los que se incurre cuando esos agentes se usan como monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con los compuestos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. De forma ventajosa, los compuestos se pueden administrar conjuntamente en una sola forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente un 5 %, pero más preferentemente al menos aproximadamente un 20 %, de un compuesto de fórmula (I) (p/p) o una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y está dentro del alcance de los expertos en la materia. Alternativamente, los compuestos de la presente invención y los compuestos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes se pueden administrar por separado (ya sea en serie o en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

50 Como se ha mencionado anteriormente, las formas de dosificación de los compuestos de la presente invención pueden incluir vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia y adecuados para la forma de dosificación. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tamponadoras, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en celulosa. Las formas de dosificación preferentes incluyen comprimido, cápsula, comprimido encapsulado, líquido, solución, suspensión, emulsión, pastillas, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdérmico. Se conocen métodos para preparar tales formas de dosificación (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, 5ª ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y los requisitos para los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar por los expertos en la materia a partir de métodos y técnicas disponibles adecuados para un paciente en particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación varían de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis por día puede ser suficiente, se pueden administrar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como entenderá el experto en la materia, se pueden requerir dosis más bajas o más altas dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, la dosificación específica y los regímenes de tratamiento dependerán de factores tales como el perfil general de salud del paciente, la gravedad y el curso del trastorno del paciente o la disposición al mismo, y el juicio del médico a cargo del tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5

en la que:

10 A es un grupo heterociclilo saturado de 5-7 miembros que contiene un nitrógeno y opcionalmente un oxígeno, en el que un carbono de dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquilo C₁₋₃ y oxo;

R¹ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con un grupo metoxi;

R² se selecciona entre H, F, Cl, alquilo C₁₋₃, -CN, -OMe y -CF₃;

R³ se selecciona entre H y -CH₃;

15 R⁴ se selecciona entre H, F, -CH₃ y -OMe;

R⁵ se selecciona entre H, Cl -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, y -OMe;

20 R⁶ está unido al nitrógeno de A y se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nheterociclilo, -(CH₂)_narilo -(CH₂)_nheteroarilo, -SO₂arilo, SO₂alquilo C₁₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nheterociclilo, -(CH₂)_ncicloalquilo, -(CH₂)_narilo y -(CH₂)_nheteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃, halógeno, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OH, oxo, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₂₋₃OH, y -SO₂CH₃;

R⁷ se selecciona entre H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, F, y -CN;

n es 0, 1 o 2

25 o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

30 A es un grupo heterociclilo saturado de 5-7 miembros que contiene un nitrógeno, en el que un carbono de dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₃;

R¹ es alquilo C₁₋₃;

R² se selecciona entre H, F, Cl, alquilo C₁₋₃, -CN, -OMe y -CF₃;

R³ se selecciona entre H y -CH₃;

R⁴ se selecciona entre H y F;

35 R⁵ se selecciona entre H, Cl y -CH₃;

R⁶ está unido al nitrógeno de A y se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nheterociclilo, -(CH₂)_narilo -(CH₂)_nheteroarilo, en el que dicho alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nheterociclilo, -(CH₂)_ncicloalquilo, -(CH₂)_narilo y -(CH₂)_nheteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃, halógeno, alcoxi C₁₋₃, -CF₃, -OH y -SO₂CH₃;

40 R⁷ es H;

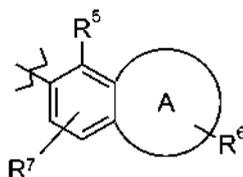
y

n es 0, 1 o 2;

o una sal del mismo.

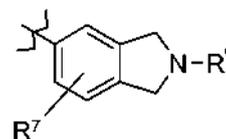
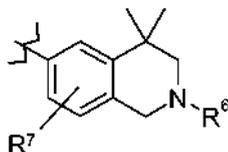
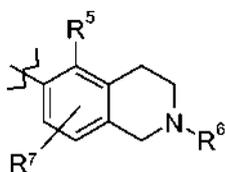
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

5 R^1 es metilo, etilo o isopropilo; y el grupo

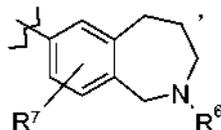


se selecciona entre:

10



y



15

o una sal del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

20 R^2 se selecciona entre $-CH_3$, F, Cl, y $-CF_3$; y R^6 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ cicloalquilo C_{3-6} , $-C(O)$ alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_n$ heterociclilo, en el que dicho alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_n$ cicloalquilo y $-(CH_2)_n$ heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro grupos seleccionados independientemente entre alquilo C_{1-3} , halógeno, alcoxi C_{1-3} , $-CF_3$, $-OH$ y $-SO_2CH_3$;

25 o una sal del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho heterociclilo al que se hace referencia en R^6 se selecciona entre oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2-oxabicyclo[3.2.0]heptanilo, [1,4]dioxanilo, 8-oxabicyclo[3.2.1]octanilo, 1-oxaespиро[4.5]decanilo y pirrolidin-2-ona;

30 dicho heteroarilo al que se hace referencia en R^6 se selecciona entre imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazolilo; y dicho arilo al que se hace referencia en R^6 es fenilo; o una sal del mismo.

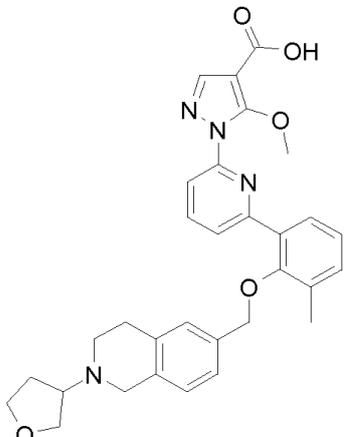
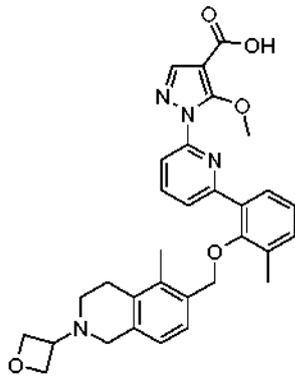
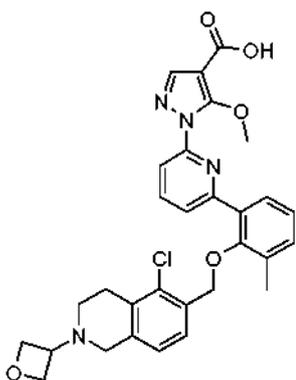
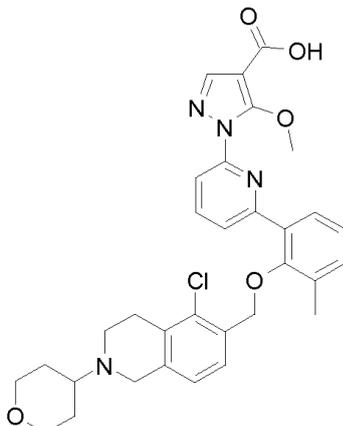
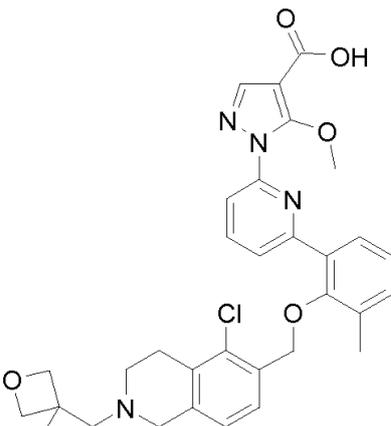
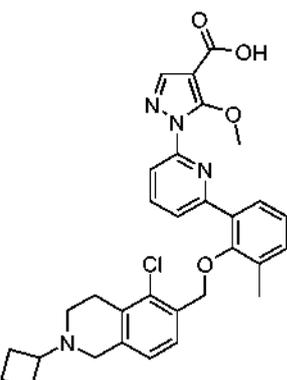
35 6. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	

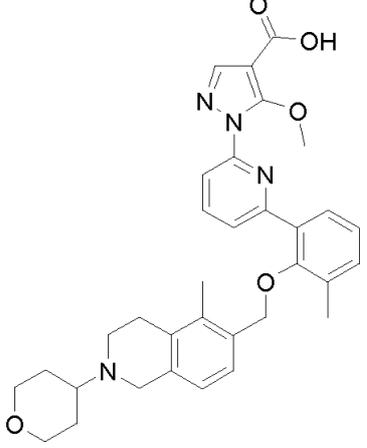
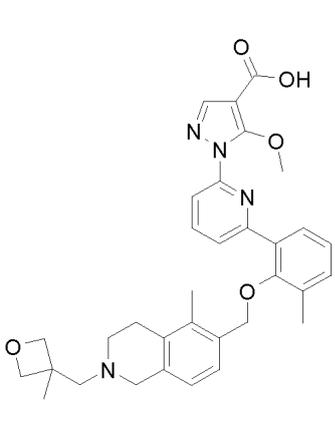
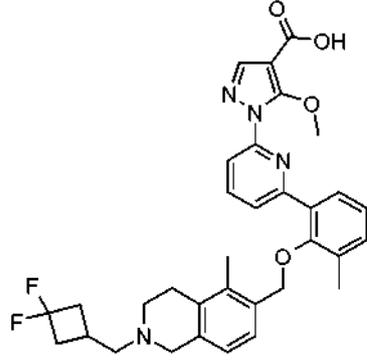
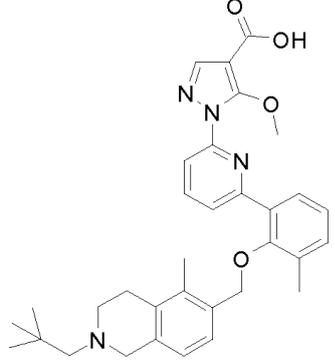
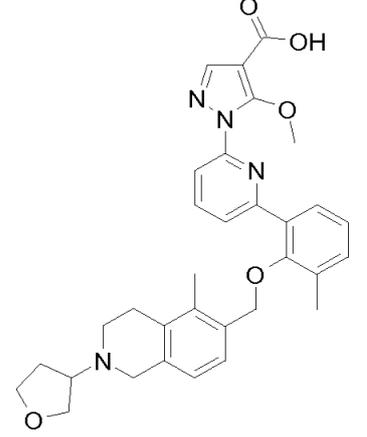
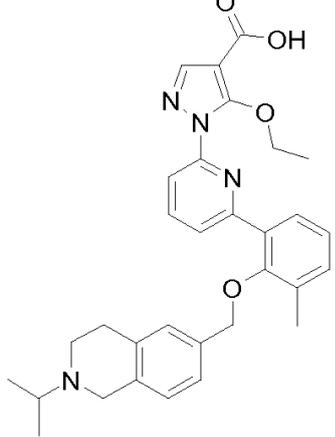
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
15		16	
17		18	
19		20	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
21		22	
23		24	
25		26	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
27		28	
29		30	
31		32	

