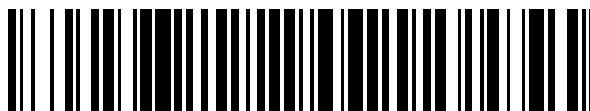


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 816**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5377 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2013 E 18154256 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3338781**

54 Título: **Moduladores del receptor de glucocorticoides de azadecalina condensada con heteroaril-cetona**

30 Prioridad:

25.05.2012 US 201261651669 P

20.08.2012 US 201261691083 P

19.10.2012 US 201261715907 P

01.02.2013 US 201361759520 P

14.03.2013 US 201361781629 P

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

14.04.2020

73 Titular/es:

**CORCEPT THERAPEUTICS INCORPORATED
(100.0%)**

**149 Commonwealth Drive
Menlo Park, CA 94025, US**

72 Inventor/es:

**HUNT, HAZEL;
JOHNSON, TONY;
RAY, NICHOLAS y
WALTERS, IAIN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 753 816 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

Moduladores del receptor de glucocorticoides de azadecalina condensada con heteroaril-cetona

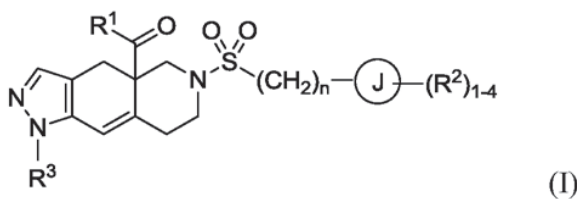
5 Antecedentes de la invención

En la mayoría de las especies, incluyendo el hombre, el glucocorticoide fisiológico es cortisol (hidrocortisona). Los glucocorticoides se secretan en respuesta a ACTH (corticotropina), que muestra tanto variaciones en el ritmo circadiano como elevaciones en respuesta a sobrecarga y alimentos. Los niveles de cortisol son sensibles en unos minutos a muchas sobrecargas físicas y fisiológicas, incluyendo traumatismos, cirugía, ejercicio, ansiedad y depresión. El cortisol es un esteroide y actúa uniéndose a un receptor intracelular de glucocorticoides (GR). En el hombre, los receptores de glucocorticoides están presentes en dos formas: un ligando de unión a GR-alfa de 777 aminoácidos; y una isoforma GR-beta que carece de los 50 restos carboxi terminales. Como estos incluyen el dominio de unión a ligando, GR-beta es incapaz de unirse al ligando, está localizado de forma constitutiva en el núcleo y es transcripcionalmente inactivo. El GR también es conocido como el receptor GR-II.

Los efectos biológicos del cortisol, incluyendo los causados por hipercortisolemia, pueden modularse a nivel de GR usando moduladores de receptor, tales como agonistas, agonistas parciales y antagonistas. Por ejemplo, el documento WO 2005/087769 desvela una clase de compuestos de azadecalina de anillo condensado y su uso como moduladores del receptor de glucocorticoides, mientras que el documento WO 2012/027702 desvela compuestos de azadecalina condensados de piridil-amina para su uso como moduladores del receptor de glucocorticoides. Varias clases diferentes de agentes pueden bloquear los efectos fisiológicos de la unión GR-agonista. Estos antagonistas incluyen composiciones que, por unión a GR, bloquean la capacidad de un agonista de unirse de forma eficaz y/o activar el GR. Uno de dichos antagonistas de GR conocidos, mifepristona, se ha encontrado que es un agente antiglucocorticoides eficaz en seres humanos (Bertagna (1984) J. Clin. Endocrinol. Metab. 59:25). La mifepristona se une al GR con alta afinidad, con una constante de disociación (K_d) de 10^{-9} M (Cadepond (1997) Annu. Rev. Med. 48:129). Lo que se necesita en la técnica son nuevas composiciones y métodos para modular los receptores GR. Sorprendentemente, la presente invención cumple estas y otras necesidades.

30 Breve resumen

La presente invención proporciona: (i) un compuesto para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia, linfoma, neuroblastoma y cáncer de huesos; o (ii) un compuesto para su uso en el tratamiento de un cáncer, en donde el compuesto se administra en combinación con un agente antineoplásico seleccionado del grupo de taxanos, taxol, docetaxel, paclitaxel, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, bleomicina y cisplatina; y el compuesto tiene la fórmula:



en la que

R^1 es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos cada uno independientemente seleccionados de R^{1a} ; cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , -CN, N-óxido, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} ;

el anillo J se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O o S;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} -alcoxi C_{1-6} , -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C_{3-8} y heterocicloalquilo C_{3-8} , en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c} ;

como alternativa, dos grupos R^2 unidos al mismo carbono se combinan para formar un grupo oxo (=O);

como alternativa, dos grupos R^2 se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, en el que el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d} ;

R^{2a} y R^{2b} de se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

cada R^{2c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NR^{2a}R^{2b};

cada R^{2d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o dos grupos R^{2d} unidos al mismo átomo del anillo se combinan para formar (=O);

5 cada R³ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a};

cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo C₁₋₆; el subíndice n es un número entero de 0 a 3;

10 o las sales de los mismos.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de fórmula I.

15 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de modular un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método poner en contacto un receptor de glucocorticoides con un compuesto de fórmula I, de esta manera modulando el receptor de glucocorticoides.

20 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno a través de modular un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, de esta manera tratando el trastorno.

25 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno a través de antagonizar un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, de esta manera tratando el trastorno.

Breve descripción de los dibujos

30 Las Figuras 1 y 2 muestran diversos esquemas sintéticos para preparar los compuestos para su uso en la presente invención.

Descripción detallada de la invención

I. General

35 La presente divulgación proporciona compuestos que pueden modular un receptor de glucocorticoides (GR) y proporcionar de ese modo efectos terapéuticos beneficiosos. Los compuestos incluyen azadecalinas condensadas con heteroaril cetona. La presente divulgación también proporciona métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos modulando un receptor GR con los compuestos de la presente divulgación.

40

II. Definiciones

45 Las abreviaturas utilizadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro del campo químico y biológico.

45

Donde se especifican grupos sustituyentes mediante sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, estas abarcan por igual los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH₂O- es equivalente a -OCH₂-.

50 "Alquilo" se refiere a un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado. Alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, etc. Alquilo también puede referirse a grupos alquilo que tienen hasta 20 átomos de carbono, tales como, pero sin limitación, heptilo, octilo, nonilo, decilo, etc.

55

"Alquilenilo" se refiere a un radical alifático saturado, lineal o ramificado, que tiene el número de átomos de carbono indicado y que une al menos dos de otros grupos, es decir, un radical de hidrocarburo divalente. Los dos restos unidos al alquilenilo pueden unirse al mismo átomo o a átomos diferentes del grupo alquilenilo. Por ejemplo, un alquilenilo de cadena lineal puede ser el radical bivalente de -(CH₂)_n-, donde n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Los grupos alquilenilo representativos incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, pentileno y hexileno.

60

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno que conecta el grupo alquilo al punto de unión: alquil-O-. Como para el grupo alquilo, los grupos alcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆. Los grupos alcoxi incluyen, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, 2-butoxi,

65

iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi, etc.

"Alquil-Alcoxi" se refiere a un radical que tiene un componente de alquilo y un componente de alcoxi, donde el componente de alquilo une el componente de alcoxi al punto de unión. El componente de alquilo es como se ha definido anteriormente, excepto porque el componente de alquilo es al menos divalente, un alquileo, para unir el componente de alcoxi y al punto de unión. El componente de alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₀₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. En algunos casos, el componente de alquilo puede estar ausente. El componente de alcoxi es como se ha definido anteriormente.

"Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a alquilo, como se ha definido anteriormente, donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Como para el grupo alquilo, los grupos haloalquilo pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆. Por ejemplo, haloalquilo incluye trifluorometilo, fluorometilo, etc. En algunos casos, el término "perfluoro" puede usarse para definir un compuesto o radical donde todos los hidrógenos están reemplazados por flúor. Por ejemplo, perfluorometano incluye 1,1,1-trifluorometilo.

"Haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde algunos o todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de halógeno. Como para el grupo alquilo, los grupos haloalcoxi pueden tener cualquier número adecuado de átomos de carbono, tal como C₁₋₆. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con 1, 2, 3 o más halógenos. Cuando todos los hidrógenos están reemplazados por un halógeno, por ejemplo por flúor, los compuestos están per-sustituidos, por ejemplo, perfluorados. Haloalcoxi incluye, aunque sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, perfluoroetoxi, etc.

"Cicloalquilo" se refiere a un conjunto de anillo saturado o parcialmente insaturado, monocíclico, bicíclico condensados o policíclico puenteado que contiene de 3 a 12 átomos en el anillo o el número de átomos indicado. Cicloalquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₃₋₈, C₄₋₈, C₅₋₈, C₆₋₈, C₃₋₉, C₃₋₁₀, C₃₋₁₁, y C₃₋₁₂. Los anillos cicloalquilo monocíclicos saturados incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos y policíclicos saturados incluyen, por ejemplo, norbornano, [2,2,2]bicyclooctano, decahidronaftaleno y adamantano. Los grupos cicloalquilo también pueden estar parcialmente insaturados, que tienen uno o más dobles o triples enlaces en el anillo. Los grupos cicloalquilo representativos que están parcialmente insaturados incluyen, pero sin limitación, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohexadieno (isómeros 1,3 y 1,4), ciclohepteno, cicloheptadieno, cicloocteno, ciclooctadieno (isómeros 1,3, 1,4 y 1,5), norborneno y norbornadieno. Cuando el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₈ monocíclico saturado, los grupos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Cuando el cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico saturado, los grupos ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Alquil-cicloalquilo" se refiere a un radical que tiene un componente de alquilo y un componente de cicloalquilo, donde el componente de alquilo une el componente de cicloalquilo al punto de unión. El componente de alquilo es como se ha definido anteriormente, excepto porque el componente de alquilo es al menos divalente, un alquileo, para unir el componente de cicloalquilo y al punto de unión. En algunos casos, el componente de alquilo puede estar ausente. El componente de alquilo puede incluir cualquier número de carbonos, tal como C₁₋₆, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ y C₅₋₆. El componente de cicloalquilo es como se define dentro. Los grupos alquil-cicloalquilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, metil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, metilciclopentilo y metilciclohexilo.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo saturado que tiene de 3 a 12 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos de N, O y S. También pueden ser útiles heteroátomos adicionales, incluyendo, pero sin limitación, B, Al, Si y P. Los heteroátomos también pueden estar oxidados, tal como, pero sin limitación, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heterocicloalquilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tal como, de 3 a 6, de 4 a 6, de 5 a 6, de 3 a 8, de 4 a 8, de 5 a 8, de 6 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11 o de 3 a 12 miembros de anillo. Cualquier número adecuado de heteroátomos puede incluirse en los grupos heterocicloalquilo, tal como 1, 2, 3 o 4, o de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 2 a 3, de 2 a 4, o de 3 a 4. El grupo heterocicloalquilo puede incluir grupos, tales como aziridina, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, quinuclidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (isómeros 1,2, 1,3 y 1,4), oxirano, oxetano, tetrahidrofurano, oxano (tetrahidropirano), oxepano, tiirano, tietano, tiolano (tetrahidrotiofeno), tiano (tetrahidrotiopirano), oxazolidina, isoxalidina, tiazolidina, isotiazolidina, dioxolano, ditiolano, morfolina, tiomorfolina, dioxano o ditiano. Los grupos heterocicloalquilo también pueden condensarse a sistemas de anillo aromáticos o no aromáticos para formar miembros, que incluyen, pero sin limitación, indolina.

Cuando el heterocicloalquilo incluye de 3 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, los miembros representativos incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, oxano, tetrahidrotiofeno, tiano, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolina, tiomorfolina, dioxano y ditiano. El heterocicloalquilo también puede formar un anillo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos, incluyendo los miembros representativos, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirazolidina, imidazolidina, piperazina, oxazolidina, isoxazolidina, tiazolidina, isotiazolidina y morfolina.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que tiene cualquier número adecuado de átomos en el anillo y cualquier número adecuado de anillos. Los grupos arilo pueden incluir cualquier número adecuado de átomos en el anillo, tal como, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o 16 átomos en el anillo, así como de 6 a 10, de 6 a 12 o de 6 a 14 miembros de anillo. Los grupos arilo pueden ser monocíclicos, estar condensados para formar grupos bicíclicos o tricíclicos o unidos mediante un enlace para formar un grupo biarilo. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo, naftilo y bifenilo. Otros grupos arilo incluyen bencilo, que tiene un grupo de unión de metileno. Algunos grupos arilo tienen de 6 a 12 miembros de anillo, tales como fenilo, naftilo o bifenilo. Otros grupos arilo tienen de 6 a 10 miembros de anillo, tales como fenilo o naftilo. Algunos otros grupos arilo tienen 6 miembros de anillo, tales como fenilo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

"Arileno" se refiere a un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, que une al menos dos de otros grupos. Los dos restos unidos al arilo están unidos a átomos diferentes del arilo. Los grupos arileno pueden estar sustituidos o sin sustituir.

"Heteroarilo" se refiere a un conjunto de anillo monocíclico o condensado bicíclico o tricíclico que contiene de 5 a 16 átomos en el anillo, donde de 1 a 5 de los átomos en el anillo son un heteroátomo, tal como N, O o S. Los heteroátomos adicionales también pueden ser útiles, incluyendo, pero sin limitación, B, Al, Si y P. Los heteroátomos también pueden estar oxidados, tal como, pero sin limitación, -S(O)- y -S(O)₂-. Los grupos heteroarilo pueden incluir cualquier número de átomos en el anillo, tales como, de 3 a 6, de 4 a 6, de 5 a 6, de 3 a 8, de 4 a 8, de 5 a 8, de 6 a 8, de 3 a 9, de 3 a 10, de 3 a 11 o de 3 a 12 miembros de anillo. Cualquier número adecuado de heteroátomos puede estar incluido en los grupos heteroarilo, tales como 1, 2, 3, 4 o 5, o de 1 a 2, de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 3, de 2 a 4, de 2 a 5, de 3 a 4 o de 3 a 5. Los grupos heteroarilo pueden tener de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos o de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos o de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos. El grupo heteroarilo puede incluir grupos, tales como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Los grupos heteroarilo también pueden estar condensados a sistemas de anillo aromático, tal como un anillo fenilo, para formar miembros que incluyen, pero sin limitación, benzopirroles, benzopirroles, tales como indol e isoindol, benzopiridinas, tales como quinolina y isoquinolina, benzopirazina (quinoxalina), benzopirimidina (quinazolina), benzopiridazinas, tales como ftalazina y cinnolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen anillos heteroarilo unidos mediante un enlace, tales como biperidina. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Los grupos heteroarilo pueden estar unidos mediante cualquier posición en el anillo. Por ejemplo, pirrol incluye 1-, 2- y 3- pirrol, piridina incluye 2-, 3- y 4-piridina, imidazol incluye 1-, 2-, 4- y 5-imidazol, pirazol incluye 1-, 3-, 4- y 5-pirazol, triazol incluye 1-, 4- y 5-triazol, tetrazol incluye 1- y 5-tetrazol, pirimidina incluye 2-, 4-, 5- y 6- pirimidina, piridazina incluye 3- y 4-piridazina, 1,2,3-triazina incluye 4- y 5-triazina, 1,2,4-triazina incluye 3-, 5- y 6-triazina, 1,3,5-triazina incluye 2-triazina, tiofeno incluye 2- y 3-tiofeno, furano incluye 2- y 3-furano, tiazol incluye 2-, 4- y 5-tiazol, isotiazol incluye 3-, 4- y 5-isotiazol, oxazol incluye 2-, 4- y 5-oxazol, isoxazol incluye 3-, 4- y 5-isoxazol, indol incluye 1-, 2- y 3-indol, isoindol incluye 1- y 2-isoindol, quinolina incluye 2-, 3- y 4-quinolina, isoquinolina incluye 1-, 3- y 4-isoquinolina, quinazolina incluye 2- y 4-quinazolina, cinnolina incluye 3- y 4-cinnolina, benzotiofeno incluye 2- y 3-benzotiofeno y benzofurano incluye 2- y 3-benzofurano.

Algunos grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 10 miembros de anillo y de 1 a 3 átomos en el anillo, incluyendo N, O o S, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinnolina, benzotiofeno y benzofurano. Otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 5 a 8 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen de 9 a 12 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos, tales como indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina, cinnolina, benzotiofeno, benzofurano y biperidina. Otros grupos heteroarilo más incluyen aquellos que tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos en el anillo, incluyendo N, O o S, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.

Algunos grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y únicamente heteroátomos de nitrógeno, tal como pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), indol, isoindol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinnolina. Otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y únicamente heteroátomos de oxígeno, tales como furano y benzofurano. Algunos otros grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y únicamente heteroátomos de azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno. Otros grupos heteroarilo más incluyen de 5 a 10 miembros de anillo y al menos dos heteroátomos, tales como imidazol, pirazol, triazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, quinoxalina, quinazolina, ftalazina y cinnolina.

"Heteroarileno" se refiere a un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que une al menos dos de otros grupos. Los dos restos unidos al heteroarilo están unidos a átomos diferentes del heteroarilo. Los grupos heteroarileno

pueden estar sustituidos o sin sustituir.

"Sal" se refiere a sales de ácidos o bases de los compuestos usados en los métodos de la presente invención. Son ejemplos ilustrativos de sales farmacéuticamente aceptables, sales de ácido mineral (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), sales de ácido orgánico (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares). Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Otra información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

"Hidrato" se refiere a un compuesto que está complejado a al menos una molécula de agua. Los compuestos usados en la presente invención pueden estar complejados con de 1 a 10 moléculas de agua.

"Isómeros" se refiere a compuestos con la misma fórmula química pero que son estructuralmente distinguibles.

"Tautómero" se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma a otra.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a la absorción por un sujeto y pueden incluirse en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, solución de Ringer lactada, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, disgregantes, lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, aromas y colores, y similares. Un experto en la materia reconocerá que son útiles otros excipientes farmacéuticos en la presente invención.

"Modulación de un receptor de glucocorticoides" se refiere a métodos para ajustar la respuesta de un receptor de glucocorticoides hacia glucocorticoides, antagonistas de glucocorticoides, agonistas y agonistas parciales. Los métodos incluyen poner en contacto un receptor de glucocorticoides con una cantidad eficaz de un antagonista, un agonista o un agonista parcial y detectar un cambio en la actividad GR.

"Receptor de glucocorticoides" ("GR") se refiere a una familia de receptores intracelulares que se unen específicamente a cortisol y/o análogos de cortisol (por ejemplo, dexametasona). El receptor de glucocorticoides también se menciona como el receptor de cortisol. La expresión incluye isoformas de GR, GR recombinante y GR mutado.

"Antagonista del receptor de glucocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe parcial o completamente (antagoniza) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR), tal como cortisol o análogos de cortisol, sintéticos o naturales, a un GR. Un "antagonista específico del receptor de glucocorticoides" se refiere a cualquier composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR a un agonista. Por "específico", se entiende que el fármaco se une preferentemente al GR en lugar de a otros receptores nucleares, tales como el receptor de mineralocorticoides (MR) o el receptor de progesterona (PR).

"Modulador de GR" se refiere a compuestos que agonizan y/o antagonizan el receptor de glucocorticoides y se definen como compuestos de fórmula I a continuación.

"Glucocorticosteroide antiinflamatorio" se refiere a una clase de hormonas esteroideas que se unen al receptor de glucocorticoides y reducen la inflamación. Los ejemplos de glucocorticosteroides antiinflamatorios incluyen, aunque sin limitación, cortisol (el glucocorticoide fisiológico), así como alclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clocortolona, deprodon, desonida, dexametasona, difluprednato, flunisolida, flucicnolona, fluticasona, halcinonida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, loteprednol, metilprednisolona, mometasona, naflocort, oxazacort, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisona, triamcinolona, trimexolona y ulobetasol. Los glucocorticosteroides son parte de una clase de compuestos llamados corticosteroides que también incluye mineralocorticosteroides. Los glucocorticosteroides antiinflamatorios de la presente divulgación se unen al receptor de glucocorticoides y no al receptor de mineralocorticoides, también conocidos como el receptor de glucocorticoides I (GRI).

"Transactivación inducida por GR" se refiere a la expresión génica inducida por la unión de un agonista de GR a un receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, la transactivación inducida por GR puede producirse cuando un glucocorticosteroide antiinflamatorio, tal como dexametasona, se une a un receptor de glucocorticoides. En la presente divulgación, la inhibición de la transactivación inducida por GR se produce con al menos un 25 % de inhibición de la actividad de transactivación inducida por GR.

"Transrepresión inducida por GR" se refiere a la inhibición de la expresión génica inducida por la unión de un agonista de GR a un receptor de glucocorticoides. Los moduladores de GR de la presente divulgación pueden tener efecto mínimo sobre la transrepresión inducida por GR. En la presente divulgación, la ausencia sustancial de inhibición de la

transrepresión inducida por GR es cuando la actividad de transrepresión inducida por GR en presencia del modulador de GR es al menos un 50 % de la actividad observada en ausencia del modulador de GR.

5 "Poner en contacto" se refiere al proceso de poner en contacto al menos dos especies distintas de modo que pueden reaccionar entre sí o interactuar de modo que una tenga un efecto sobre la otra.

10 "Tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sea más tolerable para el paciente; ralentizar la tasa de degeneración o declive; hacer que el punto final de degradación sea menos debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de una exploración física, exámenes neuropsiquiátricos y/o evaluación psiquiátrica.

15 "Paciente" o "sujeto que lo necesita" se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a una afección que puede tratarse por la administración de una composición farmacéutica proporcionada en este documento. Los ejemplos no limitantes incluyen seres humanos, otros mamíferos y otros animales no mamíferos.

20 "Trastorno" o "afección" se refiere a un estado de bienestar o a un estado de salud de un paciente o sujeto que puede tratarse con los moduladores del receptor de glucocorticoides de la presente divulgación. Los ejemplos de trastornos o afecciones incluyen, aunque sin limitación, obesidad, hipertensión, depresión, ansiedad y síndrome de Cushing.

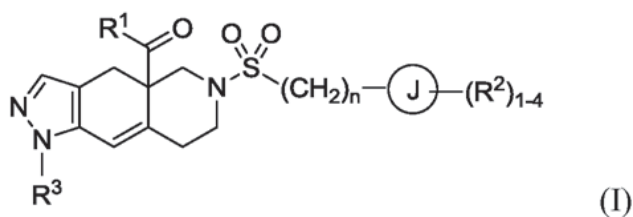
25 "Antagonizar" se refiere al bloqueo de la unión de un agonista a una molécula receptora o a la inhibición de la señal producida por un receptor-agonista. Un antagonista de receptor bloquea o atenúa las respuestas mediadas por el agonista.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente funcional conjugado o de una composición farmacéutica útil para tratar o mejorar una enfermedad o afección identificada, o para mostrar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse por cualquier método de ensayo conocido en la técnica.

30 Las descripciones de los compuestos usados en la presente invención están limitadas por los principios de enlace químico conocidos para los expertos en la materia. Por consiguiente, donde un grupo puede estar sustituido con uno o más de un número de sustituyentes, tales sustituciones se seleccionan de manera que cumplan con los principios de enlace químico y para dar compuestos que no son inherentemente inestables y/o serían conocidos para alguien con una habilidad habitual en la técnica puesto que es probable que sean inestables en condiciones ambientales, tales como condiciones acuosas, neutras o fisiológicas.

III. Compuestos

40 La presente invención proporciona el uso de muchos compuestos de azadecalina condensados. En particular, la presente invención proporciona el uso de compuestos que tienen la estructura de fórmula I:



45 en la que R¹ de la fórmula I es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. Cada R^{1a} de la fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, N-óxido, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈. El anillo J de la fórmula I puede ser un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S. Cada R² de la fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c}. Como alternativa, dos grupos R² unidos al mismo carbono pueden combinarse para formar un grupo oxo (=O). Como alternativa, dos grupos R² pueden combinarse para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos en el que cada uno puede ser independientemente N, O o S, en el que el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d}. R^{2a} y R^{2b} de la fórmula I puede ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Cada R^{2c} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN o -NR^{2a}R^{2b}. Cada R^{2d} puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o dos grupos R^{2d} unidos al mismo átomo

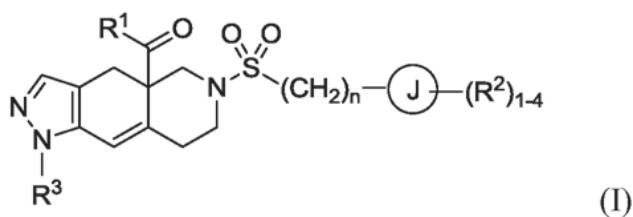
del anillo pueden combinarse para formar (=O). R³ de fórmula I puede ser fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a}. Cada R^{3a} de la fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo C₁₋₆. El subíndice n de la fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. Los compuestos de fórmula I también pueden ser las sales de los mismos.

5 En algunas realizaciones, en las que R¹ de la fórmula I puede ser un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. Cada R^{1a} de la fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈. El anillo J de la fórmula I puede ser un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S. Cada R² de la fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c}. R^{2a} y R^{2b} de la fórmula I puede ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Cada R^{2c} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN o -NR^{2a}R^{2b}. R³ de fórmula I puede ser fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a}. Cada R^{3a} de la fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo C₁₋₆. El subíndice n de la fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. Los compuestos de fórmula I también pueden ser las sales de los mismos.

20 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos que cada uno puede ser independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. Cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. El anillo J puede ser tetrahidrofurano, fenilo o piridilo. Cada R² puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈. R^{2a} y R^{2b} puede ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. R³ puede ser fenilo o piridilo. R^{3a} puede ser F. El subíndice n puede ser 0 o 1. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

30 En algunas realizaciones, R¹ puede ser un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. Cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. El anillo J puede ser fenilo o piridilo. Cada R² puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -CN o heterocicloalquilo C₅₋₆. R³ puede ser fenilo o piridilo. R^{3a} puede ser F. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆.

40 Los compuestos usados en la presente invención incluyen al menos un centro estereogénico en el carbono de cabeza de puente. Por consiguiente, los compuestos pueden incluir una mezcla de isómeros, incluyendo enantiómeros en una mezcla racémica o en mezclas enantioméricamente puras que son sustancialmente el isómero R o S. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I pueden tener la siguiente estructura:



45 Cualquier heteroarilo adecuado puede usarse para R¹ en los compuestos usados en la presente invención, como se ha definido en las definiciones anteriores. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede tener de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina o piridazina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 2-pirrol, 3-pirrol, 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 3-isoxazol, 4-isooxazol, 5-isooxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina, 2-pirimidina, 4-pirimidina, 5-pirimidina, 6-pirimidina, 3-piridazina, 4-piridazina, 5-piridazina o 6-piridazina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser pirazol, imidazol, triazol, furano, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, piridina, pirazina o pirimidina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser imidazol, furano, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol o piridina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-

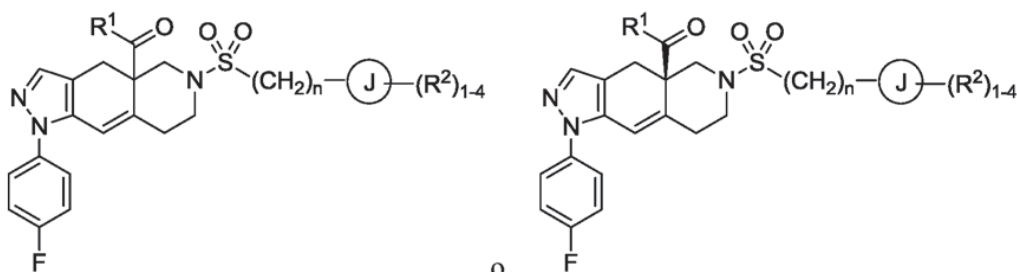
- triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina, 2-pirimidina, 4-pirimidina, 5-pirimidina o 6-pirimidina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 3-pirazol, 4-pirazol, 2-imidazol, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina o 2-pirimidina. En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina o 4-piridina.
- En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1-4 grupos que pueden ser cada uno independientemente R^{1a}. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, N-óxido, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o heterocicloalquilo C₃₋₈. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. El alquilo de R^{1a} puede ser cualquier grupo alquilo adecuado, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, entre otros. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi o pirrolidinilo. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o metoxi. En algunas realizaciones, cada R^{1a} puede ser independientemente hidrógeno o metilo.
- El anillo J de fórmula I can puede ser cualquier anillo adecuado. En algunas realizaciones, el anillo J de la fórmula I puede ser un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo pueden tener de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos que pueden ser cada uno independientemente N, O o S. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen aquellos definidos en las definiciones anteriores. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo puede ser tetrahidrofurano. Los grupos arilo adecuados para el anillo J incluyen aquellos definidos en las definiciones anteriores. Los grupos arilo representativos incluyen fenilo y naftilo. En algunas realizaciones, el grupo arilo del anillo J puede ser fenilo. Los grupos heteroarilo adecuados para el anillo J incluyen aquellos definidos en las definiciones anteriores. Los grupos heteroarilo representativos incluyen pirrol, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, pirazina, pirimidina, piridazina, triazina (isómeros 1,2,3, 1,2,4 y 1,3,5), tiofeno, furano, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. En algunas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridilo o tiofeno. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, isoxazol, ciclohexilo, tetrahidrofurano y tetrahydro-2H-pirano. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo, piridina o pirazol. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser tetrahidrofurano, fenilo, piridilo o tiofeno. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser fenilo. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser piridilo. En algunas realizaciones, el anillo J puede ser pirazol.
- En algunas realizaciones, el heteroarilo de R¹ puede ser 3-pirazol, 4-pirazol, 2-imidazol, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina o 2-pirimidina, y el Anillo J puede ser 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, imidazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, isoxazol-4-ilo, ciclohexilo, tetrahidrofurano o tetrahydro-2H-pirano.
- El anillo J de fórmula I puede estar sustituido con cualquier número adecuado de grupos R². Cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c}. En algunas realizaciones, cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)OR^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que el grupo heterocicloalquilo tiene 5-6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que el grupo heterocicloalquilo tiene 5-6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos.
- Cada R² de fórmula I puede ser independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, -NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C₃₋₈ o heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c}. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, -CN o heterocicloalquilo que tiene 5-6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos en el que al menos un heteroátomo es N. Los grupos heterocicloalquilo que tienen 5-6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos con al menos un nitrógeno incluyen, pero sin limitación, pirrolidina, piperidina, pirazolidina, imidazolidina, piperazina (isómeros 1,2, 1,3 y 1,4), oxazolidina, isoxalidina, tiazolidina, isotiazolidina, morfolina o tiomorfolina. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, F, Cl, -CF₃, CH₂OMe, OMe, OCHF₂, -CN, -NMe₂, -C(O)OH, -C(O)NMe₂, -S(O)₂Me, pirrolidina, piperidina o morfolina. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, metilo, etilo, F, Cl, -CF₃, OMe, OCHF₂, -CN, -NMe₂, -S(O)₂Me, pirrolidina, piperidina o morfolina. En algunas realizaciones, cada R² puede ser independientemente hidrógeno, F, -CF₃, -CN, pirrolidina, piperidina o morfolina. En algunas realizaciones,

R² puede ser -CF₃. El anillo J puede estar sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos R². En algunas realizaciones, el anillo J está sustituido con 1 grupo R².