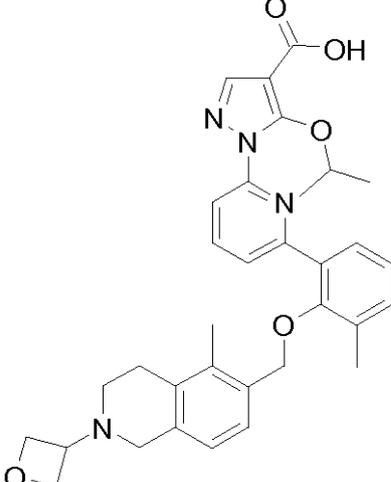
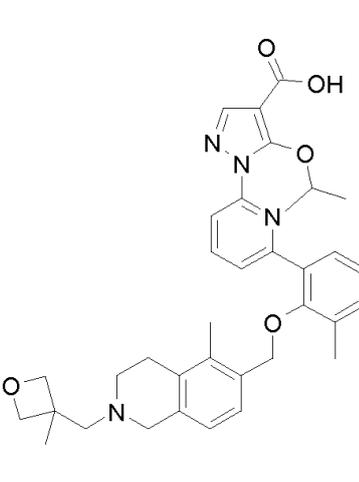
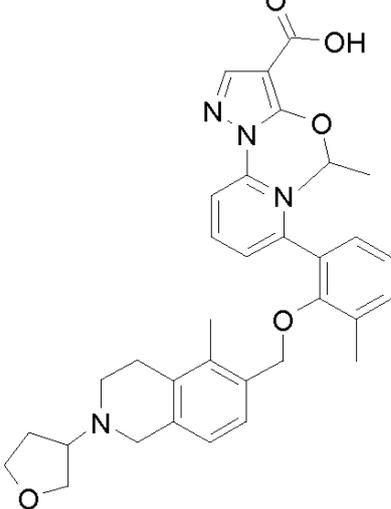
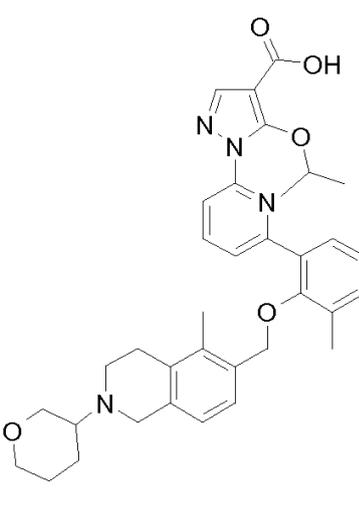
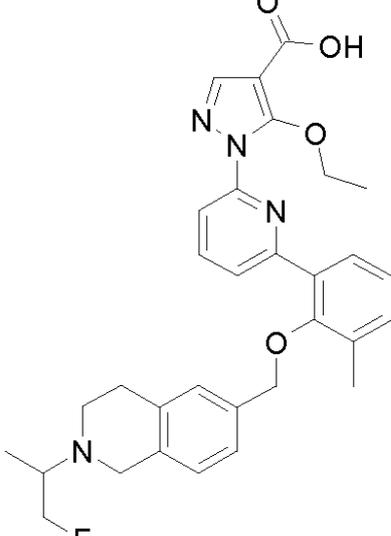
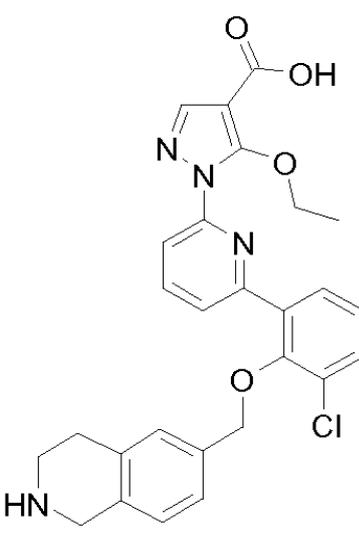
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
39		40	
41		42	
43		44	

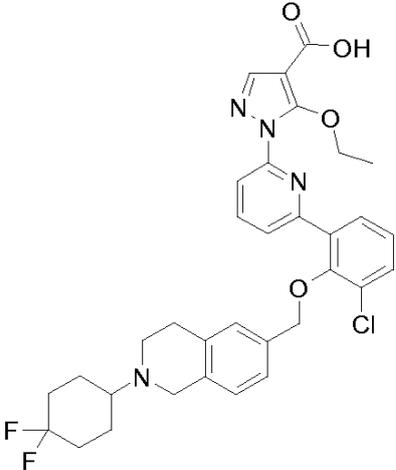
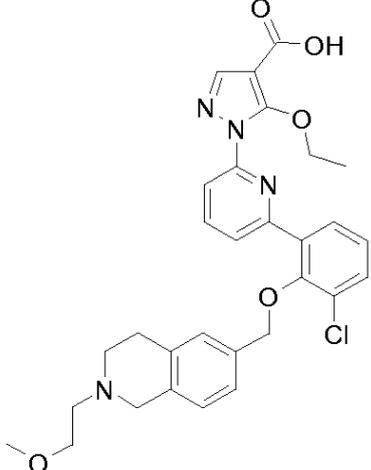
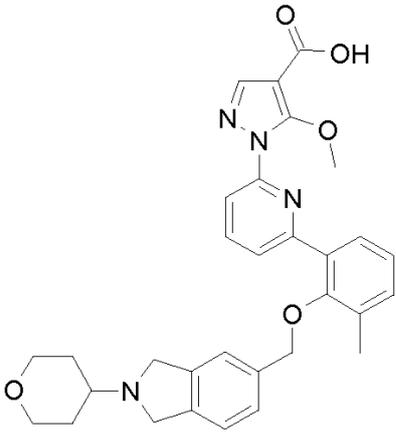
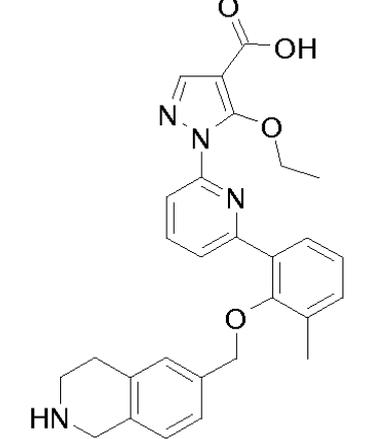
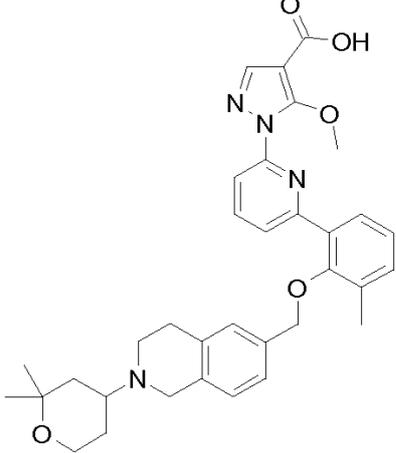
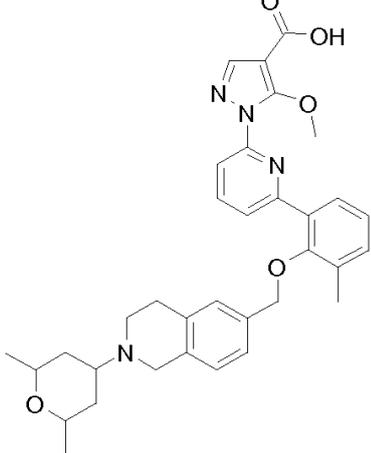
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
45		46	
47		48	
49		50	

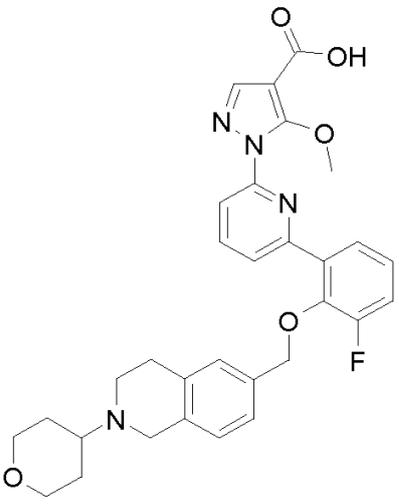
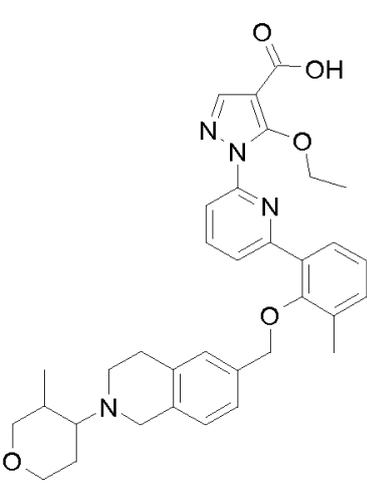
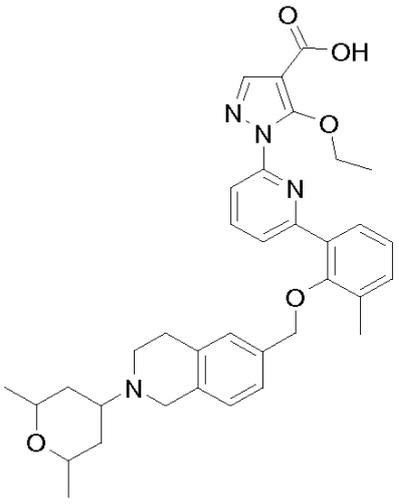
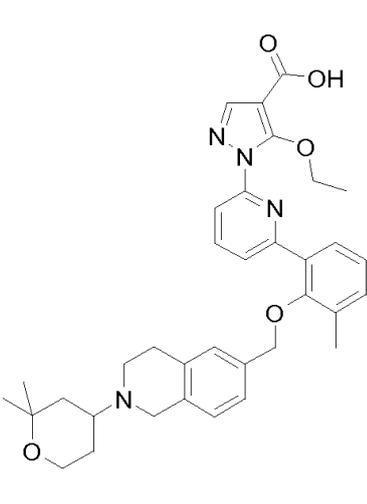
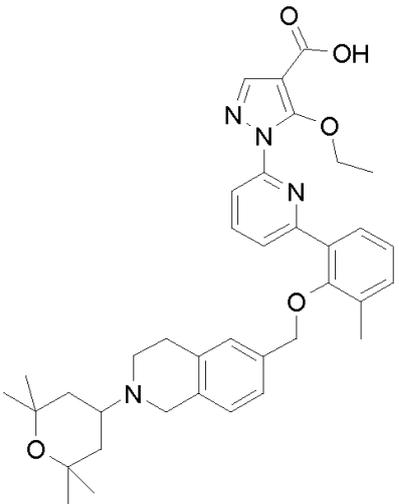
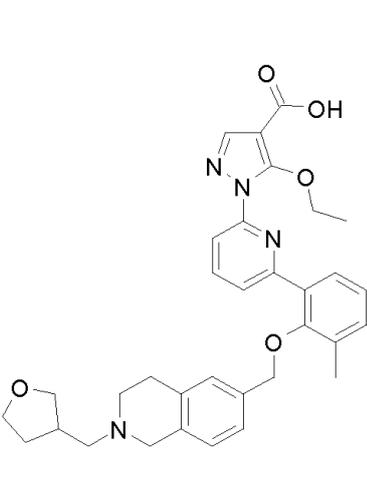
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
51		52	
53		54	
55		56	