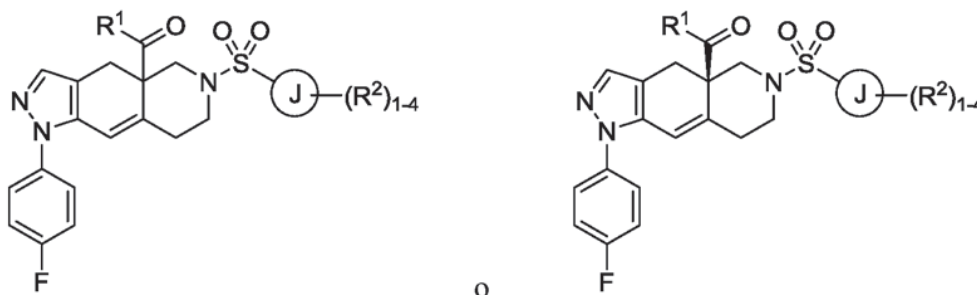
Varios grupos R² puede estar sustituido adicionalmente con uno o más de R^{2a}, R^{2b} y R^{2c}. R^{2a} y R^{2b} puede ser cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆. Cada R^{2c} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN o -NR^{2a}R^{2b}.

R³ de fórmula I puede ser fenilo o piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a}. En algunas realizaciones, R³ puede estar sustituido con 1 grupo R^{3a}. Cada grupo R^{3a} puede ser independientemente hidrógeno, halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones, cada grupo R^{3a} puede ser independientemente H, F, Cl, Br o -CF₃. En algunas realizaciones, cada grupo R^{3a} puede ser independientemente F o -CF₃. En algunas realizaciones, R^{3a} puede ser F. El grupo R^{3a} puede estar presente en cualquier posición en el anillo fenilo o piridilo para formar un anillo 2, 3 o 4 sustituido. En algunas realizaciones, el anillo fenilo o piridilo está sustituido en la posición 4. En algunas realizaciones, R³ puede ser 4-F-fenilo.

Cuando R³ de fórmula I es 4-F-fenilo, los compuestos usados en la presente invención pueden tener la siguiente estructura:



Como alternativa, los compuestos usados en la presente invención pueden tener la siguiente estructura:



El subíndice n de la fórmula I puede ser un número entero de 0 a 3. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 0, 1, 2 o 3. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 0 o 1. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 0. En algunas realizaciones, el subíndice n puede ser 1.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser:

Intermedio 13. (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Intermedio 14. (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 1. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 1A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona,

Ejemplo 1B. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-3-il)metanona,

Ejemplo 1C. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 1D. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 1E. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-

- g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 1F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 1G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(furan-2-il)metanona,
 Ejemplo 1H. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiofen-2-il)metanona,
 Ejemplo 1I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 1J. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirimidin-2-il)metanona,
 Ejemplo 1K. (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 1L. (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona,
 Ejemplo 1M. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)metanona,
- Ejemplo 2. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
- Ejemplo 2A. (R)-(6-((3-fluorobencil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 2B. ((4aR)-1-(4-fluorofenil)-6-(((R/S)-tetrahidrofan-2-il)metil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 2C. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(o-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2D. (R)-(6-((4-etilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2E. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2F. (R)-(6-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2H. (R)-(6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2J. (R)-(6-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2K. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2L. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2M. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2N. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2O. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2P. (R)-(6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2Q. (R)-4-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo,
 Ejemplo 2R. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2S. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2T. (R)-(6-(ciclohexilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2U. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2V. (R)-(6-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 2W. (R)-(6-((1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-

g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 3. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-morfolinopiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 4. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 5. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 5A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 5B. (R)-4-(((1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)metil)benzocitrilo,

Ejemplo 5C. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 5D. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanona,

Ejemplo 5E. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirazin-2-il)metanona,

Ejemplo 5F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 5G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 5H. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metoxipiridin-2-il)metanona,

Ejemplo 5I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-5-il)metanona,

Ejemplo 5J. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 6. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 6A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 7. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 7A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 8. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 9. ((R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

Ejemplo 10. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 10A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 10B. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 11. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,

Ejemplo 11A. (R)-(6-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 11B. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 11C. (R)-(6-((3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 11D. (R)-(6-((3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 11E. (R)-(6-((2-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 11F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,

Ejemplo 11G. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-

- il)sulfonil)benzonitrilo,
 Ejemplo 11H. (R)-(6-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 5 Ejemplo 11J. (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11K. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 10 Ejemplo 11L. (R)-(6-((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11M. (R)-(6-((3,4-dimetilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11N. (R)-(6-((3,5-dimetilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 15 Ejemplo 11O. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11P. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 20 Ejemplo 11Q. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11R. (R)-(6-((3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11S. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo,
 25 Ejemplo 11T. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11U. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 30 Ejemplo 11V. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11W. (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11X. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 35 Ejemplo 11Y. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11Z. ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoico,
 40 Ejemplo 11AA. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metoximetil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AB. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AC. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2,3,4-trifluorofenil)-sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 45 Ejemplo 11AD. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AE. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 50 Ejemplo 11AF. (R)-(6-((3,4-diclorofenilo),sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AG. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AH. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 55 Ejemplo 11AI. (R)-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AJ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 60 Ejemplo 11AK. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AL. (R)-(6-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11AM. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 65 Ejemplo 11AN. (R)-(6-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-

pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4- metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11AO. (R)-5-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-1-metilindolin-2-ona,
Ejemplo 11AP. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
5 Ejemplo 11AQ. (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11AR. (R)-(6-((2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
10 Ejemplo 11AS. (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11AT. (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11AU. (R)-3-((4a-(4-etilpicolinoil)-1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo,
15 Ejemplo 11AV. (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona,
Ejemplo 11AW. ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoico,
20 Ejemplo 11AX. (R)-(6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11AY. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11AZ. (R)-(1-fenil-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
25 Ejemplo 11BA. (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BB. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
30 Ejemplo 11BC. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BD. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BE. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7, 8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
35 Ejemplo 11BF. (R)-(6-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7, 8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BG. (R)-(6-((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
40 Ejemplo 11BH. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)metanona,
Ejemplo 11BI. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BJ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
45 Ejemplo 11BK. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BL. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo,
50 Ejemplo 11BM. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BN. (R)-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11B0. (R)-(6-((1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
55 Ejemplo 11BP. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BQ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
60 Ejemplo 11BR. (R)-(1-(4-clorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BS. (R)-(6-((1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
Ejemplo 11BT. (R)-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
65 Ejemplo 11BU. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-

- g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 11BV. (R)-(6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11BW. (R)-(6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 5 Ejemplo 11BX. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11BY. (R)-(6-((1-etil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 10 Ejemplo 11BZ. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 11CA. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CB. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 15 Ejemplo 11CC. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 11CD. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 20 Ejemplo 11CE. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CF. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CG. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 25 Ejemplo 11CH. (R)-(6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CI. (R)-(6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 30 Ejemplo 11CJ. (R)-(6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CK. (R)-(6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CL. (R)-(6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 35 Ejemplo 11CM. (R)-(6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CN. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 40 Ejemplo 11CO. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CP. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CQ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 45 Ejemplo 11CR. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 11CS. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 50 Ejemplo 11CT. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CU. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 11CV. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 55 Ejemplo 11CW. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 11CX. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 60 Ejemplo 11CY. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 Ejemplo 11CZ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 65 Ejemplo 12. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

- Ejemplo 12A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12B. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12C. (R)-(6-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12D. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12E. (R)-(6-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 12G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 12H. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 12I. (R)-(6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12J. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12K. (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12L. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12M. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12N. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12O. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12P. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12Q. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12R. (R)-(6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12S. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12T. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12U. (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12V. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12W. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12X. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 12Y. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 13. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 13A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona,
 Ejemplo 14. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-N,N-dimetilbenzamida,
 Ejemplo 15. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 15A. (R)-piridin-2-il(1-(piridin-3-il)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona,
 Ejemplo 15B. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-fenil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 Ejemplo 15C. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-

g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 15D. (R)-(6-((3,5-difluoro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

5 Ejemplo 16. (R)-(6-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 17. (R)-5-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona,

10 Ejemplo 18. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

Ejemplo 19. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,

o sales de los mismos.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,

20 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona, o

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser

25 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona, o

30 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

35 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona, o

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona.

40 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

45 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona, o

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser

50 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona, o

55 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I puede ser

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

60 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

65 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona.

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona.

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-tiazol-2-il)metanona.

5 (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona.

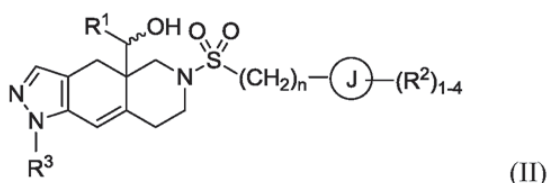
(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona.

10 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona.

(R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona, o

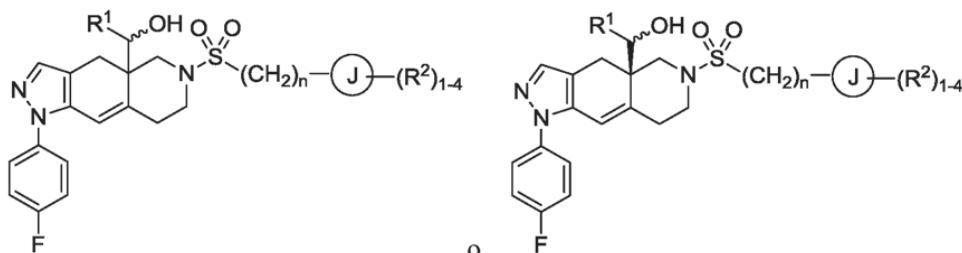
(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona.

15 Los compuestos de la presente divulgación también pueden incluir compuestos de fórmula II:

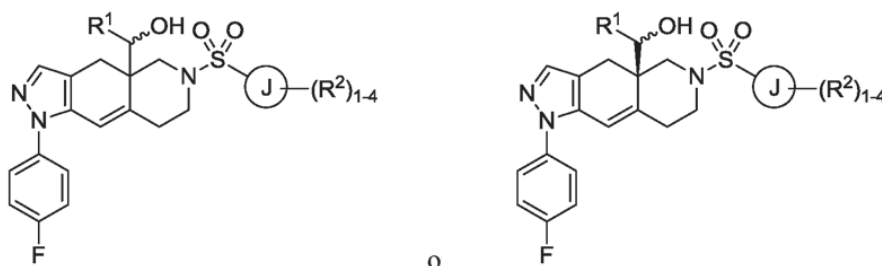


20 en la que R¹, R², R³, el anillo J y el subíndice n son como se han descrito anteriormente.

Cuando R³ de fórmula II es 4-F-fenilo, los compuestos de fórmula II pueden tener la siguiente estructura:



25 Como alternativa, los compuestos de fórmula II pueden tener la siguiente estructura:



30 En algunos aspectos, el compuesto de fórmula II puede ser

Intermedio 3. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)-(R/S)-metanol,

35 Intermedio 4. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-3-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 5. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 6. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)-(R/S)-metanol,

40 Intermedio 7. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-4-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 8. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(furan-2-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 9. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-

g]isoquinolin-4a-il)(tiofen-2-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 15. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 16. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 17. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)-(R/S)-metanol,

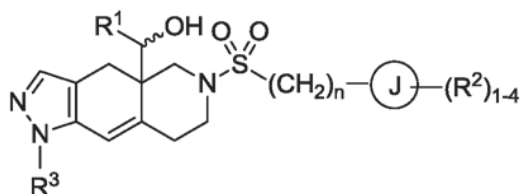
Intermedio 18. (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 19. (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)-(R/S)-metanol,

Intermedio 20. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)-(R/S)-metanol, o

Intermedio 62. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirimidin-2-il)-(R/S)-metanol.

Compuestos de Fórmula II



(II)

Compuesto Intermedio	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³
3	piridin-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
4	piridin-3-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
5	1H-imidazol-2-ilo	1-Me	fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
6	tiazol-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
7	oxazol-4-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
8	furan-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
9	tiofen-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
15	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	5-Me	fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
16	oxazol-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo
17	oxazol-2-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo
18	piridin-2-ilo	4-OMe	fenilo	3,5-difluoro	0	4-F-fenilo
19	piridin-2-ilo	4-Et	fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo
20	piridin-2-ilo	4-OMe	fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo
62	pirimidin-2-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo

Los compuestos usados en la presente invención también pueden ser las sales de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos usados en la presente invención incluyen las formas de sal de los mismos. Los ejemplos de formas de sal aplicables incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la materia. Cuando los compuestos usados en la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos aceptables incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrógenofosfórico, dihidrógenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídricos o fosforosos y similares, así como las sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunídrico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Sales farmacéuticas", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66: 1-19). Determinados compuestos específicos usados en la presente invención contienen funcionalidades ácidas y básicas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases. Otra información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto precursor de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

Determinados compuestos usados en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos usados en la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y están destinadas a estar dentro del alcance de la presente invención.