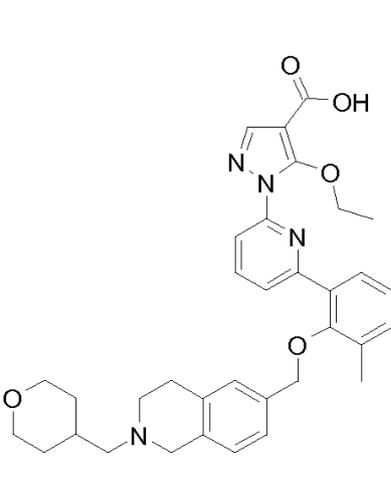
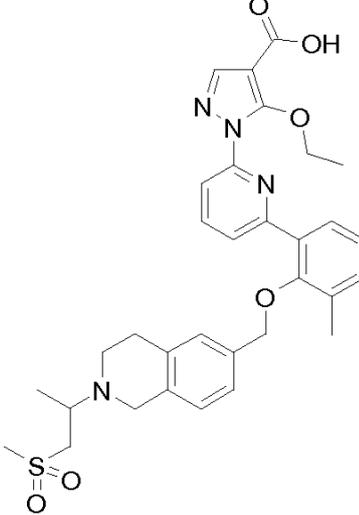
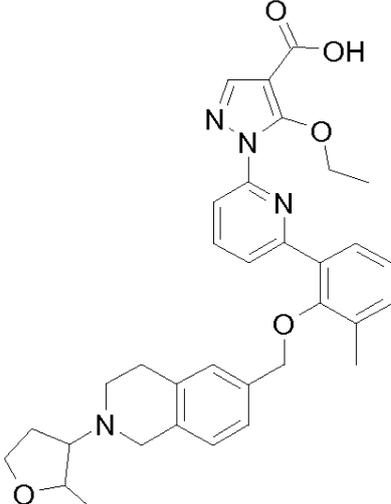
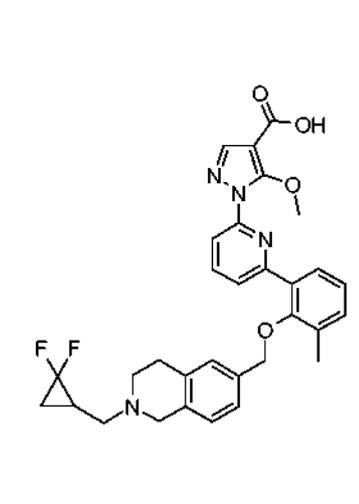
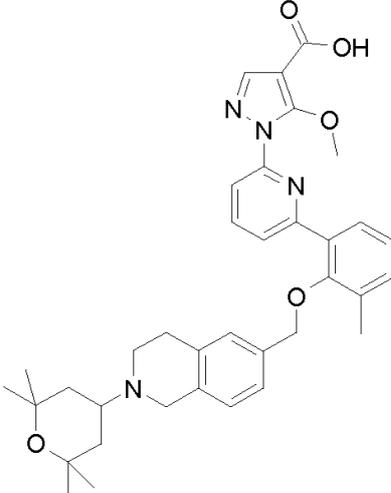
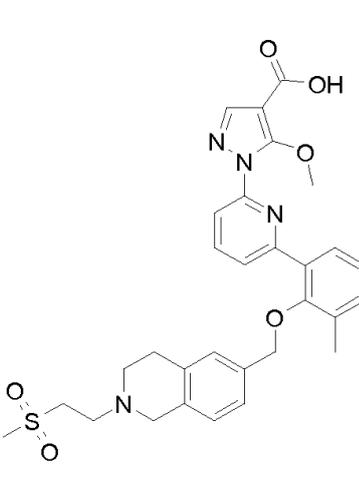
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
57		58	
59		60	
61		62	

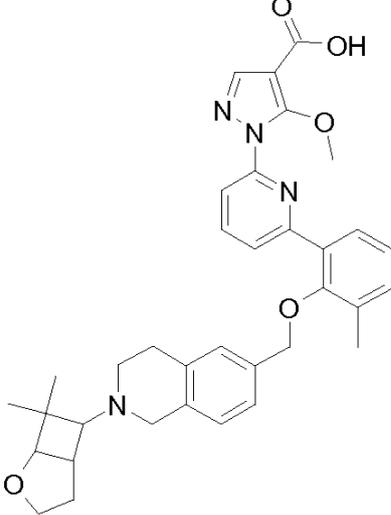
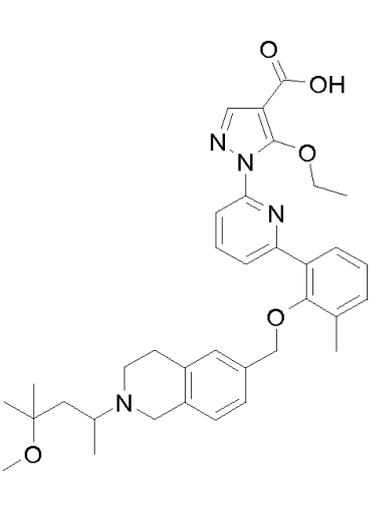
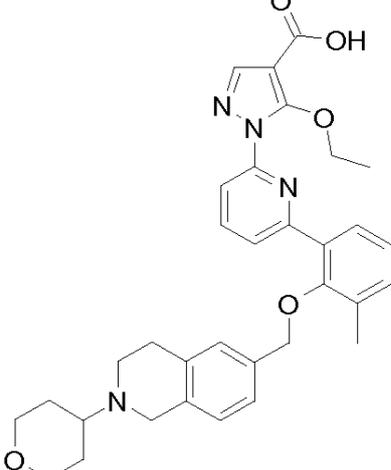
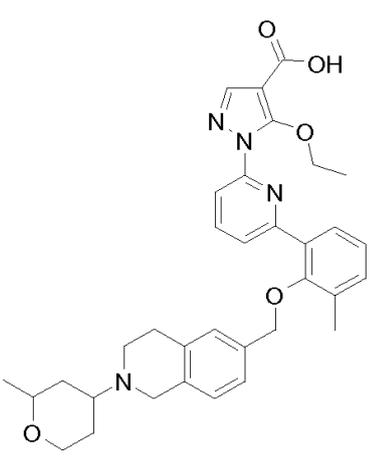
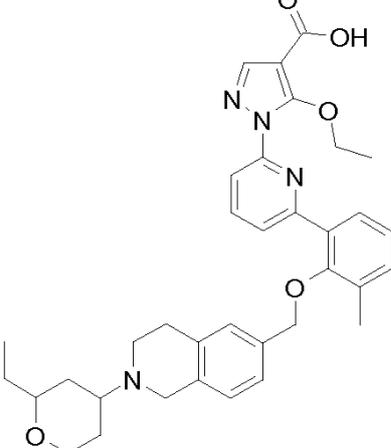
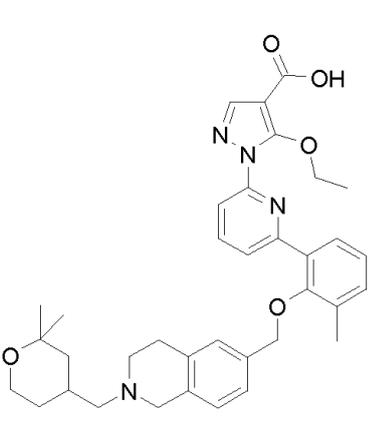
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
63		64	
65		66	
67		68	

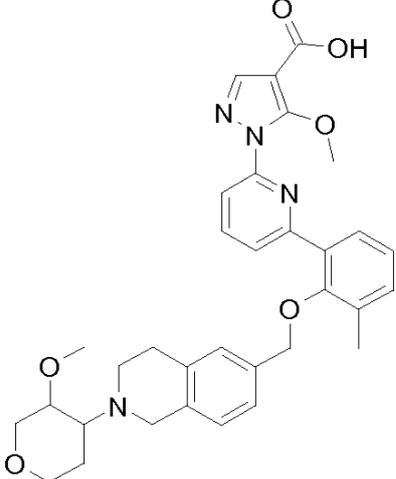
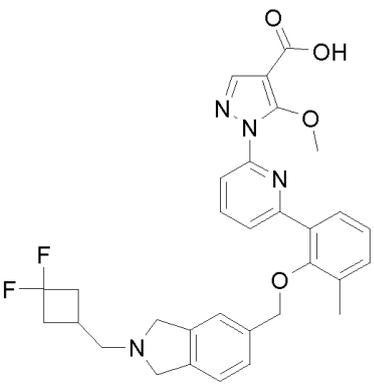
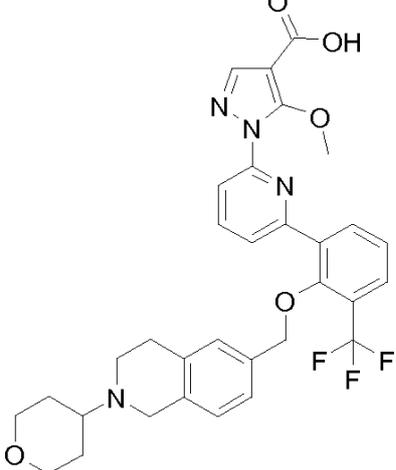
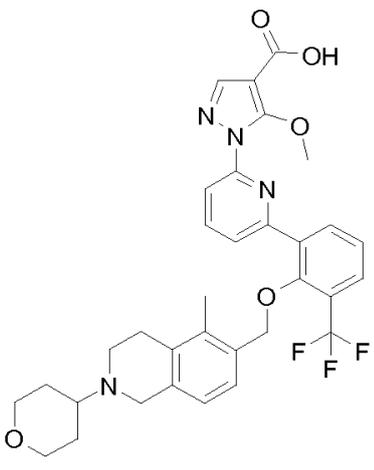
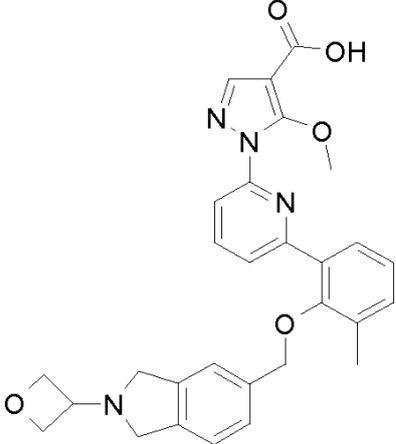
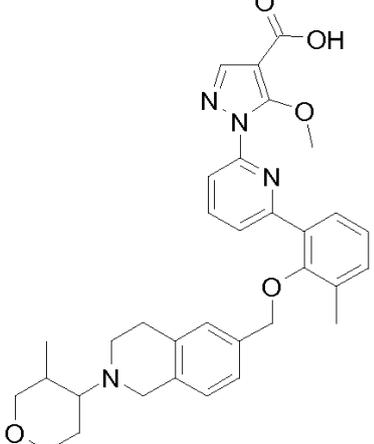
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
69		70	
71		72	
73		74	