Determinados compuestos usados en la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos, y los isómeros individuales están abarcados dentro del alcance de la presente divulgación. Los compuestos usados en la presente invención no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizar y/o aislar. El uso de los compuestos en la presente invención está destinada a incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R) y (S) o (D) y (L) ópticamente activos usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales.

Los isómeros incluyen compuestos que tienen el mismo número y clase de átomos, y por tanto el mismo pero molecular, pero se diferencian con respecto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

Será evidente para un experto en la técnica que determinados compuestos usados en esta invención pueden existir en formas tautoméricas, todas estas formas tautoméricas de los compuestos que están dentro del alcance de la invención. Tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos precursores están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, los compuestos usados en la presente invención también pueden contener proporciones innaturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos usados en la presente invención pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como por ejemplo deuterio (^2H), tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), carbono-13 (^{13}C) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos usados en la presente invención, ya sean radioactivas o no, están abarcadas dentro del alcance de la presente divulgación.

Además de las formas de sal, la presente divulgación proporciona compuestos, que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos usados en la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos usados en la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos usados en la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

Los compuestos usados en la invención pueden sintetizarse por una diversidad de métodos conocidos para un experto en la materia (véase *Comprehensive Organic Transformations* Richard C. Larock, 1989) o mediante una combinación adecuada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de los compuestos usados en la invención son tanto evidentes como accesibles para los expertos en la técnica pertinente. La discusión posterior se ofrece para ilustrar determinados de los diversos métodos disponibles para su uso en el montaje de los compuestos de la invención. Sin embargo, la discusión no está destinada a definir el alcance de las reacciones o secuencias de reacción que son útiles en la preparación de los compuestos usados en la presente invención. Un experto en la materia apreciará que otros métodos de preparación de los compuestos son útiles en la presente invención. Aunque algunos compuestos en la Figura 1, la Figura 2 y la Tabla 1 pueden indicar una estereoquímica relativa, los compuestos pueden existir en forma de una mezcla racémica o también como un enantiómero.

Los compuestos usados en la presente invención pueden prepararse como se muestra en la *¡Error! Fuente de referencia no encontrada.* Los materiales de partida pueden obtenerse de fuentes comerciales, empleando métodos sintéticos conocidos y empleando métodos descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 7.928.237. Los ésteres I se convierten en las cetonas IV por reacción con un reactivo organometálico adecuado, tal como un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio, un reactivo de organoboro, un reactivo de organocerio o un reactivo de organocinc en un disolvente, tal como éter o tetrahidrofurano, o un disolvente aprótico similar. Las cetonas de fórmula IV también se preparan por reacción de un aldehído de fórmula II con un reactivo organometálico adecuado, seguido de oxidación de los alcoholes resultantes de fórmula III con un agente de oxidación adecuado, tal como el reactivo de peryodinato de Dess-Martin en un disolvente inerte, tal como diclorometano. El grupo protector de *terc*-butoxicarbonilo se retira de IV por tratamiento con un ácido, tal como HCl, HBr, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido

metanosulfónico, preferiblemente HCl o ácido trifluoroacético, opcionalmente en un disolvente tal como dioxano, etanol o tetrahidrofurano, preferiblemente dioxano, tanto en condiciones anhidras como acuosas. Las aminas V se convierten en los compuestos de fórmula (1) por tratamiento con un haluro de sulfonilo sustituido adecuado, tal como el cloruro de sulfonilo VI, en un disolvente inerte, tal como diclorometano, tolueno o tetrahidrofurano, preferiblemente diclorometano, en presencia de una base tal como N,N-di-isopropiletilamina o trietilamina. Puede ser conveniente realizar la reacción de sulfonilación *in situ*, sin aislamiento de la amina V. Los compuestos de fórmula (1) también pueden prepararse a partir de las aminas de fórmula V en una secuencia de dos etapas que comienza con la reacción de las aminas V con un cloruro de sulfonilo halo-sustituido, VII, para proporcionar un derivado de sulfonamida halo-sustituido ilustrado mediante VIII (en el que X representa un halógeno). El sustituyente de halógeno X puede convertirse en un sustituyente R² mediante cualquier método convencional conocido para los expertos en la materia. Por ejemplo, si R² representa un sustituyente de amino NR'R" (en el que NR'R" puede ser una amina acíclica o cíclica), este puede introducirse tratando un compuesto de fórmula VIII con una amina HNR'R" en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, tolueno o N,N-dimetilformamida, en presencia de un catalizador de paladio (por ejemplo, BINAP/Pd₂(dba)₃) y una base (por ejemplo, *tert*-butóxido sódico o potásico), opcionalmente en condiciones de microondas, para proporcionar compuestos de fórmula (1). Como alternativa, si X representa un flúor o cloro y R² representa un sustituyente de amino NR'R", R² puede introducirse mediante desplazamiento nucleófilo directo de X. Esto puede conseguirse usando cualquier método convencional conocido para los expertos en la materia, tal como haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VIII con una amina, opcionalmente a temperatura elevada, opcionalmente en condiciones de microondas, opcionalmente en un disolvente apropiado, tal como acetonitrilo o N-metilpirrolidina.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (1) se preparan como se muestra en la ¡Error! Fuente de referencia no encontrada. El grupo protector de *tert*-butoxicarbonilo se retira de I por tratamiento con un ácido, tal como HCl, HBr, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, preferiblemente HCl o ácido trifluoroacético, opcionalmente en un disolvente tal como dioxano, etanol o tetrahidrofurano, preferiblemente dioxano, tanto en condiciones anhidras como acuosas. Las aminas IX se convierten en las sulfonamidas de fórmula X como se ha descrito para la conversión de las aminas de fórmula V en sulfonamidas de fórmula (1). El grupo éster en compuestos de fórmula X se convierte en un aldehído de fórmula XI usando un agente reductor, tal como DIBAL-H, LiAlH₄ o RED-AL, preferiblemente DIBAL-H en un disolvente inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano, benceno o tolueno, preferiblemente diclorometano. Puede ser conveniente convertir X en XI usando un proceso de dos etapas que implica la reducción del éster en un alcohol y posterior oxidación del alcohol en un aldehído de fórmula XI. La oxidación puede realizarse usando cualquier procedimiento adecuado, tal como la reacción de Swern o un reactivo de oxidación, tal como el reactivo de peryodinano de Dess-Martin en un disolvente adecuado, tal como diclorometano. Los aldehídos de fórmula XI se convierten en alcoholes de fórmula XII usando un reactivo organometálico adecuado, tal como un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio, un reactivo de organoboro, un reactivo de organocerio o un reactivo de organocinc. Los alcoholes de fórmula XII se convierten en cetonas de fórmula (1) mediante oxidación. Las condiciones de oxidación adecuadas incluyen la reacción de Swern y el uso del reactivo de peryodinano de Dess-Martin. Como alternativa, los ésteres de fórmula X se convierten directamente en cetonas de fórmula (1) usando un reactivo organometálico adecuado.

40

IV. Composiciones farmacéuticas

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto usado en la presente invención. En algunos aspectos de la divulgación, la composición también incluye un glucocorticosteroide antiinflamatorio.

45

Glucocorticosteroides antiinflamatorios

Los glucocorticosteroides antiinflamatorios adecuados para su uso con la presente divulgación incluyen aquellos glucocorticosteroides que se unen a GR e incluyen, aunque sin limitación, alclometasona, dipropionato de alclometasona, beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona, butirato propionato de betametasona, dipropionato de betametasona, valerato de betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, propionato de clobetasol, clocortolona, pivalato de clocortolona, cortexolona, cortisol, cortisporina, cortivazol, deflazacort, deprodonona, propionato de deprodonona, desonida, dexametasona, acetato de dexametasona, cipeclato de dexametasona, palmitato de dexametasona, difluprednato, fludrocortida, flunisolida, fluocinolona, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, fluorometolona, fluticasona, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, halcinonida, halometasona, halopredona, acetato de halopredona, hidrocortisona, 17-butilato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, probutato de hidrocortisona, succinato de hidrocortisona sódica, loteprednol, etabonato de loteprednol, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, furoato de mometasona, naflocort, 19-nordeoxicorticosterona, 19-norprogesterona, otobiótico, oxazacort, parametasona, prednicarbato, prednisolona, farnesilato de prednisolona, prednisona, fosfato de prednisona de sodio, prednilideno, proctosedil, rimexolona, tobradex, triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, trimexolona, ulobetasol, propionato de ulobetasol, 11β-(4-dimetilaminoetoxifenil)-17α-propinil-17β-hidroxi-4,9estradien-3-ona (RU009), 17β-hidroxi-17α-19-(4-metilfenil)androsta-4,9(11)-dien-3-ona (RU044) y las formas de sal y éster de los mismos.

65

Los glucocorticosteroides antiinflamatorios adicionales adecuados para su uso con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, un glucocorticoide esteroideo de origen natural o sintético que puede obtenerse de colesterol y se caracteriza por un sistema cíclico de ciclopentanoperidrofenantreno hidrogenado. Los glucocorticosteroides adecuados también incluyen, aunque sin limitación, 11-alfa,17-alfa,21-trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona; 11-beta, 16-alfa, 17,21-tetrahidroxipregn-4-eno-3,20-diona; 11-beta, 16-alfa, 17,21-tetrahidroxipregn-1,4-dieno-3,20-diona; 11 -beta, 17-alfa,21-trihidroxi-6-alfa-metilpregn-4-eno-3,20-diona; 11-deshidrocorticosterona; 11-desoxicortisol; 11-hidroxi-1,4-androstadieno-3,17-diona; 11-cetotestosterona; 14-hidroxiandrost-4-eno-3,6,17-triona; 15,17-dihidroxiprogesterona; 16-metilhidrocortisona; 17,21-dihidroxi-16-alfa-metilpregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona; 17-alfa-hidroxipregn-4-eno-3,20-diona; 17-alfa-hidroxipregnenolona; 17-hidroxi-16-beta-metil-5-beta-pregn-9(11)-eno-3,20-diona; 17-hidroxi-4,6,8(14)-pregnatrieno-3,20-diona; 17-hidroxipregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona; 18-hidroxicorticosterona; 18-hidroxicortisona; 18-oxocortisol; 21-acetoxipregnenolona; 21-desoxaldosterona; 21-desoxicortisona; 2-desoxiecdisona; 2-metilcortisona; 3-deshidroecdisona; 4-pregnen-17-alfa,20-beta, 21-triol-3,11-diona; 6,17,20-trihidroxipregn-4-eno-3-ona; 6-alfa-hidroxicortisol; 6-alfafluoroprednisolona; 6-alfa-metilprednisolona; 21-acetato de 6-alfa metilprednisolona; sal de sodio de 21-hemisuccinato de 6-alfa-metilprednisolona, 6-betahidroxi cortisol, 6-alfa, 21-acetato 17-butirato de 9-alfa-difluoroprednisolona, 6-hidroxicorticosterona; 6-hidroxidexametasona; 6-hidroxiprednisolona; 9-fluorocortisona; dipropionato de alclometasona; algestona; alfaderm; amadinona; amcinonida; anagestona; androstenediona; acetato de anecortavo; beclometasona; dipropionato de beclometasona; 17-valerato de betametasona; acetato de betametasona de sodio; fosfato de betametasona de sodio; valerato de betametasona; bolasterona; budesonida; calusterona; clormadinona; cloroprednisona; acetato de cloroprednisona; colesterol; ciclesonida; clobetasol; propionato de clobetasol; clobetasona; clocortolona; pivalato de clocortolona; clogestona; cloprednol; corticosterona; cortisol; acetato de cortisol; butirato de cortisol; cipionato de cortisol; octanoato de cortisol; fosfato de cortisol de sodio; succinato de cortisol de sodio; valerato de cortisol; cortisona; acetato de cortisona; cortivazol; cortodoxona; daturaolona; deflazacort, 21-desoxicortisol, deshidroepiandrosterona; delmadinona; desoxicorticosterona; deprodona; descinolona; desonida; desoximetasona; dexafeno; dexametasona; 21-acetato de dexametasona; acetato de dexametasona; fosfato de dexametasona de sódico; diclorisona; diflorasona; diacetato de diflorasona; diflucortolona; difluprednato; dihidroelatericina a; domoprednato; doxibetasol; ecdisona; ecdisterona; emoxolona; endrisona; enoxolona; fluazacort; flucinolona; flucoronida; fludrocortisona; acetato de fludrocortisona; flugestona; flumetasona; pivalato de flumetasona; flumoxonida; flunisolida; fluocinolona; acetónido de fluocinolona; fluocinonida; fluocortin butilo; 9-fluorocortisona; fluocortolona; fluorohidroxiandrostenediona; fluorometolona; acetato de fluorometolona; fluoximesterona; acetato de fluperolona; fluprednido; fluprednisolona; flurandrenolida; fluticasona; propionato de fluticasona; fonnebolona; fonnestano; fonnocortal; gestonorona; gliderinina; halcinonida; propionato de halobetasol; halometasona; halopredona; haloprogesterona; hidrocortamato; cipionato de hidrocortisona; hidrocortisona; hidrocortisona; 21-butirato; aceponato de hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; buteprato de hidrocortisona; butirato de hidrocortisona; cipionato de hidrocortisona; hemisuccinato de hidrocortisona; probutato de hidrocortisona; fosfato de hidrocortisona de sodio; succinato de hidrocortisona de sodio; valerato de hidrocortisona; hidroxiprogesterona; incoesterona; isoflupredona; acetato de isoflupredona; isoprednido; etabonato de loteprednol; meclorisona; mecortolon; medrogestona; medroxiprogesterona; medrisona; megestrol; acetato de megestrol; melengestrol; meprednisona; metandrostenolona; metilprednisolona; aceponato de metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; succinato de metilprednisolona de sodio; metiltestosterona; metribolona; mometasona; furoato de mometasona; furoato de mometasona monohidrato; nisona; nomegestrol; norgestomet; norvinisterona; oximesterona; parametasona; acetato de parametasona; ponasterona; prednicarbat; prednisolamato; prednisolona; 21-dietilaminoacetato de prednisolona; 21-hemisuccinato de prednisolona; acetato de prednisolona; famesilato de prednisolona; hemisuccinato de prednisolona; prednisolona-21 (beta-D-glucurónido); metasulfobenzoato de prednisolona; fosfato de prednisolona de sodio; esteaglatto de prednisolona; tebutato de prednisolona; tetrahidroftalato de prednisolona; prednisona; prednival; prednilideno; pregnenolona; procinonida; tralonida; progesterona; promegestona; rapontisterona; rimexolona; roxibolona; rubrosterona; estizoflilina; tixocortol; topterona; triamcinolona; acetónido de triamcinolona; 21-palmitato de acetónido de triamcinolona; benetónido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetónido de triamcinolona; trimegestona; turcesterona; y wortmanina.

Los glucocorticosteroides antiinflamatorios adicionales adecuados para su uso con la divulgación invención incluyen, aunque sin limitación, alclometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clocortolona, cortexolona, cortisol, cortisporina, cortivazol, deflazacort, deprodona, desonida, dexametasona, difluprednato, fludroxicortida, flunisolida, fluocinolona, fluocinonida, fluocortolona, fluorometolona, fluticasona, halcinonida, halometasona, halopredona, hidrocortisona, loteprednol, meprednisona, metilprednisolona, mometasona, naflacort, 19-nordeoxicorticosterona, 19-norprogesterona, otobiótico, oxazacort, parametasona, prednicarbat, prednisolona, prednisona, prednilideno, proctosedil, rimexolona, tobradex, triamcinolona, trimexolona, ulobetasol, 11β-(4-dimetilaminoetoxifenil)-17α-propinil-17β-hidroxi-4,9estradien-3-ona (RU009) y 17β-hidroxi-17α-19-(4-metilfenil)androst-4,9(11)-dien-3-ona (RU044).

Los glucocorticosteroides antiinflamatorios de la presente divulgación también incluyen las sales, hidratos, solvatos y formas de profármaco. Los glucocorticosteroides antiinflamatorios de la presente divulgación también incluyen los isómeros y metabolitos de los descritos anteriormente.

Las sales incluyen, aunque sin limitación, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, ácido fosfónico, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato,

pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Otras sales incluyen, aunque sin limitación, sales con bases inorgánicas que incluyen sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y sales de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y sales de magnesio; sales de aluminio; y sales de amonio. Otras sales con bases orgánicas incluyen sales con dietilamina, dietanolamina, meglumina y N,N'-dibenciletilendiamina.

Las formas neutras de los glucocorticosteroides antiinflamatorios pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el glucocorticosteroide antiinflamatorio precursor de la manera convencional. La forma precursora del glucocorticosteroide antiinflamatorio difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma precursora del compuesto para los fines de la presente invención.

Determinados compuestos glucocorticosteroides antiinflamatorios usados en la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas. Ciertos glucocorticosteroides antiinflamatorios usados en la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos glucocorticosteroides antiinflamatorios para su uso en la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos, y los isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Los glucocorticosteroides antiinflamatorios para su uso en la presente invención no incluyen aquellos que se conocen en la técnica por ser demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir glucocorticosteroides antiinflamatorios en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (R)- y (S)- o (D)- y (L)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver usando técnicas convencionales.

También para su uso en la presente divulgación son los glucocorticosteroides antiinflamatorios que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los glucocorticosteroides antiinflamatorios descritos en este documento son aquellos glucocorticosteroides antiinflamatorios que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los glucocorticosteroides antiinflamatorios para su uso en la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los glucocorticosteroides antiinflamatorios para su uso en la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

V. Formulación

Las composiciones de la presente divulgación pueden prepararse en una amplia diversidad de formas orales, parenterales y tópicas de dosificación. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, sellos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones, etc., adecuadas para su ingestión por parte del paciente. Las composiciones de la presente divulgación también pueden administrarse por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Además, las composiciones descritas en este documento pueden administrarse por inhalación, por ejemplo, por vía intranasal. Adicionalmente, Las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones de esta divulgación también pueden administrarse por vía intraocular, intravaginal e intrarrectal incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones de aerosol (para ejemplos de inhalantes de esteroides, véase Rohatagi, J. Clin. Pharmacol. 35:1187-1193, 1995; Tjwa, Ann. Allergy Asthma Immunol. 75:107-111, 1995). Por consiguiente, la presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto usado en la presente invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas para los compuestos usados en la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. Los detalles sobre las técnicas para la formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes, véase, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton PA ("Remington's").

En los polvos, el vehículo es un sólido dividido finamente, que está en una mezcla con el componente activo dividido finamente. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferiblemente de un 5 % o un 10 % a un 70 % de los compuestos de la presente divulgación.

Los excipientes sólidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, carbonato de magnesio; estearato de magnesio; talco; pectina; dextrina; almidón; tragacanto; una cera de punto de fusión bajo; manteca de cacao; hidratos de carbono; azúcares incluyendo, aunque sin limitación, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol, almidón de maíz, trigo, arroz, patata u otras plantas; celulosa, tal como metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo goma arábiga y tragacanto; así como proteínas incluyendo, aunque sin limitación, gelatina y colágeno. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes o solubilizantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

A los núcleos de gragea se les proporciona recubrimientos adecuados tales como soluciones de azúcar concentradas, que también pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación del producto o para caracterizar la cantidad de compuesto activo (es decir, la dosificación). Las preparaciones farmacéuticas de la divulgación también pueden usarse por vía oral usando, por ejemplo, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un recubrimiento tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los compuestos de la presente divulgación mezclados con una carga o aglutinantes tales como lactosa o almidones, lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos de la presente divulgación pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido con o sin estabilizantes.

Para preparar supositorios, primero se funde una cera bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, y los compuestos de la presente divulgación se dispersan de forma homogénea en la misma, como por agitación. La mezcla homogénea fundida entonces se vierte en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y de esa manera solidifican.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o en agua/propilenglicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo los compuestos de la presente divulgación en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo dividido finamente en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes de dispersión o humectantes tales como fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol) o producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones pueden ajustarse para su osmolaridad.

También se incluyen preparaciones en forma sólida, que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para su administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los compuestos de la presente divulgación en un aceite vegetal, tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral sabrosa, tal como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones pueden conservarse por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Como un ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Las composiciones farmacéuticas de la divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito anteriormente, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante o un agente colorante.

Las composiciones de la presente divulgación también pueden suministrarse como microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, pueden formularse microesferas para su administración mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente de forma subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Tanto la vía transdérmica como la vía intradérmica producen un suministro constante durante semanas o meses.

En otro aspecto, las composiciones de la presente divulgación pueden formularse para administración parenteral, tal como administración intravenosa (IV) o administración en una cavidad corporal o lumen de un órgano. Las formulaciones para administración habitualmente comprenderán una solución de las composiciones de la presente divulgación disuelta en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua y la solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Estas soluciones son estériles y están generalmente libres de materia no deseada. Estas formulaciones pueden esterilizarse por técnicas convencionales de esterilización bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según lo necesario para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como agentes de ajuste del pH y tamponantes, agentes de ajuste de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de las composiciones de la presente divulgación en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de líquido, las viscosidades, el peso corporal y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para administración IV, la formulación puede ser una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, tal como una solución de 1,3-butanodiol.

En otro aspecto, las formulaciones de las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse por el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitan, es decir, empleando ligandos adheridos al liposoma, o adheridos directamente al oligonucleótido, que se unen a los receptores de proteína de membrana superficial de la célula que provocan la endocitosis. Por el uso de liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para las células diana, o se dirigen de forma preferente de otra manera a un órgano específico, se puede centrar el suministro de las composiciones de la presente divulgación en las células diana *in vivo*. (Véanse, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989).

Los sistemas de suministro de fármacos basados en lípidos incluyen soluciones lipídicas, emulsiones lipídicas, dispersiones lipídicas, sistemas de suministro de fármacos auto-emulsionantes (SEDDS) y sistemas de suministro de fármacos auto-microemulsionantes (SMEDDS). En particular, los SEDDS y los SMEDDS son mezclas isotrópicas de lípidos, tensioactivos y co-tensioactivos que pueden dispersarse espontáneamente en medio acuoso y formar emulsiones finas (SEDDS) o microemulsiones (SMEDDS). Los lípidos útiles en las formulaciones de la presente divulgación incluyen cualquier lípido natural o sintético incluyendo, aunque sin limitación, aceite de semillas de sésamo, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de cacahuete, ésteres de ácidos grasos, ésteres de glicerol, Labrafil®, Labrasol®, Cremophor®, Solutol®, Tween®, Capryol®, Capmul®, Captex® y Peceol®.

VI. Administración

Los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden suministrarse por cualquier medio adecuado, incluyendo métodos orales, parenterales y tópicos. Los métodos de administración transdérmica, por vía tópica, pueden formularse como barritas aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, tinturas, polvos y aerosoles.

La preparación farmacéutica es preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de los compuestos y composiciones de la presente divulgación. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades concretas de preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, oblea o pastilla para chupar del mismo, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

Los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden coadministrarse con otros agentes. La coadministración incluye la administración del compuesto o composición de la presente divulgación en 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas del otro agente. La coadministración también incluye la administración simultánea, aproximadamente simultánea (por ejemplo, en aproximadamente 1,5, 10, 15, 20 o 30 minutos entre cada uno) o secuencial en cualquier orden. Además, los compuestos y composiciones de la presente divulgación pueden

administrarse cada uno una vez al día, o dos, tres o más veces al día para proporcionar el nivel de dosificación preferido por día.

5 En algunos aspectos, la coadministración puede conseguirse por co-formulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluye los compuestos y composiciones de la presente divulgación y cualquier otro agente. Como alternativa, los diversos componentes pueden formularse por separado.

10 Los compuestos y composiciones de la presente divulgación, y cualquier otro agente, pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada, y pueden depender de diversos factores incluyendo, aunque sin limitación, el peso y la edad del sujeto, el estado patológico, etc. Los intervalos de dosificación adecuados incluyen de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 000 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, o de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg. Las dosificaciones adecuadas también incluyen aproximadamente 1 mg, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg.

15 La composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles. Los compuestos descritos en este documento pueden usarse en combinación entre sí, con otros agentes activos que se sabe que son útiles en la modulación de un receptor de glucocorticoides o con agentes adyuvantes que pueden no ser eficaces en solitario, pero que pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

20 VII. Métodos de modulación de un receptor de glucocorticoides y tratamiento de un trastorno

25 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de modulación de un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método poner en contacto un receptor de glucocorticoides con un compuesto de la presente divulgación, modulando de ese modo el receptor de glucocorticoides.

30 En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno a través de la modulación de un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación, tratando de ese modo el trastorno.

35 En algunos otros aspectos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno a través del antagonismo de un receptor de glucocorticoides, incluyendo el método administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz del compuesto de la presente divulgación, tratando de ese modo el trastorno.

40 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona métodos de modulación de la actividad del receptor de glucocorticoides usando las técnicas descritas en este documento. En un aspecto ejemplar, el método incluye poner en contacto un GR con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación, tal como el compuesto de la presente divulgación, y detectar un cambio en la actividad del GR.

45 En un aspecto ejemplar, el modulador de GR es un antagonista de la actividad de GR (también mencionado en este documento como "un antagonista del receptor de glucocorticoides"). Un antagonista del receptor de glucocorticoides, como se usa en este documento, se refiere a cualquier composición o compuesto que inhiba parcial o completamente (antagonice) la unión de un agonista del receptor de glucocorticoides (GR) (por ejemplo, cortisol y análogo sintético o natural de cortisol) a un GR, inhibiendo de ese modo cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR al agonista.

50 En un aspecto relacionado, el modulador de GR es un antagonista específico del receptor de glucocorticoides. Como se usa en este documento, un antagonista específico del receptor de glucocorticoides se refiere a una composición o compuesto que inhibe cualquier respuesta biológica asociada con la unión de un GR a un agonista por unión preferente al GR en lugar de a otro receptor nuclear (NR). En algunos aspectos, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une preferentemente a GR en lugar de al receptor de mineralocorticoides (MR) o al receptor de progesterona (PR). En un aspecto ejemplar, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une preferentemente a GR en lugar de al receptor de mineralocorticoides (MR). En otro aspecto ejemplar, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une preferentemente a GR en lugar de al receptor de progesterona (PR).

60 En un aspecto relacionado, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une a GR con una constante de asociación (K_d) que es al menos 10 veces menor que la K_d para otro receptor nuclear. En otro aspecto, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une a GR con una constante de asociación (K_d) que es al menos 100 veces menor que la K_d para el otro receptor nuclear. En otro aspecto, el antagonista específico del receptor de glucocorticoides se une a GR con una constante de asociación (K_d) que es al menos 1000 veces menor que la K_d para el otro receptor nuclear.

65 Los ejemplos de trastornos o afecciones adecuados para su uso con la presente divulgación incluyen, aunque sin limitación, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración,

enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, potenciación cognitiva, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, debilidad, debilidad muscular, enfermedades inflamatorias, osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis, dolencias relacionadas con la función suprarrenal, infección vírica, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunitarias, alergias, cicatrización de heridas, comportamiento compulsivo, resistencia a múltiples fármacos, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés postraumático, fracturas de huesos posquirúrgicas, catabolismo médico, depresión psicótica mayor, deterioro cognitivo leve, psicosis, demencia, hiperglucemia, trastornos por estrés, ganancia de peso inducida por antipsicóticos, delirios, deterioro cognitivo en pacientes deprimidos, deterioro cognitivo en individuos con síndrome de Down, psicosis asociada con tratamiento con interferón-alfa, dolor crónico, dolor asociado con enfermedad de reflujo gastroesofágico, psicosis posparto, depresión posparto, trastornos neurológicos en bebés prematuros y cefaleas en migrañas. En algunos aspectos, el trastorno o afección puede ser depresión psicótica mayor, trastornos por estrés o ganancia de peso inducida por antipsicóticos. En otros aspectos, el trastorno o afección puede ser síndrome de Cushing.

A. Ensayos de unión

Los moduladores de GR de esta divulgación pueden ensayarse para su actividad de unión en una diversidad de ensayos. Por ejemplo, cribando la capacidad de competir con un ligando de GR, tal como dexametasona, por la unión al receptor de glucocorticoides. Los expertos en la materia reconocerán que hay varias maneras de realizar dichos ensayos de unión competitiva. En algunos aspectos, el GR se preincuba con un ligando marcado de GR y después se pone en contacto con un compuesto de ensayo. Este tipo de ensayo de unión competitiva también puede mencionarse en este documento como ensayo de desplazamiento de unión. La alteración (por ejemplo, una disminución) de la cantidad de ligando unido a GR indica que la molécula es un modulador potencial de GR. Como alternativa, la unión de un compuesto de ensayo a GR puede medirse directamente con un compuesto de ensayo marcado. Este último tipo de ensayo se llama ensayo de unión directa.

Tanto los ensayos de unión directa como los ensayos de unión competitiva pueden usarse en una diversidad de formatos diferentes. Los formatos pueden ser similares a los usados en inmunoensayos y ensayos de unión al receptor. Para una descripción de diferentes formatos para ensayos de unión, incluyendo ensayos de unión competitiva y ensayos de unión directa, véase *Basic and Clinical Immunology* 7.^a edición (D. Stites y A. Terr ed.) 1991; *Enzyme Immunoassay*, E.T. Maggio, ed., CRC Press, Boca Ratón, Florida (1980); y "Practice and Theory of Enzyme Immunoassays," P. Tijssen, *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, Elsevier Science Publishers B.V. Ámsterdam (1985).

En ensayos de unión competitiva en fase sólida, por ejemplo, el compuesto de muestra puede competir con un analito marcado por los sitios de unión específica en un agente de unión unido a una superficie sólida. En este tipo de formato, el analito marcado puede ser un ligando de GR y el agente de unión puede ser un GR unido a una fase sólida. Como alternativa, el analito marcado puede ser GR marcado y el agente de unión puede ser un ligando de GR en fase sólida. La concentración de analito marcado unido al agente de captura es inversamente proporcional a la capacidad de un compuesto de ensayo de competir en el ensayo de unión.