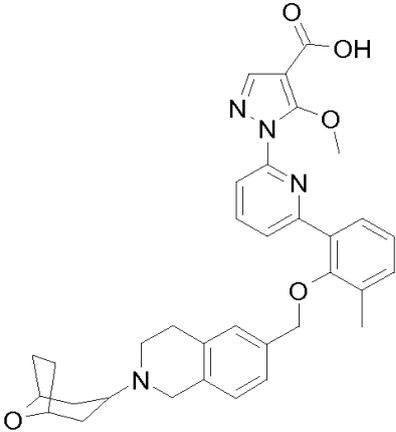
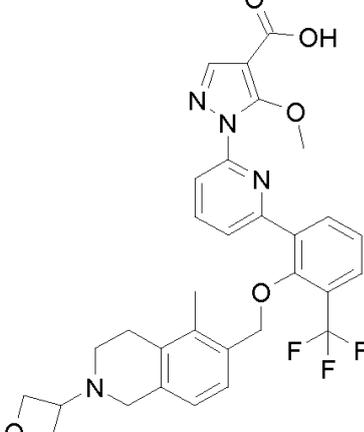
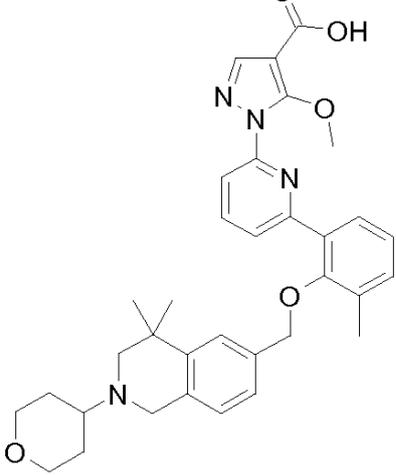
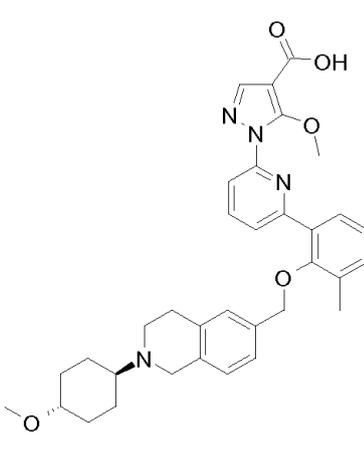
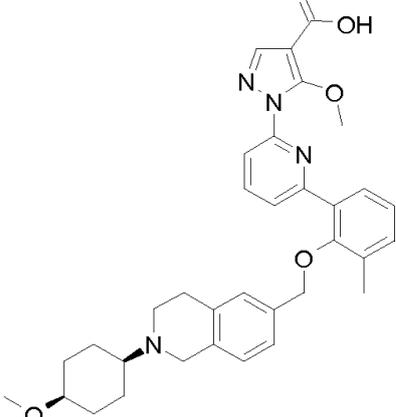
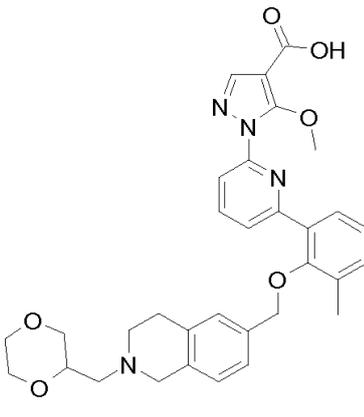
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
75		76	
77		78	
79		80	

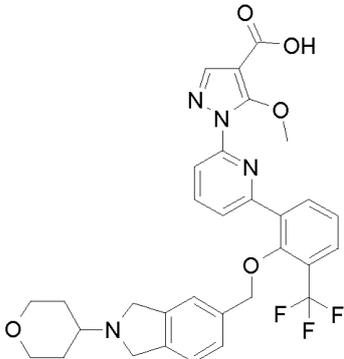
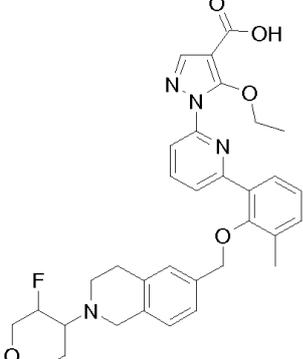
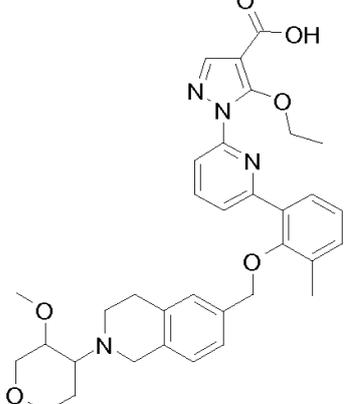
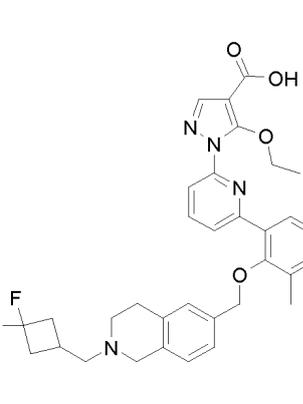
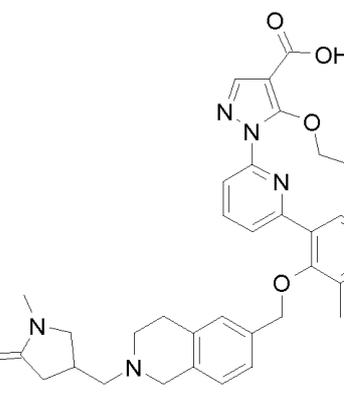
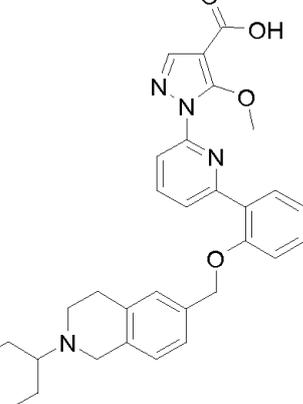
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
81		82	
83		84	
85		86	

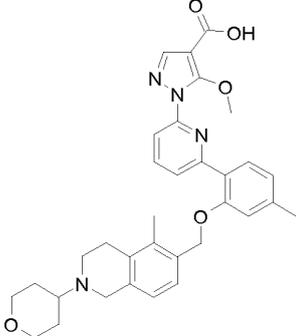
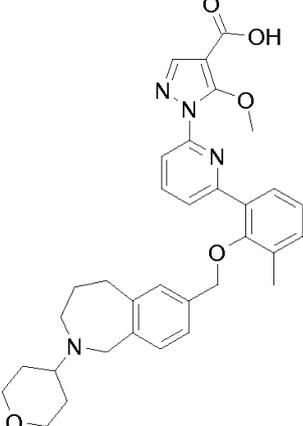
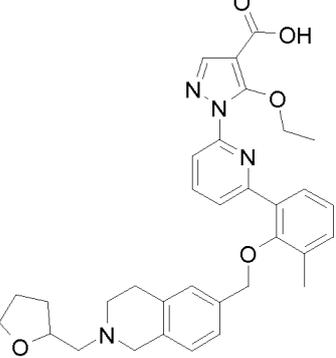
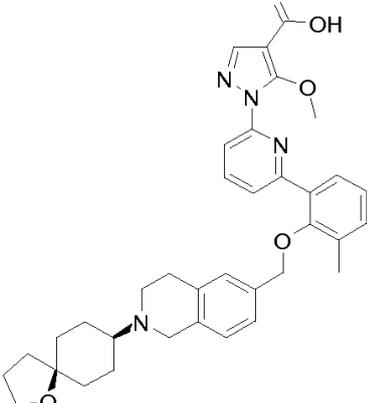
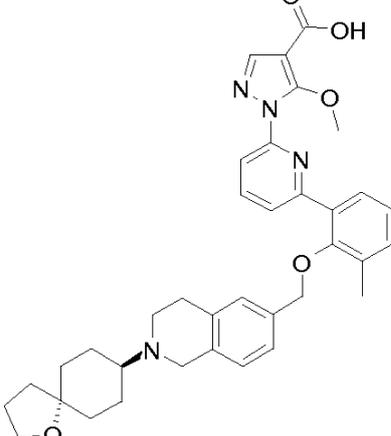
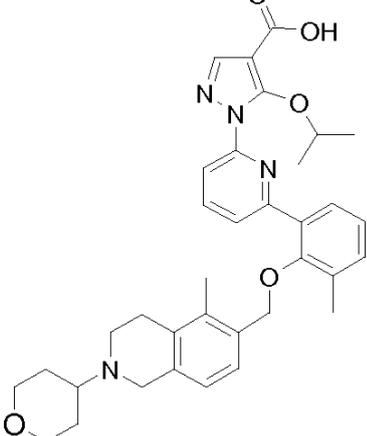
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
87		88	
89		90	
91		92	

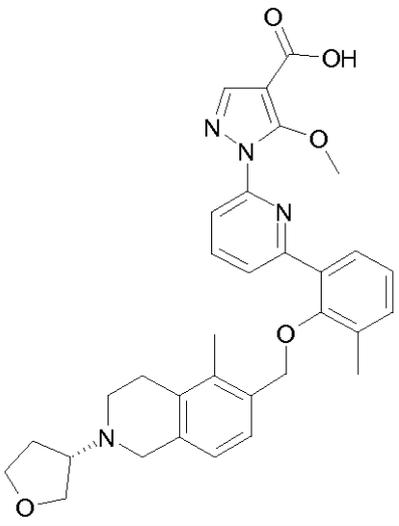
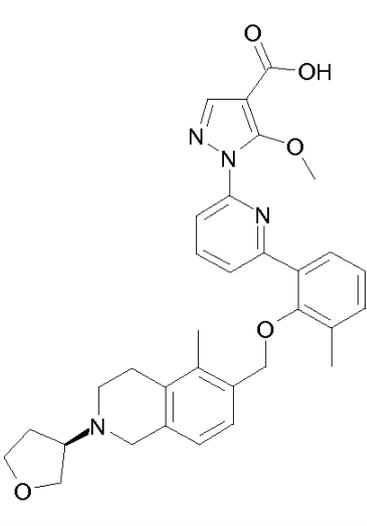
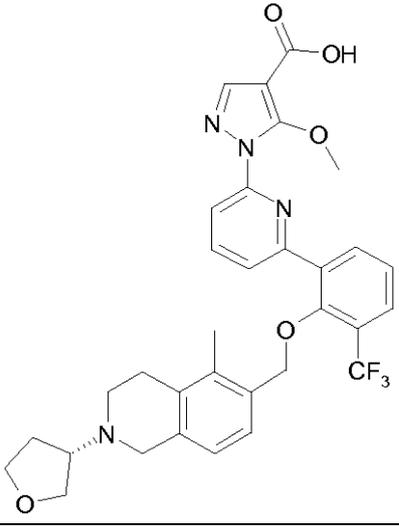
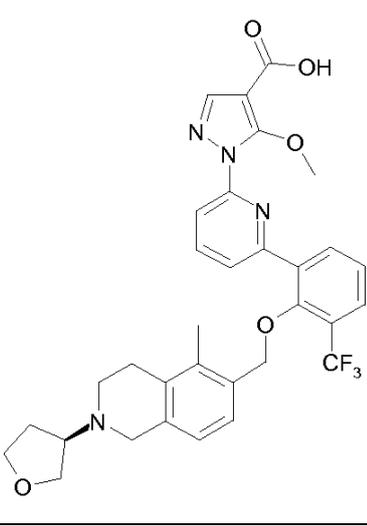
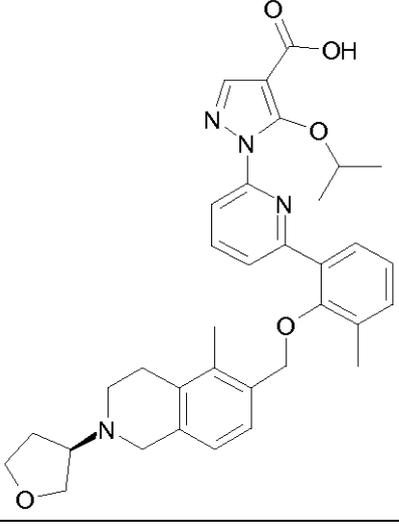
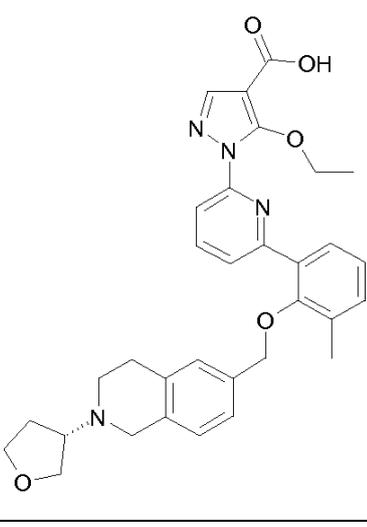
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
93		94	
95		96	
97		98	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
99		100	
101		102	
103		104	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
105		106	
107		108	
109		110	

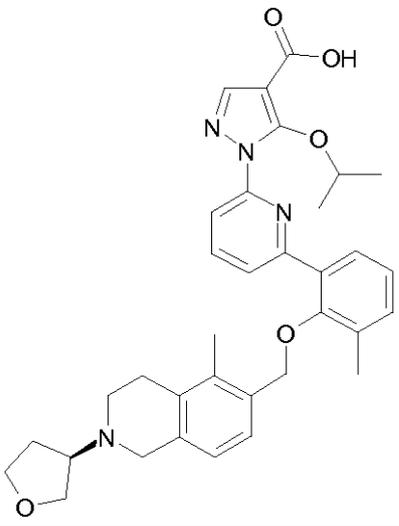
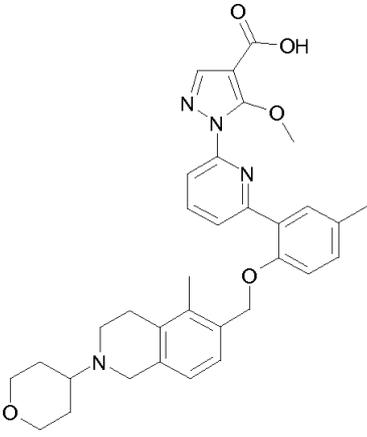
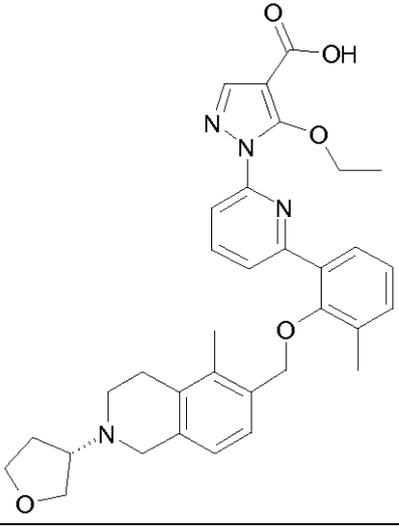
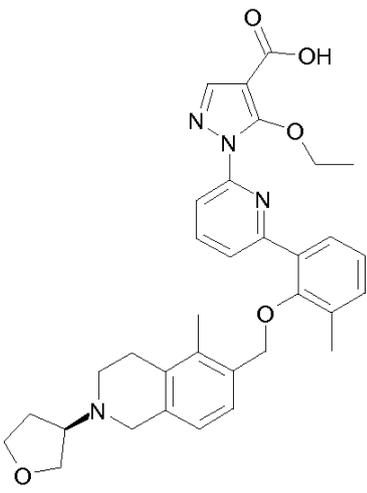
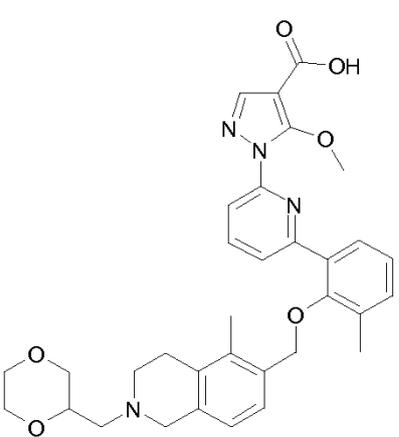
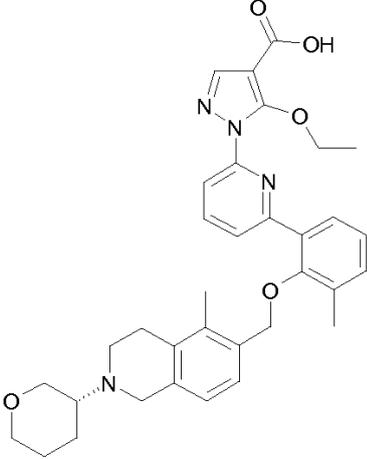
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
111		112	
113		114	
115		116	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
117		118	
119		120	
121		122	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
123		124	
125		126	
127		128	

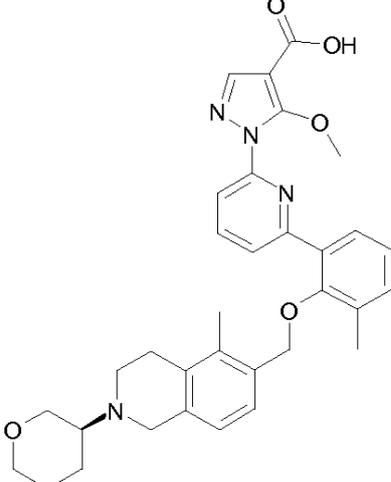
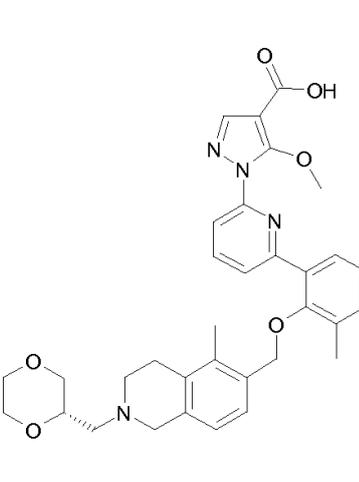
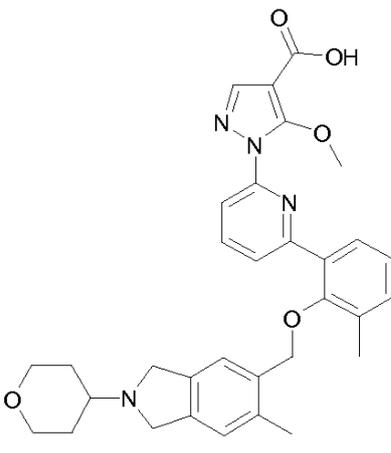
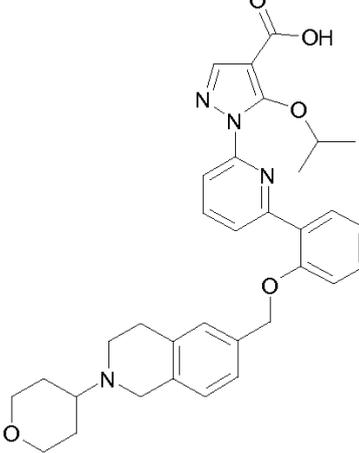
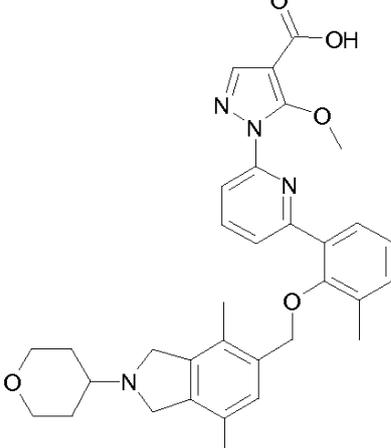
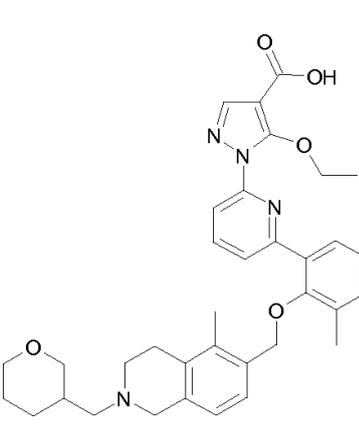
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
129		130	
131		132	
133		134	

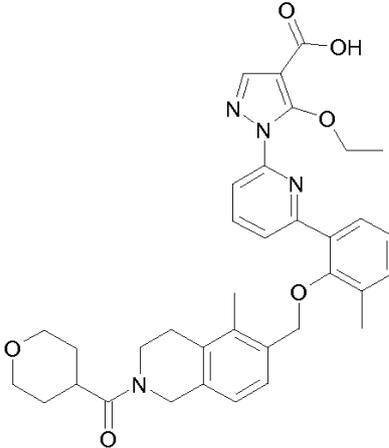
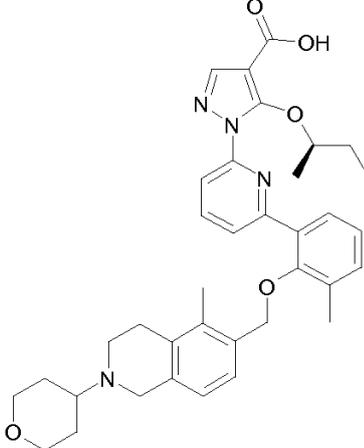
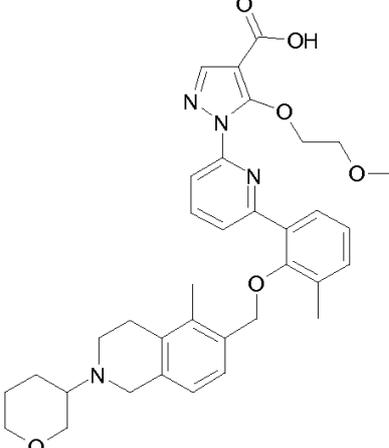
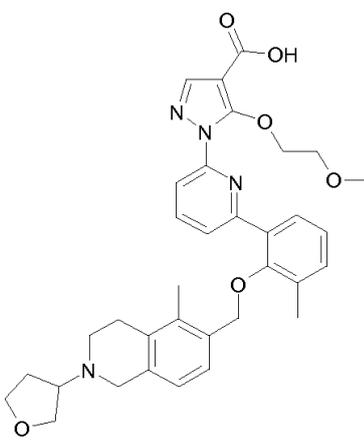
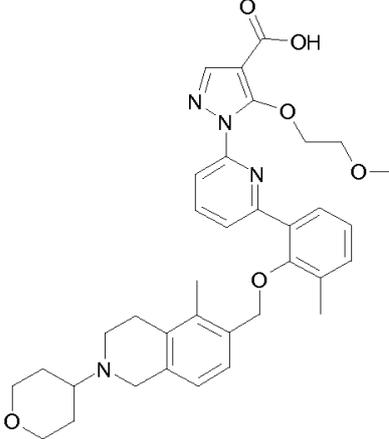
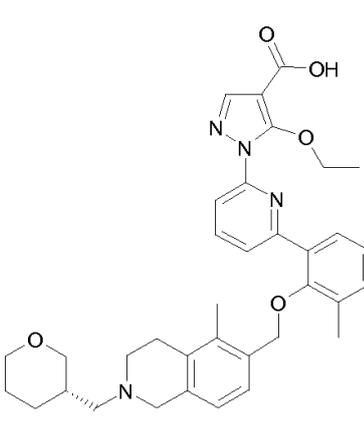
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
135		136	
137		138	
139		140	