Como alternativa, el ensayo de unión competitivo puede realizarse en fase líquida, y puede usarse cualquiera de una diversidad de técnicas conocidas en la técnica para separar la proteína marcada unida de la proteína marcada no unida. Por ejemplo, se han desarrollado varios procedimientos para distinguir entre el ligando unido y el exceso de ligando unido o entre el compuesto de ensayo unido y el exceso de compuesto de ensayo no unido. Estos incluyen la identificación del complejo unido por sedimentación en gradientes de sacarosa, electroforesis en gel o enfoque isoelectrico en gel; precipitación del complejo de receptor-ligando con sulfato de protamina o adsorción en hidroxilapatita; y la eliminación de los compuestos o ligandos no unidos por adsorción en carbón vegetal recubierto con dextrano (DCC) o unión a anticuerpo inmovilizado. Después de la separación, se determina la cantidad de ligando o compuesto de ensayo unido.

Como alternativa, puede realizarse un ensayo de unión homogénea en que no se necesita una etapa de separación. Por ejemplo, puede alterarse un marcador en el GR por la unión del GR a su ligando o compuesto de ensayo. Esta alteración en el GR marcado provoca una disminución o aumento en la señal emitida por el marcador, de modo que la medición del marcador al final del ensayo de unión permite la detección o cuantificación del GR en el estado unido. Puede usarse una amplia variedad de marcadores. EL componente puede marcarse por uno cualquiera de varios métodos. Los marcadores radiactivos útiles incluyen aquellos que incorporan ³H, ¹²⁵I, ³⁵S, ¹⁴C o ³²P. Los marcadores no radiactivos útiles incluyen aquellos que incorporan fluoróforos, agentes quimioluminiscentes, agentes fosforescentes, agentes electroquimioluminiscentes y similares. Los agentes fluorescentes son especialmente útiles en técnicas analíticas que se usan para detectar desplazamientos en la estructura de la proteína tales como anisotropía de fluorescencia y polarización de fluorescencia. La elección del marcador depende de la sensibilidad requerida, la facilidad de conjugación con el compuesto, las necesidades de estabilidad y la instrumentación disponible. Para una revisión de los diversos sistemas de marcaje y producción de señales que pueden usarse, véase la Patente de los Estados Unidos n.º 4.391.904. El marcador puede acoplarse directa o indirectamente al componente deseado del ensayo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Pueden usarse métodos de cribado de alto rendimiento para ensayar una gran cantidad de compuestos moduladores

potenciales. Dichas "bibliotecas de compuestos" entonces se criban en uno o más ensayos, como se describe en el este documento, para identificar aquellos miembros de la biblioteca (especies o subclases químicas particulares) que presentan una actividad característica deseada. La preparación y cribado de bibliotecas químicas son bien conocidos por los expertos en la materia. Los dispositivos para la preparación de bibliotecas químicas están disponibles en el mercado (véase, por ejemplo, 357 MPS, 390 MPS, Advanced Chem Tech, Louisville KY, Symphony, Rainin, Woburn, MA, 433A Applied Biosystems, Foster City, CA, 9050 Plus, Millipore, Bedford, MA).

B. Ensayos basados en células

Los ensayos basados en células implican células completas o fracciones celulares que contienen GR para ensayar la unión o modulación de la actividad de GR por un compuesto de la presente divulgación. Los tipos celulares ejemplares que pueden usarse de acuerdo con los métodos de la divulgación incluyen, por ejemplo, cualquier célula de mamífero incluyendo leucocitos tales como neutrófilos, monocitos, macrófagos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos, tales como linfocitos T y linfocitos B, leucemias, linfomas de Burkitt, células tumorales (incluyendo células con virus del tumor mamario del ratón), células endoteliales, fibroblastos, células cardíacas, células musculares, células tumorales de mama, carcinomas de cáncer de ovario, carcinomas cervicouterinos, glioblastomas, células hepáticas, células renales y células neuronales, así como células fúngicas, incluyendo levaduras. Las células pueden ser células primarias o células tumorales u otros tipos de líneas celulares inmortales. Por supuesto, el GR puede expresarse en células que no expresan una versión endógena de GR.

En algunos casos, pueden usarse fragmentos de GR, así como fusiones proteínicas, para el cribado. Cuando se desean moléculas que compitan por la unión con los ligandos de GR, los fragmentos de GR usados son fragmentos capaces de unirse a los ligandos (por ejemplo, dexametasona). Como alternativa, pueden usarse cualquier fragmento de GR como diana para identificar moléculas que se unan a GR. Los fragmentos de GR pueden incluir cualquier fragmento de, por ejemplo, al menos 20, 30, 40, 50 aminoácidos hasta una proteína que contenga todos salvo un aminoácido de GR.

En algunos aspectos, la señalización activada por la activación de GR se usa para identificar moduladores de GR. La actividad de señalización de GR puede determinarse de muchas maneras. Por ejemplo, pueden controlarse los eventos moleculares posteriores para determinar la actividad de señalización. Los eventos posteriores incluyen aquellas actividades o manifestaciones que se producen como resultado de la estimulación de un receptor de GR. Los eventos posteriores ejemplares útiles en la evaluación funcional de la activación transcripcional y el antagonismo en células inalteradas incluyen la regulación por aumento de varios genes dependientes del elemento de respuesta de glucocorticoides (GRE) (PEPCK, tirosina amino transferasa, aromataasa). Además, pueden usarse tipos celulares específicos susceptibles a la activación por GR, tal como la expresión de osteocalcina en osteoblastos que están regulados por disminución por los glucocorticoides; hepatocitos primarios que muestran regulación por aumento mediada por glucocorticoides de PEPCK y glucosa-6-fosfato (G-6-Pasa)). La expresión génica mediada por GRE también se ha demostrado en líneas celulares transfectadas usando secuencias reguladas por GRE bien conocidas (por ejemplo, el promotor del virus del tumor mamario del ratón (MMTV) transfectado en dirección 5' de una construcción de un gen indicador). Los ejemplos de construcciones de genes indicadores útiles incluyen luciferasa (luc), fosfatasa alcalina (ALP) y cloranfenicol acetil transferasa (CAT). La evaluación funcional de la represión transcripcional puede realizarse en líneas celulares tales como monocitos o fibroblastos de piel humana. Los ensayos funcionales útiles incluyen aquellos que miden la expresión de IL-6 estimulada por IL-1beta; la regulación por disminución de colagenasa, ciclooxigenasa-2 y diversas quimiocinas (MCP-1, RANTES); la liberación de citocinas estimulada por LPS, por ejemplo, TNF α ; o la expresión de genes regulada por los factores de transcripción NFkB o AP-1 en líneas celulares transfectadas.

Típicamente, los compuestos que se ensayan en ensayos de células completas también se ensayan en un ensayo de citotoxicidad. Los ensayos de citotoxicidad se usan para determinar el grado al que un efecto modulador percibido se debe a efectos celulares que no son de unión a GR. En un aspecto ejemplar, el ensayo de citotoxicidad incluye poner en contacto una célula constitutivamente activa con el compuesto de ensayo. Cualquier disminución en la actividad celular indica un efecto citotóxico.

C. Especificidad

Los compuestos de la presente divulgación pueden someterse a un ensayo de especificidad (también mencionado en este documento como ensayo de selectividad). Típicamente, los ensayos de especificidad incluyen ensayar un compuesto que se une a GR *in vitro* o en un ensayo basado en células para el grado de unión a proteínas que no son GR. Los ensayos de selectividad pueden realizarse *in vitro* o en sistemas basados en células, como se describe anteriormente. La unión puede ensayarse frente a cualquier proteína apropiada que no sea GR, incluyendo anticuerpos, receptores, enzimas y similares. En un aspecto ejemplar, la proteína de unión que no es GR es un receptor de superficie celular o un receptor nuclear. En otro aspecto ejemplar, la proteína que no es GR es un receptor de esteroides, tal como un receptor de estrógenos, receptor de progesterona, receptor de andrógenos o receptor de mineralocorticoides.

Los términos y expresiones que se han empleado en este documento se usan como términos de descripción y no de

limitación, y no hay ninguna intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir equivalentes de las características mostradas y descritas, o partes de las mismas, reconociéndose que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Además, una cualquiera o más de las características de cualquier realización de la invención pueden combinarse con una cualquiera o más de otras características de cualquier otra realización de la invención, sin alejarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las características de los compuestos moduladores de GR son igualmente aplicables a los métodos de tratamiento de estados patológicos y/o las composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

VIII. Métodos de tratamiento y reducción de los efectos secundarios de los esteroides

Los compuestos y composiciones de la presente divulgación son útiles en una diversidad de métodos tales como tratamiento de un trastorno o afección o reducción de los efectos secundarios del tratamiento con glucocorticosteroides.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides (GR) con inhibición sustancial por la transrepresión inducida por GR, donde el método incluye poner en contacto un GR con una composición que incluye un glucocorticosteroide antiinflamatorio capaz de inducir tanto la transactivación de GR como la transrepresión de GR, y un modulador de GR de la presente divulgación, en una cantidad suficiente para inhibir la transactivación inducida por GR sin inhibir sustancialmente la transrepresión inducida por GR, inhibiendo de ese modo la transactivación inducida por GR sin inhibir sustancialmente la transrepresión inducida por GR. En algunos aspectos, el método de inhibición de la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides (GR) sin inhibir sustancial la transrepresión inducida por GR, incluye poner en contacto el GR con una composición que incluye el compuesto (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona.

Para aquellos moduladores de GR de la presente divulgación que pueden inhibir la transactivación, los compuestos pueden inhibir la transactivación cuando se reduce la transactivación inducida por GR de la expresión génica en al menos aproximadamente un 50 %, respecto al nivel de expresión génica observada en ausencia del modulador de GR. Por ejemplo, la transactivación inducida por GR puede inhibirse en al menos aproximadamente un 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 o 99 %. En algunos aspectos, la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides se inhibe en al menos aproximadamente un 50 %. En otros aspectos, la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides se inhibe en al menos aproximadamente un 65 %. En algunos otros aspectos, la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides se inhibe en al menos aproximadamente un 75 %. En otros aspectos más, la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides se inhibe en al menos aproximadamente un 85 %. En otros aspectos más, la transactivación inducida por el receptor de glucocorticoides se inhibe en al menos aproximadamente un 95 %.

Para aquellos moduladores de GR de la presente divulgación que pueden inhibir la transactivación, algunos de los moduladores de GR pueden ser capaces de hacerlo sin inhibir sustancialmente al mismo tiempo la actividad de transrepresión inducida por GR. Por ejemplo, se considera que la transrepresión inducida por GR no se inhibe sustancialmente cuando, en presencia de la composición de la presente divulgación, la actividad de transrepresión inducida por GR se inhibe en menos de aproximadamente un 75 %, respecto al nivel de actividad de transrepresión inducida por GR en ausencia del modulador de GR de la presente divulgación. También se considera que la transrepresión inducida por GR no se inhibe sustancialmente cuando la actividad de transrepresión inducida por GR se inhibe en menos de aproximadamente un 70, 60, 50, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 o 1 %, respecto al nivel de actividad de transrepresión inducida por GR en ausencia del modulador de GR de la presente divulgación. En algunos aspectos, la actividad de transrepresión inducida por GR se inhibe en menos de aproximadamente un 50 %. En otros aspectos, la actividad de transrepresión inducida por GR se inhibe en menos de aproximadamente un 25 %. En algunos otros aspectos, la actividad de transrepresión inducida por GR se inhibe en menos de aproximadamente un 10 %.

En otros aspectos, la relación de inhibición porcentual de la inhibición de transactivación inducida por GR a la inhibición porcentual de la inhibición de la transrepresión inducida por GR puede ser de aproximadamente 1000 a 1. Por ejemplo, la relación de inhibición porcentual de la inhibición de la transactivación inducida por GR a la inhibición porcentual de la inhibición de la transrepresión inducida por GR puede ser de aproximadamente 1000, 500, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 25, 20, 15, 10, 5, 4, 3, 2 o 1.

En algunos otros aspectos, la transactivación inducida por GR está causada por el glucocorticosteroide antiinflamatorio descrito anteriormente.

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno o afección, que incluye administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye un glucocorticosteroide antiinflamatorio y un modulador de GR de la presente divulgación. En algunos otros aspectos, el glucocorticosteroide antiinflamatorio y el modulador de GR de la presente divulgación modulan la actividad de un GR. Las enfermedades y afecciones incluyen, entre otras, afecciones inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias. En algunos aspectos, el trastorno o afección puede ser glaucoma, enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide,

- asma y rinitis, alergias y enfermedades autoinmunitarias. La enfermedad autoinmunitaria representativa incluye, aunque sin limitación, enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, incluyendo afecciones tales como COPD, asma (por ejemplo, asma intrínseco, asma extrínseco, asma por polvo, asma infantil), bronquitis, incluyendo asma bronquial, lupus eritematoso diseminado (LED), esclerosis múltiple, diabetes mellitus de tipo I y complicaciones asociadas con los mismos, eczema atópico (dermatitis atópica), dermatitis por contacto y dermatitis eczematosa adicional, enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), aterosclerosis y esclerosis lateral amiotrófica. Otras enfermedades autoinmunitarias incluyen trasplantes de tejidos y órganos y alergias.
- En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de reducción de los efectos secundarios del tratamiento con glucocorticosteroides, que incluye la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que incluye un glucocorticosteroide antiinflamatorio y un modulador de GR que tiene la estructura de la presente divulgación. En algunos aspectos, los efectos secundarios del tratamiento con glucocorticosteroides pueden ser ganancia de peso, glaucoma, retención de líquidos, aumento de la presión sanguínea, cambios de humor, cataratas, alta concentración de azúcar en sangre, diabetes, infección, pérdida de calcio de los huesos, osteoporosis o irregularidades menstruales. Los efectos secundarios adicionales incluyen atrofia muscular, redistribución de las grasas, retardo en el crecimiento y aspecto cushingoid.
- Otras afecciones que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen alcoholismo, síntomas de abstinencia de alcohol y deterioros cognitivos asociados con el exceso de consumo de alcohol. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar el cáncer, tal como cáncer del hueso, mama, próstata, ovario, piel, cerebro, vejiga, cuello del útero, hígado, pulmón, etc. Otros cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la presente divulgación incluyen leucemia, linfoma, neuroblastoma, entre otros. Cuando se administran para el tratamiento del cáncer, los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse por separado o en combinación con un agente antineoplásico tal como taxanos, taxol, docetaxel, paclitaxel, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorrubicina, valrubicina, bleomicina, cisplatino, entre otros.