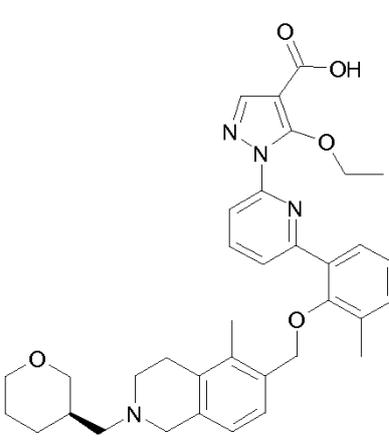
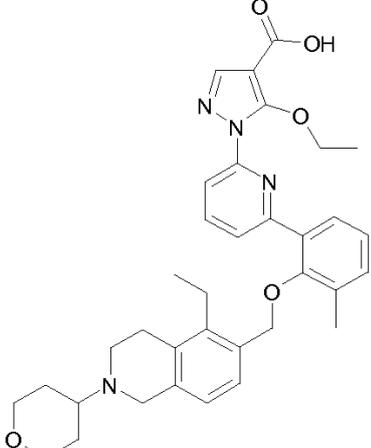
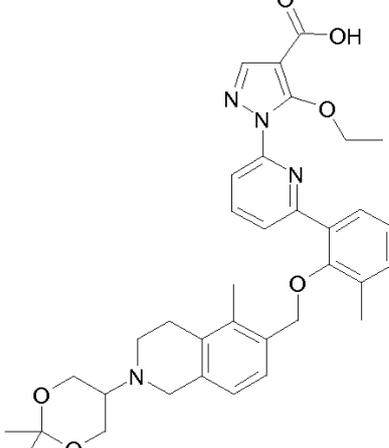
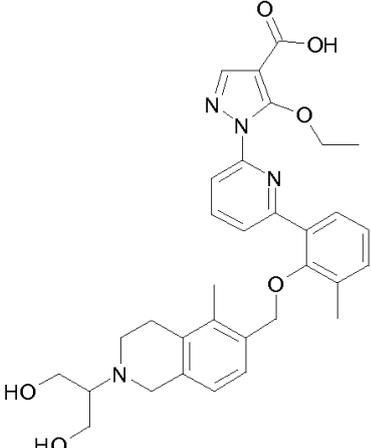
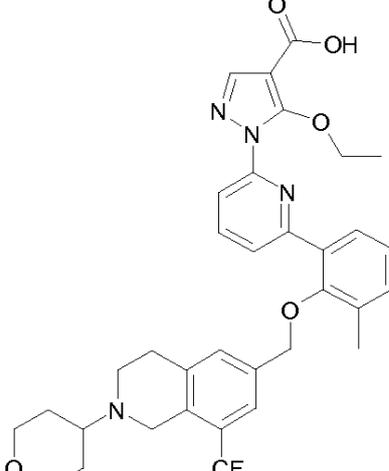
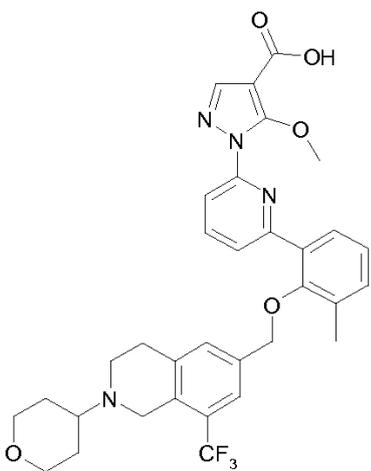
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
141		142	
143		144	
145		146	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
147		148	
149		150	
151		152	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
153		154	
155		156	
157		158	

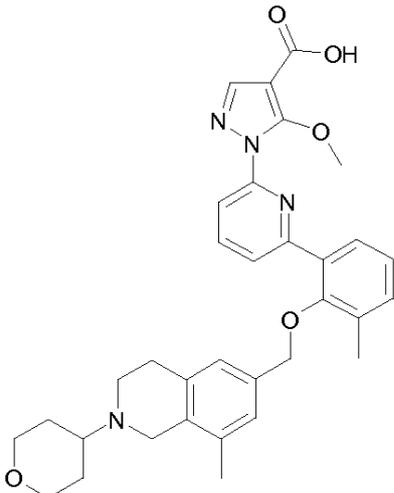
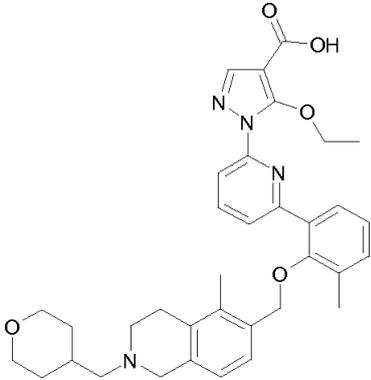
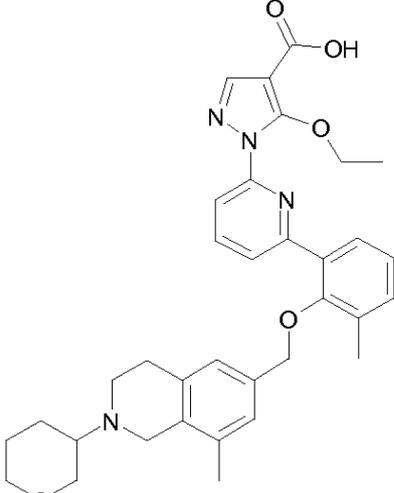
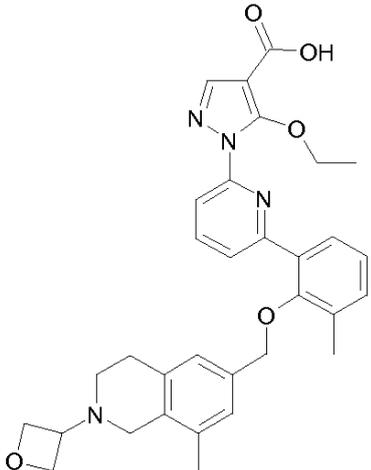
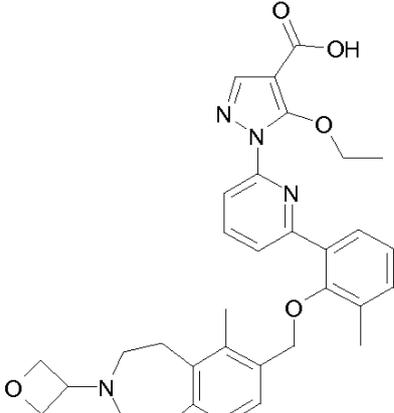
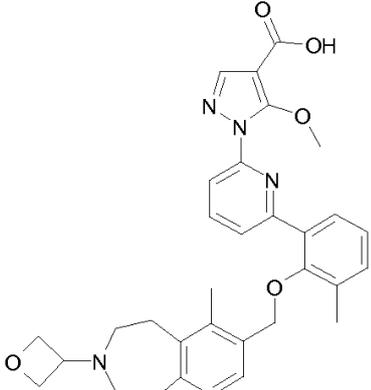
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
159		160	
161		162	
163		164	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
165		166	
167		168	
169		170	

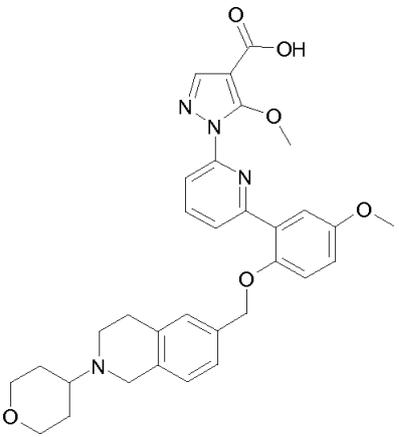
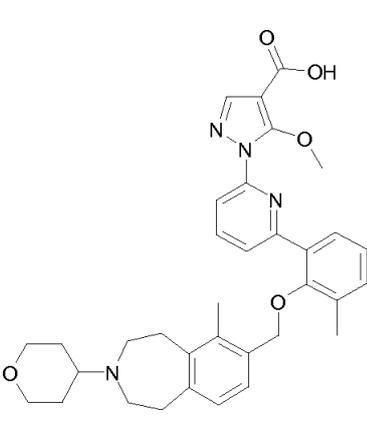
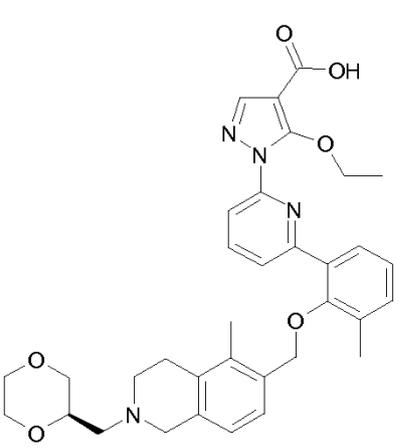
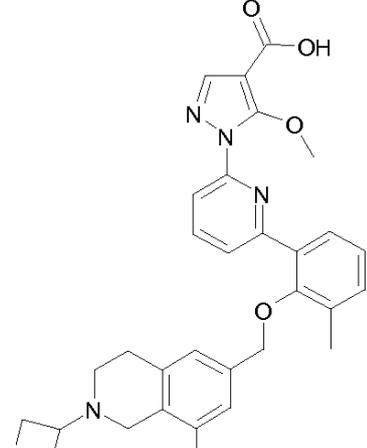
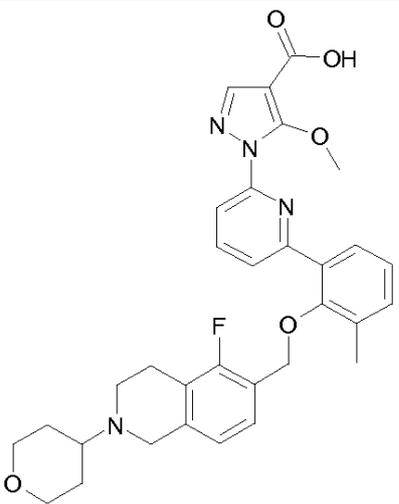
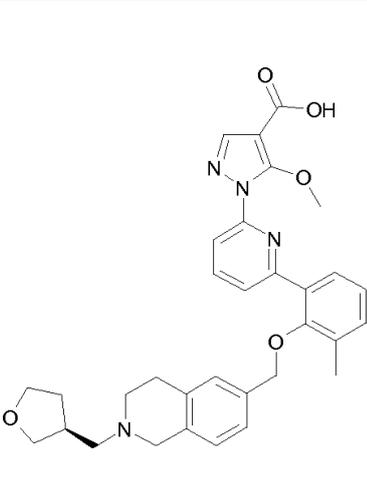
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
171		172	
173		174	
175		176	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
177		178	
179		180	
181		182	

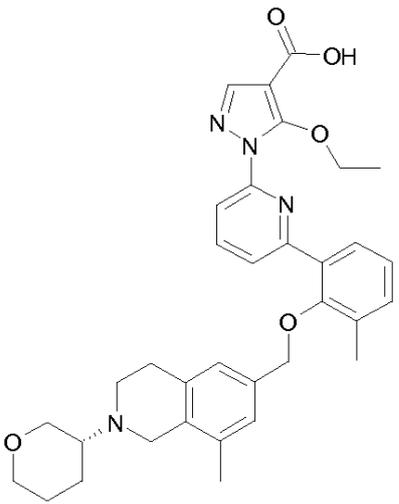
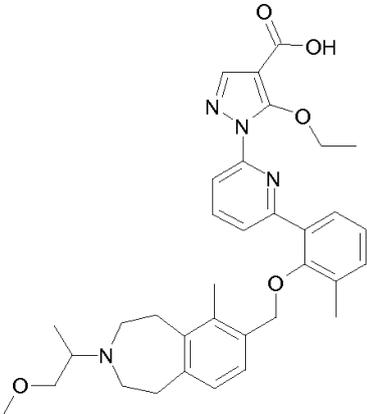
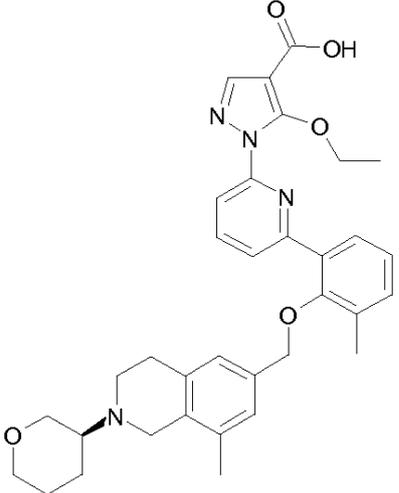
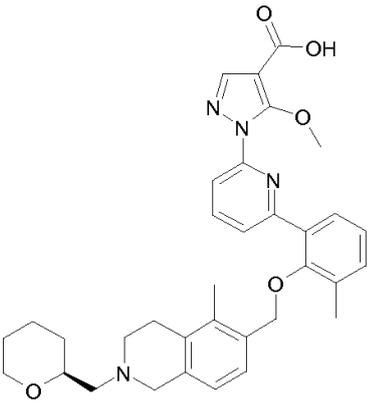
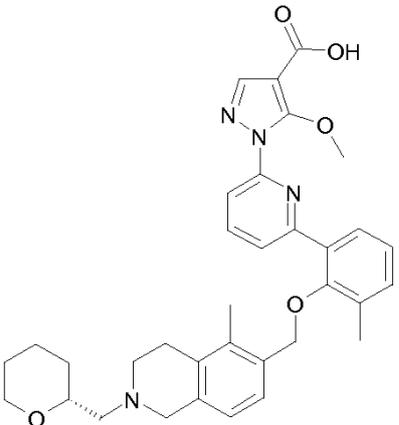
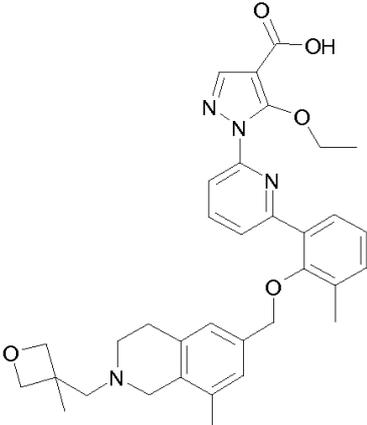
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
183		184	
185		186	
187		188	

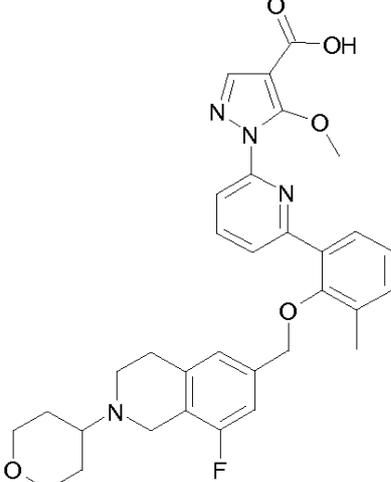
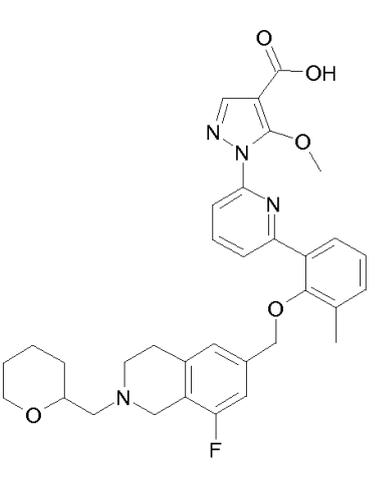
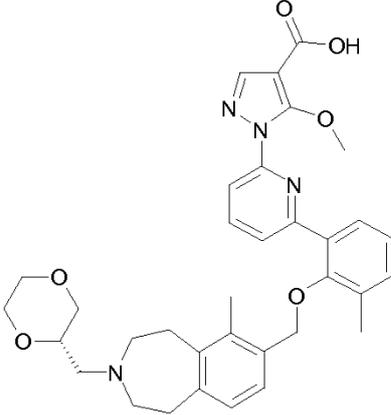
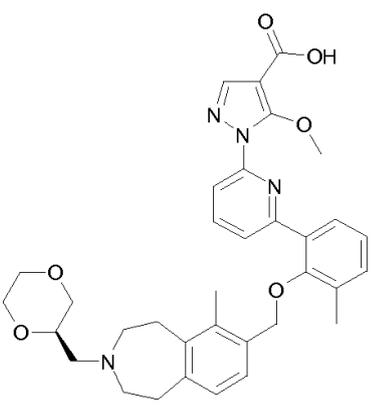
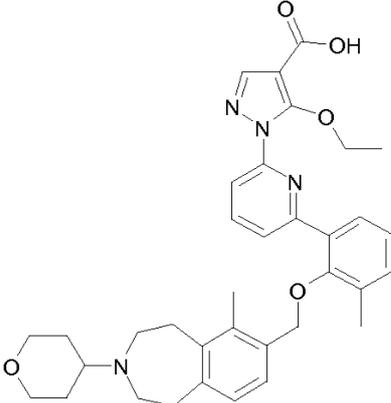
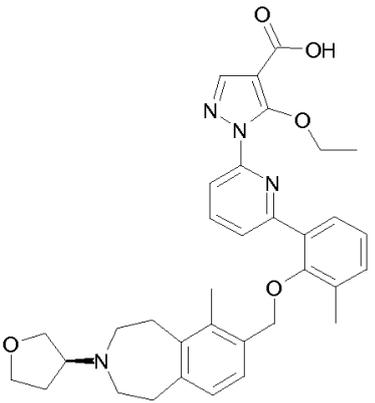
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
189		190	
191		192	
193		194	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
195		196	
197		198	
199		200	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
201		202	
203		204	
205		206	

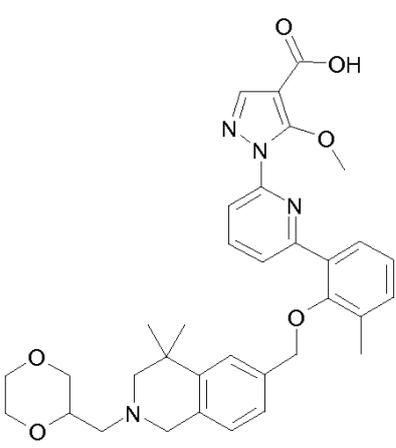
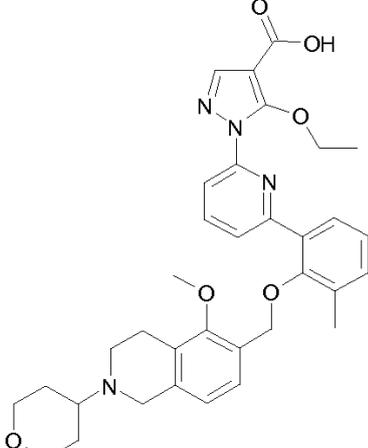
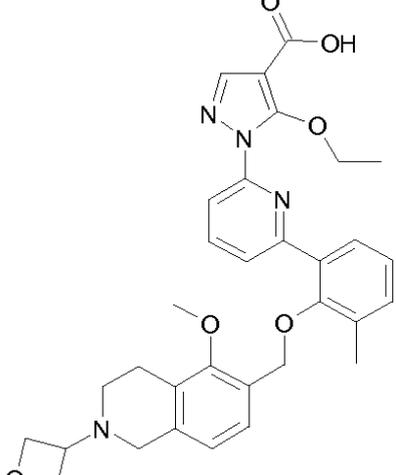
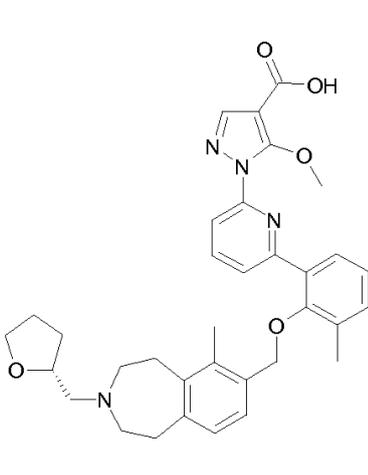
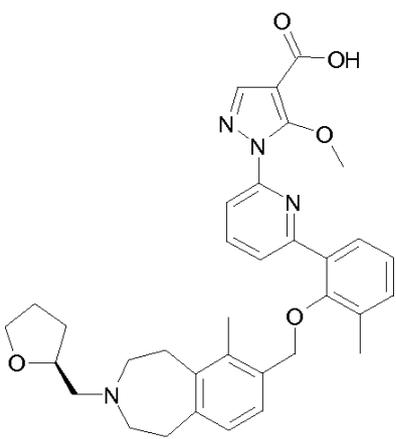
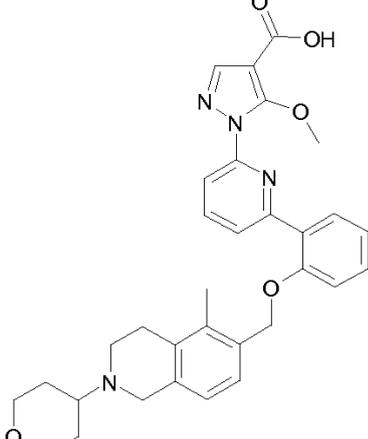
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
207		208	
209		210	
211		212	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
213		214	
215		216	
217		218	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
219		220	
221		222	
223		224	

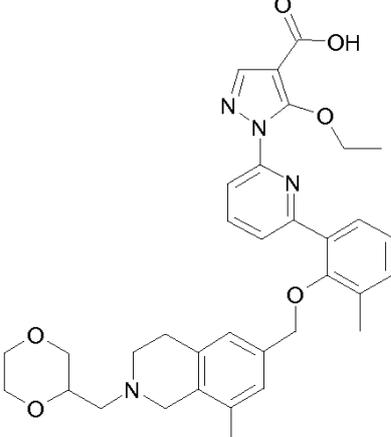
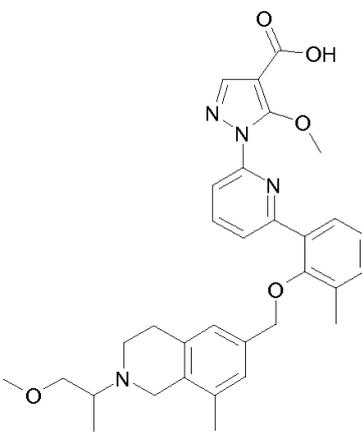
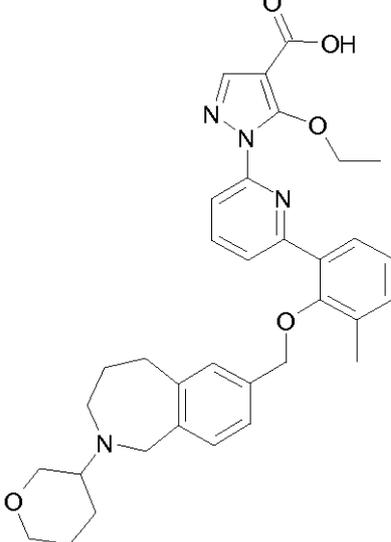
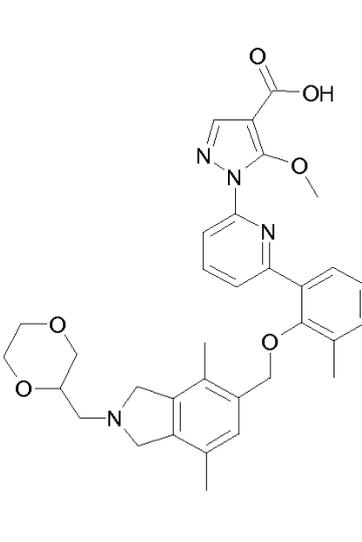
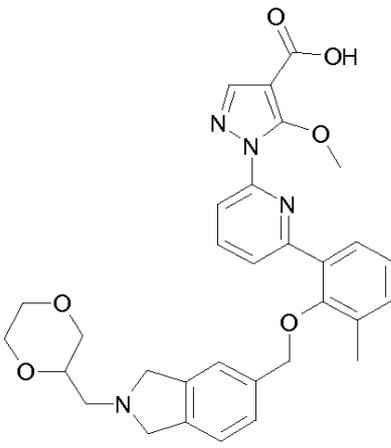
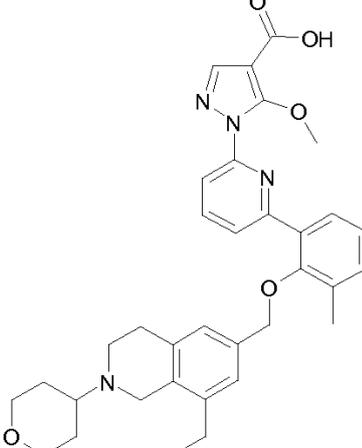
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
225		226	
227		228	
229		230	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
237	<chem>COc1nc(C(=O)O)c2n1c3ccc(N4CCN(C4)C5=CC=C(C)C5)cc3</chem>	238	<chem>COc1nc(C(=O)O)c2n1c3ccc(N4CCN(C4)C5=CC=C(C)C5)cc3</chem>
239	<chem>COc1nc(C(=O)O)c2n1c3ccc(N4CCN(C4)C5=CC=C(C)C5)cc3</chem>	240	<chem>COc1nc(C(=O)O)c2n1c3ccc(N4CCN(C4)C5=CC=C(C)C5)cc3</chem>
241	<chem>CCOc1nc(C(=O)O)c2n1c3ccc(N4CCN(C4)C5=CC=C(C)C5)cc3</chem>	242	<chem>CCOc1nc(C(=O)O)c2n1c3ccc(N4CCN(C4)C5=CC=C(C)C5)cc3</chem>