Ensayos para identificar moduladores de GR

- Los moduladores de GR de esta divulgación pueden ensayarse para la inhibición de la transactivación inducida por GR sin inhibir sustancialmente al mismo tiempo la transrepresión inducida por GR en una diversidad de ensayos. Los moduladores de GR de la presente divulgación que inhiben la transactivación inducida por GR pueden identificarse midiendo la cantidad de tirosina aminotransferasa expresada en presencia de la transactivación inducida por GR en un modelo celular (hepatocitos de hígado humano). Los moduladores de GR útiles en la presente divulgación pueden ser aquellos que inhiben la transactivación inducida por GR en al menos aproximadamente un 50 %.
- Además, los moduladores de GR de la presente divulgación inducen la transactivación, algunos de los cuales pueden ser capaces de hacerlo sin inhibir al mismo tiempo la actividad de transrepresión inducida por GR en más de aproximadamente un 50 %. Específicamente, las composiciones de la presente divulgación que pueden inducir la transactivación sin inhibir sustancialmente al mismo tiempo la actividad de transrepresión inducida por GR de dexametasona con respecto a la liberación de TNF α activada por LPS (gen sensible a NF κ B), pueden identificarse usando un modelo basado en células (células mononucleares de sangre periférica humana), puede administrarse dexametasona a las células y puede medirse la liberación de TNF α . Después de la adición del modulador de GR de la presente divulgación, puede medirse de nuevo la liberación de TNF α y compararse con la cantidad liberada en ausencia del modulador de GR. Un modulador de GR de la presente divulgación que no bloquea sustancialmente el efecto de la dexametasona, no inhibe sustancialmente la transrepresión inducida por GR.

IX. Ejemplos

- Las estructuras se nombran de acuerdo con la nomenclatura estándar de la IUPAC usando el paquete de nombrado ChemDraw de CambridgeSoft.

Los espectros de RMN ^1H se registraron a temperatura ambiente usando un espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de triple resonancia de detección inversa de 5 mm para la detección de H1, C13 y P31 o un espectrómetro Bruker Avance DRX (400 MHz) con una sonda TXI de triple resonancia de detección inversa de 5 mm o un espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz).

Los experimentos de espectrometría de masas (CLEM) para determinar los tiempos de retención y los iones de masas asociadas se realizaron usando los siguientes métodos:

Método A: Se realizaron experimentos usando un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Platform LC con electronebulización iónica positiva y negativa y una detección ELS/matriz de diodos usando una columna Phenomenex Luna, 3 micrómetros C18 (2) 30 x 4,6 mm, y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolventes fue 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) para los primeros 50 segundos, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1

minuto más.

Método B: Se realizaron experimentos usando un espectrómetro de masas cuadrupolar VG Platform II con electronebulización iónica positiva y negativa y una detección ELS/matriz de diodos usando una columna Phenomenex Luna, 3 micrómetros C18 (2) 30 x 4,6 mm, y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolventes inicial fue 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) para los primeros 30 segundos, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 2 minutos más.

Método C: Se realizaron experimentos usando un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters ZMD con electronebulización iónica positiva y negativa y una detección ELS/matriz de diodos usando una columna Phenomenex Luna, 3 micrómetros C18 (2) 30 x 4,6 mm, y un caudal de 2 ml/minuto. El sistema de disolventes fue 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) para los primeros 50 segundos, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 4 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 1 minuto más.

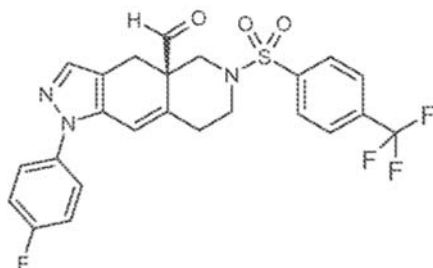
Método D: Se realizaron experimentos usando un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Micromass ZQ2000 unido a una sistema de UPLC Waters Acquity con un detector de UV PDA usando un Acquity UPLC BEH C18, 1,7 micrómetros, 100 x 2,1 mm, mantenido a 40 °C. El espectrómetro tiene una fuente de electronebulización que funciona en modo iónico positivo y negativo. El sistema de disolventes inicial fue 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) durante 0,4 minutos, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 6,4 minutos.

Método E: Se realizaron experimentos usando un espectrómetro de masas cuadrupolar Waters Micromass ZQ2000 unido a un sistema de CL Hewlett Packard HP1100 con un detector de UV DAD usando una Higgins Clipseus, 5 micrómetros, C18, 100 x 3,0 mm, mantenido a 40 °C. El espectrómetro tiene una fuente de electronebulización que funciona en modo iónico positivo y negativo. El sistema de disolventes inicial fue 95 % de agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) durante 1,0 minutos, seguido de un gradiente hasta 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 15 minutos. El sistema de disolventes final se mantuvo constante durante 5 minutos más.

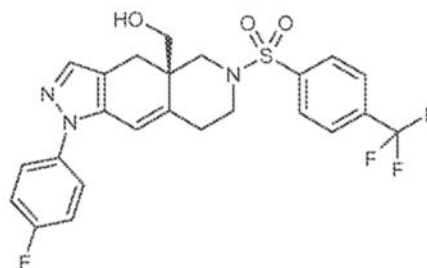
Método F: Se realizaron experimentos usando un espectrómetro de masas cuadrupolar Agilent Infinity 1260 LC 6120 con electronebulización iónica positiva y negativa y detección de ELS/UV @ 254 nm usando una columna Agilent Zorbax Extend C18, Rapid Resolution HT, 1,8 micrómetros, C18, 30 x 4,6 mm, y un caudal de 2,5 ml/minuto. El sistema de disolventes inicial fue 95 % de que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente A) y 5 % de acetonitrilo que contenía 0,1 % de ácido fórmico (disolvente B) aumentando a 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B durante los siguientes 3,0 minutos, después el caudal se elevó a 4,5 ml/minuto y se mantuvo durante 0,5 minutos a 95 % de B. Durante 0,1 minutos el gradiente se devolvió a 95 % de A y 5 % de B y 3,5 ml/minuto y se mantuvo en estas condiciones durante 0,3 minutos; los últimos 0,1 minutos dieron como resultado la vuelta a las condiciones de partida iniciales, 95 % de A y 5 % de B a 2,5 ml/minuto.

Intermedio 1. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído y

Intermedio 2. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanol



Intermedio 1



Intermedio 2

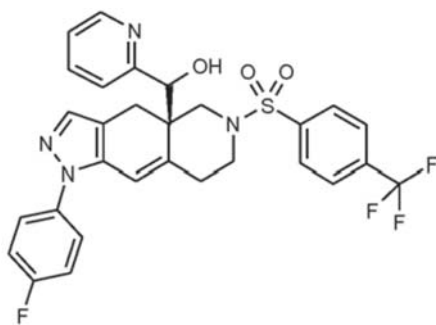
Una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (2,12 g, 3,96 mmol) se disolvió en diclorometano seco y se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en diclorometano, 16 mmol, 16

ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura de reacción a $<-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con agua (6 ml), se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos, después se calentó a $>0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Se añadió bicarbonato sódico sólido (5,5 g) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se añadió exceso de sulfato sódico (~ 20 g) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 15 minutos más. Los materiales sólidos se retiraron por filtración y se enjuagaron con un poco de diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:7 en volumen), seguido de acetato de etilo para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído en forma de una espuma de color blanco (0,62 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,48 (s, 1 H); 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,39-7,40 (m, 3 H); 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,52 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 4,32 (d, J = 12,3 Hz, 1 H); 3,90 (s, 1 H); 3,14 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 2,65-2,80 (m, 1H); 2,51-2,52 (m, 4 H) y (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanol en forma de un sólido de color blanco (1,0 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,40-7,41 (m, 3 H); 7,14-7,15 (m, 2 H); 6,31 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 4,11-4,12 (m, 1 H); 4,02 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 1 H); 3,78 (dd, J = 11,5, 5,6 Hz, 1 H); 3,34 (dd, J = 11,4, 8,1 Hz, 1 H); 3,13 (d, J = 15,8 Hz, 1 H); 2,74-2,76 (m, 1 H); 2,59-2,60 (m, 1 H); 2,41 (d, J = 15,5 Hz, 1 H); 2,24-2,25 (m, 2 H); 2,04 (s, 1 H).

Intermedio 1. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído

Una solución de cloruro de oxalilo (7,35 g, 58,8 mmol) en diclorometano seco (160 ml) se enfrió a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno y se trató gota a gota con dimetilsulfóxido seco (9,55 g, 122,5 mmol), de manera que la temperatura no aumentó por encima de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos. Se añadió una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanol (12,40 g, 24,5 mmol) en diclorometano seco (140 ml) de manera que la temperatura no se elevó por encima de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 2 horas permitiendo que la temperatura se elevara a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota trietilamina (12,64 g, 125 mmol) de manera que la temperatura no se elevó por encima de $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla resultante se agitó hasta que la temperatura alcanzó $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió agua (100 ml), las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y diclorometano (1:1 en volumen), seguido de acetato de etilo, para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído en forma de una espuma de color blanco (11,8 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,48 (s, 1H); 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,39-7,40 (m, 3 H); 7,15-7,16 (m, 2 H); 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 4,32 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1 H); 3,90 (dd, J = 11,0, 5,6 Hz, 1 H); 3,14 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 2,71-2,73 (m, 1 H); 2,60 (d, J = 16,4 Hz, 1 H); 2,49-2,51 (m, 3 H).

Intermedio 3. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)-(R/S)-metanol

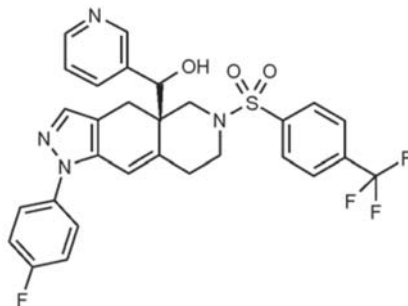


Se añadió 2-bromopiridina (6,50 g, 40 mmol) a cloruro de isopropil magnesio (solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 20 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se calentó a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 105 minutos. La mezcla se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído (5,5 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con agua (20 ml), seguido de ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 40 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se extrajo con diclorometano (x2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 20-80 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar la mezcla diastereoisomérica (2:1) de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)-(R/S)-metanol en forma de una espuma de color blanquecino (3,25 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,29 (d, J = 4,8 Hz, 1 H); 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,84-7,86 (m, 3 H); 7,44-7,46 (m, 1 H); 7,29-7,30 (m, 1,5 H); 7,09-7,10 (m, 3,5 H); 6,95-6,97 (m, 2,5 H);

6,41 (s, 0,5 H); 6,18 (s, 1 H); 5,11 (s, 0,5 H); 5,04 (s, 1 H); 4,87 (s, 1 H); 4,50 (d, J = 11,8 Hz, 1 H); 4,10 (d, J = 13,3 Hz, 2,5 H); 3,80 (d, J = 12,1 Hz, 0,5 H); 3,69 (s, 0,5 H); 3,24 (d, J = 16,6 Hz, 1 H); 3,09-3,13 (m, 1,5 H); 2,54-2,58 (m, 2,5 H); 2,25-2,27 (m, 1 H); 2,11 (d, J = 16,6 Hz, 1 H); 1,43 (s, 0,5 H).

5 El siguiente intermedio 4 se preparó de un modo similar a partir de los materiales de partida apropiados:

Intermedio 4. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-3-il)-(R/S)-metanol



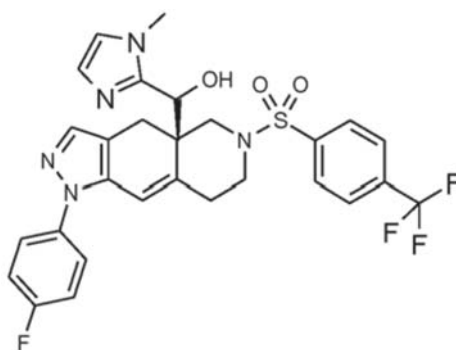
10

CLEM (Método C, IEN): TR 2,84 min, m+H = 585,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,18 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1 H); 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1 H); 7,04-7,05 (m, 4 H); 6,92 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1 H); 6,10 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 5,18 (s, 1 H); 4,34 (dd, J = 12,3, 2,3 Hz, 1 H); 4,15 (d, J = 11,2 Hz, 1 H); 3,42 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 3,25 (s, 1 H); 2,66 (t, J = 12,0 Hz, 1 H); 2,52 (d, J = 15,4 Hz, 1 H); 2,34 (d, J = 12,3 Hz, 1 H); 2,17 (d, J = 16,8 Hz, 1 H).

15

Intermedio 5. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,4,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)-(R/S)-metanol

20



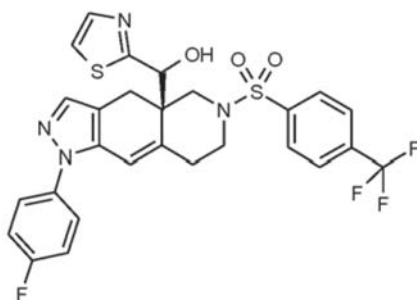
Se disolvió 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (47 µl, 0,48 mmol) en éter dietílico (2 ml) y se enfrió a -75 °C en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota butil litio (2,5 M en hexanos; 192 µl, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a -75 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído (252 mg, 0,5 mmol) en éter dietílico (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con agua (10 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con más éter dietílico (x2), seguido de diclorometano (x2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: de 17,5 a 25 % de acetona en ciclohexano) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)-(R/S)-metanol en forma de un polvo de color blanco (82 mg). CLEM (Método A, IEN): TR 2,74 min, m+H = 588,1

25

30

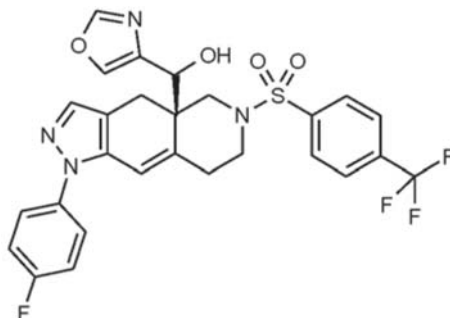
35 Los siguientes intermedios 6-9 se prepararon de un modo similar a partir del material de partida adecuado:

Intermedio 6. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)-(R/S)-metanol



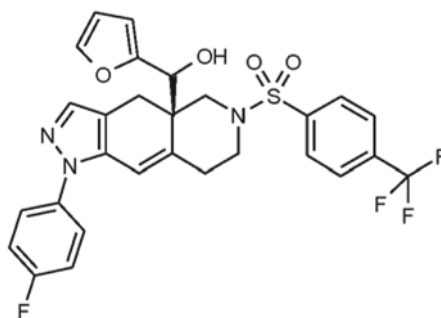
5 CLEM (Método C, IEN): TR 3,83 min, m+H = 591,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (t, J = 9,5 Hz, 4 H); 7,83 (t, J = 8,6 Hz, 4 H); 7,71 (d, J = 3,2 Hz, 1 H); 7,39-7,40 (m, 2 H); 7,35 (s, 1 H); 7,30 (d, J = 3,2 Hz, 1 H); 7,21-7,22 (m, 2 H); 7,13-7,15 (m, 4 H); 7,03-7,04 (m, 2 H); 6,43 (s, 1 H); 6,28 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 5,47 (d, J = 5,5 Hz, 1 H); 5,27 (d, J = 5,4 Hz, 1 H); 4,34 (d, J = 12,2 Hz, 1 H); 4,13 (t, J = 8,8 Hz, 0,5 H); 3,85 (d, J = 5,6 Hz, 1 H); 3,60-3,65 (m, 1H); 3,40 (s, 0,5 H); 3,37 (d, J = 6,1 Hz, 1 H); 3,15 (d, J = 16,3 Hz, 1 H); 2,74 (d, J = 12,3 Hz, 1 H); 2,67 (dd, J = 11,7, 3,8 Hz, 1 H); 2,59 (d, J = 16,7 Hz, 1 H); 2,38 (d, J = 11,8 Hz, 1 H); 2,19 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 1,43 (s, 3 H).