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
243		244	
245		246	
247		248	

(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
249		250	
251		252	
253		254	

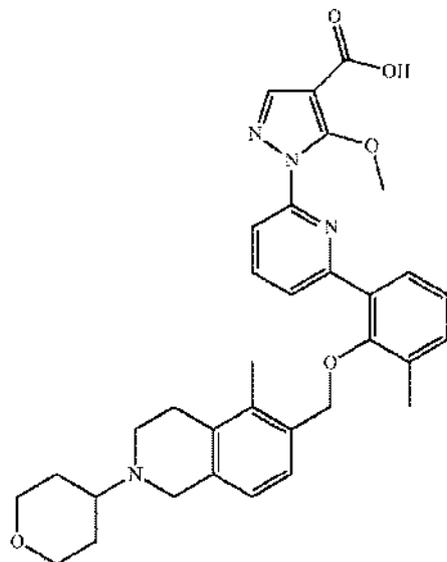
(continuación)

Comp. n.º	Estructura	Comp. n.º	Estructura
255		256	
257		258	

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

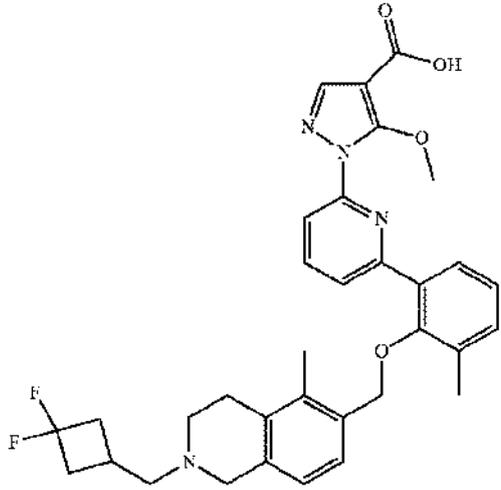
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:

5



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:

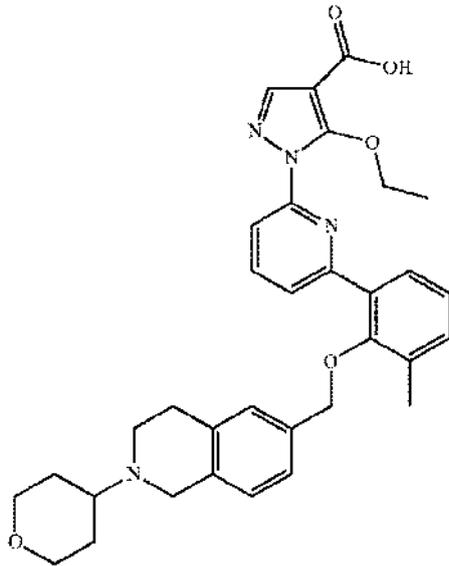


5

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

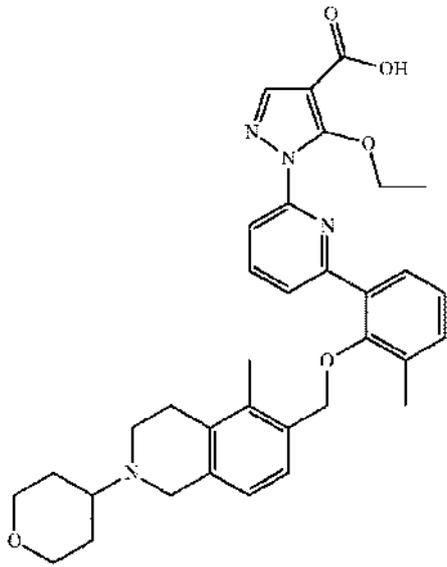
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:

10



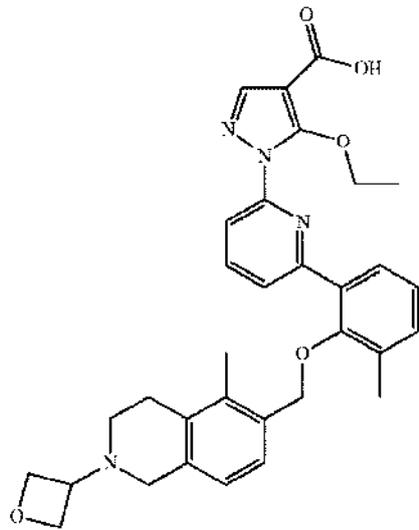
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

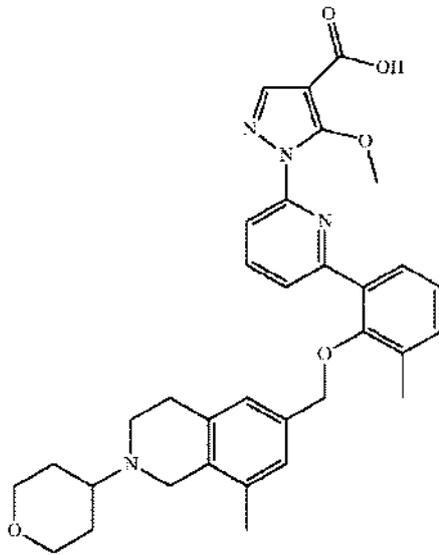
- 5 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

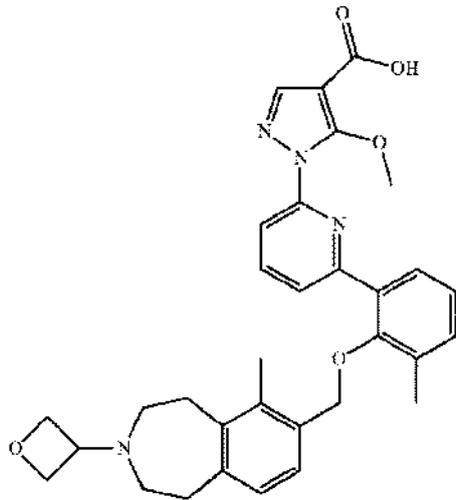
10

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



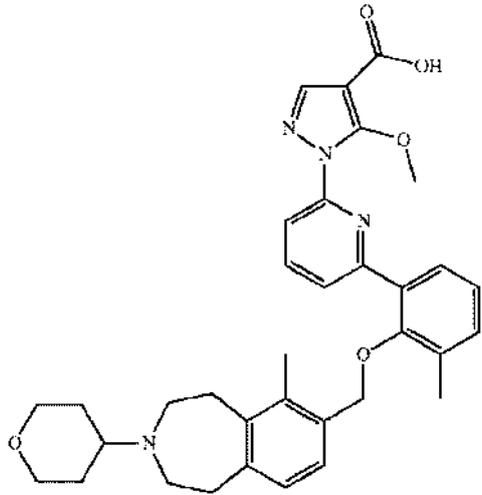
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



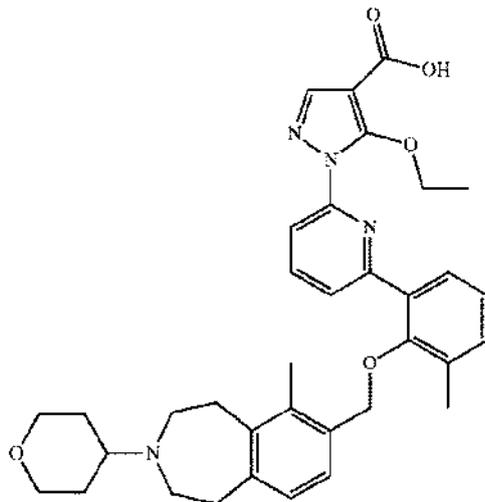
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



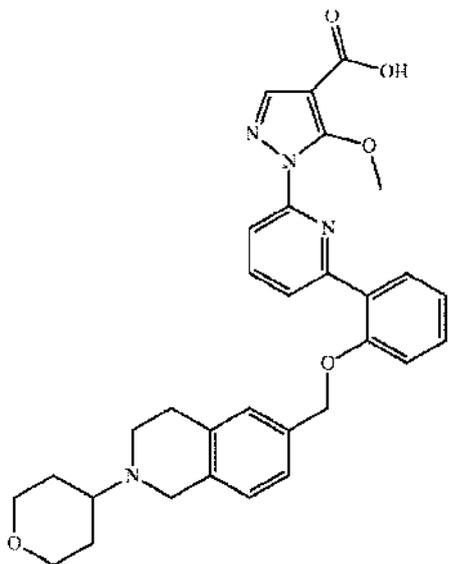
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, que es:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se puede aliviar por activación o potenciación de GCs, seleccionado entre
- 15 enfermedades cardiovasculares y relacionadas seleccionadas entre hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, reestenosis, apoplejía, insuficiencia cardíaca, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar tromboembólica, hipertensión arterial pulmonar, angina estable e inestable y trastornos tromboembólicos;
- 20 enfermedades inflamatorias seleccionadas entre psoriasis, esclerosis múltiple, artritis, asma, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos fibróticos hepáticos seleccionados entre cirrosis, fibrosis de áreas específicas del hígado, y fibrosis periportal; trastornos fibróticos renales seleccionados entre glomeruloesclerosis, glomeruloesclerosis focal, fibrosis mesangial, fibrosis intersticial debido a lesión inmunológica, efectos hemodinámicos, diabetes (tipos 1 y 2), nefropatía diabética, nefropatía por IgA, nefropatía por lupus, nefropatía membranosa, hipertensión, síndrome urémico hemolítico, glomerulonefritis múltiples, nefritis intersticial, y nefritis tubulointersticial;
- 25 trastornos fibróticos pulmonares seleccionados entre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar debida a exposición a toxinas, productos químicos, fármacos y fibrosis quística; trastornos fibróticos cardíacos seleccionados entre insuficiencia cardíaca isquémica y disminución del flujo sanguíneo transitoria y/o sostenida en uno o más vasos coronarios, así como lesión miocárdica relacionada inmunológicamente;
- 30 trastornos urológicos seleccionados entre vejiga hiperactiva, hiperplasia prostática benigna, disfunción eréctil; trastornos neurológicos seleccionados de enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y dolor neuropático; y enfermedad renal y diabetes;
- comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un paciente con necesidad del mismo.
19. El compuesto para el uso en el método de acuerdo con la reivindicación 18 en el que la enfermedad es nefropatía diabética.