10 Intermedio 7. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)-(oxazol-4-il)-(R/S)-metanol



15 CLEM (Método A, IEN): TR 3,77 min, m+H = 575,2.

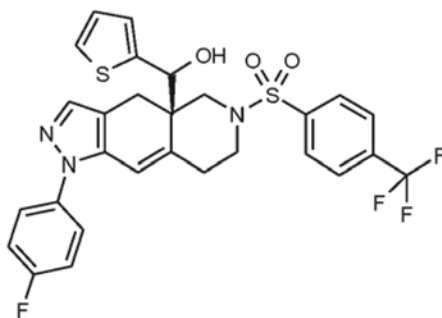
Intermedio 8. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)-(furan-2-il)-(R/S)-metanol



20

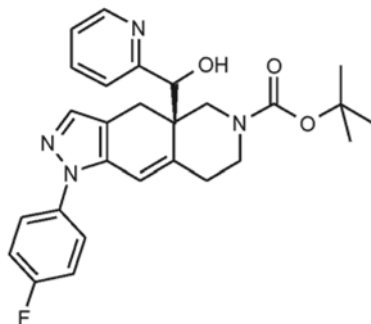
CLEM (Método A, IEN): TR 4,04 min, m+H = 574,1.

25 Intermedio 9. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)-(tiofen-2-il)-(R/S)-metanol



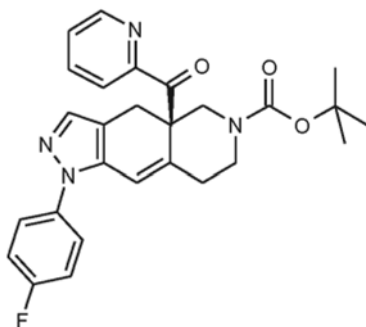
CLEM (Método A, IEN): TR 4,11 min, m+H = 590,1.

5 **Intermedio 10. 1-(4-fluorofenil)-4a-(R/S)-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo**



- 10 Una solución de 2-bromopiridina (182 μ l, 1,82 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) se enfrió a -78 $^{\circ}$ C y se añadió gota a gota butilitio (2,5 M en hexanos, 730 μ l, 1,82 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 $^{\circ}$ C. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-formil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (800 mg, 2 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 $^{\circ}$ C.
- 15 La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 0 $^{\circ}$ C durante 1 hora, después de lo cual la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos, después se extrajo con diclorometano (x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 30-50 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar la mezcla diastereoisomérica de 1-(4-fluorofenil)-4a-(R/S)-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de una espuma de color pajizo (410 mg). CLEM (Método C, IEN): TR 2,64/2,81 min, m+H = 477,3.

25 **Intermedio 11. 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo**

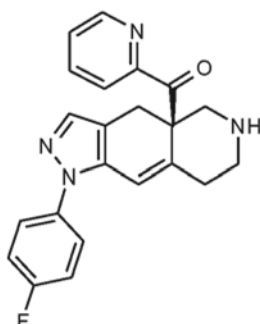


- 30 Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-(R/S)-(hidroxi(piridin-2-il)metil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (410 mg, 0,86 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se trató con 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (547 mg, 1,29 mmol; peryodinano de Dess-Martin) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución saturada de

hidrogenocarbonato sódico (20 ml), seguido de diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 20-40 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de una espuma de color amarillo pálido (185 mg). CLEM (Método B, IEN): TR 4,13 min, m+H = 475,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (d, J = 4,8 Hz, 2 H); 7,44-7,45 (m, 5 H); 7,15-7,16 (m, 3 H); 6,51 (s, 2 H); 2,83 (s a, 5 H); 2,49 (s, 1 H); 1,43 (s, 9 H).

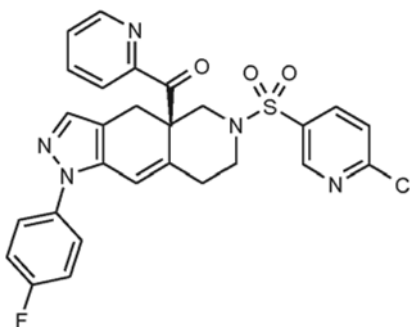
10 **Procedimiento alternativo:** Se añadió 2-bromopiridina (110,0 g, 690 mmol) en forma de una solución en éter dietílico (200 ml) a una solución enfriada (-65 °C) de n-BuLi 2,5 M (275 ml, 690 mmol) en éter dietílico (200 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a de -70 °C a -65 °C. Después, a esta solución se añadió una suspensión de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (100,0 g, 230 mmol) en éter dietílico (1,0 l), manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a de
15 -70 °C a -65 °C. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético glacial (50 ml) y se diluyó con agua (200 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 20 % de cloruro sódico (250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar una espuma de color amarillo. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (350 g, malla 240-400) mediante elución con heptano/acetato de etilo (de 8:1 a 2:1) para dar 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (109,5 g) en forma de una espuma de color
20 amarillo.

Intermedio 12. (R)-(1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



25 Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (180 mg, 0,39 mmol) en HCl-dioxano (4 M, 4 ml) y la solución resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color
30 amarillo. CLEM (Método B, IEN): TR 0,30 y 2,01 min, m+H = 375,2.

Intermedio 13. (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

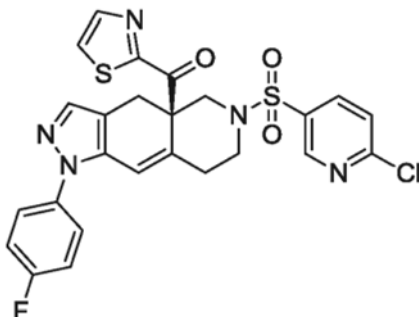


35 Una solución de (R)-(1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en diclorometano (2,5 ml) (2,7 ml, ~0,2 mmol) que contenía diisopropilamina (174 µl, 1 mmol) se añadió a cloruro de 6-cloro-piridin-3-sulfonilo (53 mg, 0,25 mmol) y diisopropilamina (100 µl, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó durante
40 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 20-30 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-

5 fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (85 mg). CLEM (Método B, IEN): TR 3,92 min, m+H = 550,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1 H); 7,85-7,86 (m, 3 H); 7,48-7,49 (m, 1 H); 7,42-7,43 (m, 2 H); 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H); 7,27 (s, 1 H); 7,15-7,16 (m, 2 H); 6,50 (s, 1 H); 5,57 (d, J = 12,4 Hz, 1 H); 4,23 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 3,85-3,95 (m, 1H); 2,86-2,87 (m, 3 H); 2,66 (d, J = 11,9 Hz, 1 H); 2,53 (d, J = 15,1 Hz, 1 H).

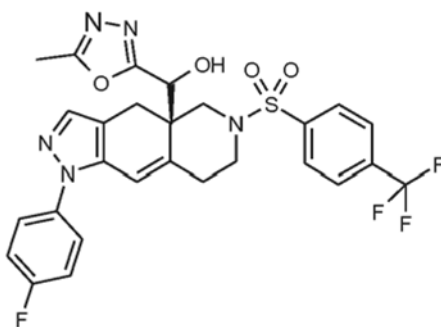
El siguiente intermedio 14 se preparó de un modo similar a partir de los materiales de partida apropiados:

10 Intermedio 14. (R)-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



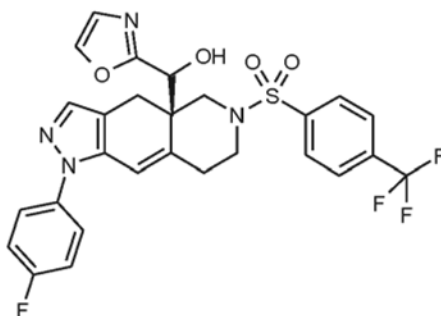
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,46 min, m+H = 555,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (1H, dd, J = 2,6, 0,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,46-7,40 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 0,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,97-3,91 (1H, m), 2,92-2,83 (3H, m), 2,69-2,63 (1H, m), 2,60-2,54 (1H, m).

20 Intermedio 15. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(R/S)-metanol



25 Se enfrió 2-metil-[1,3,4]-oxadiazol (140 mg, 1,67 mmol) en tetrahydrofurano seco (5 ml) a -78 °C y se añadió gota a gota butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 600 µl, 1,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 10 minutos a -78 °C. Se añadió en una porción dietileterato de bromuro de magnesio (400 mg, 1,55 mmol) y la mezcla se calentó a -45 °C durante 1,5 horas, donde la temperatura se mantuvo durante 20 minutos. La reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído (100 mg, 0,4 mmol) en tetrahydrofurano seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó mientras se dejaba que la mezcla de reacción se calentara lentamente a -5 °C. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de cloruro de amonio (6 ml) y agua suficiente para disolver las sales precipitadas. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 50-100 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar, en forma de una mezcla (~2:1) de diaestereoisómeros, (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(R/S)-metanol en forma de una espuma de color blanquecino (50 mg). CLEM (Método A, IEN): TR 3,38 min, m+H = 590,4; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 0,5 H); 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,85-7,87 (m, 3 H); 7,42-7,43 (m, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 7,20-7,21 (m, 2 H); 7,12-7,13 (m, 2,5 H); 6,43 (s, 0,4 H); 6,18 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 5,43 (d, J = 4,4 Hz, 1 H); 4,99 (s, 0,4 H); 4,30-4,32 (m, 1 H); 3,68-3,75 (m, 1 H); 3,48 (d, J = 16,7 Hz, 1 H); 3,29 (d, J = 16,2 Hz, 0,4 H); 3,02-3,05 (m, 1 H); 2,57 (d, J = 12,0 Hz, 3 H); 2,43-2,48 (m, 2 H); 2,35-2,37 (m, 2 H); 2,20 (s, 2 H).

Intermedio 16. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-(R/S)-metanol

g[isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)-(R/S)-metanol

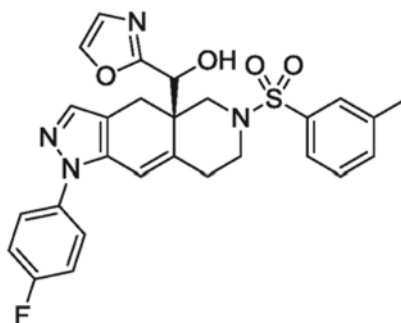
- 5 A una solución de oxazol (99 μ l, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,5 ml) se añadió un complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,65 mmol, 1,65 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a -78 $^{\circ}$ C y se añadió gota a gota butililitio (solución 1,6 M en hexanos, 1,20 ml, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos a -78 $^{\circ}$ C. Se añadió gota a gota una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído (250 mg, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante 2 horas. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de etanol/ácido acético (95:5, v/v; 50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), bicarbonato sódico saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-4 % de metanol en diclorometano) para proporcionar, en forma de una mezcla de diaestereoisómeros, (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)-(R/S)-metanol en forma de una espuma de color blanco (136 mg). CLEM (Método A, IEN): TR 3,68 min, m+H = 575,0.

20

Los siguientes intermedios 17-20 se prepararon de un modo similar a partir del material de partida adecuado:

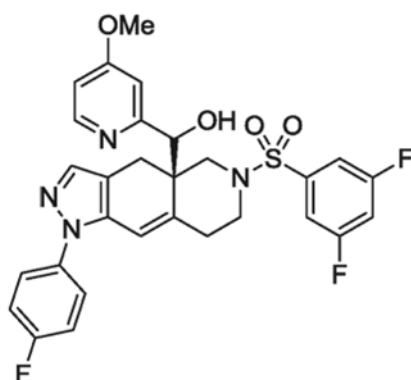
Intermedio 17. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)-(R/S)-metanol

25



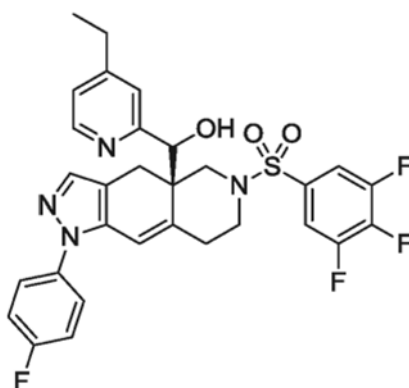
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,26 min, m+H = 521,1.

- 30 Intermedio 18. (R)-6-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)(R/S)-metanol



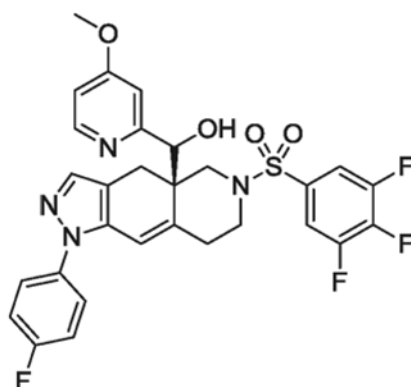
CLEM (Método F, EN-API): TR 1,70, 1,76 min, m+H = 583,2.

- 5 Intermedio 19. (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)-(R/S)-metanol



- 10 CLEM (Método F, EN-API): TR 1,97/2,10 min (mezcla de diastereómeros), m+H = 599,2.

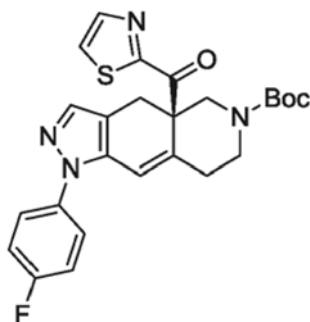
Intermedio 20. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)-(R/S)-metanol



15

CLEM (Método F, EN-API): TR 1,90 min, m+H = 601,2.

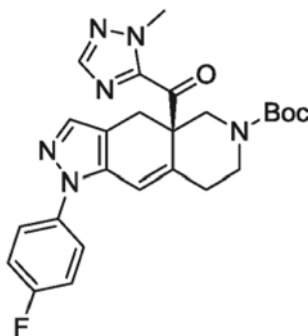
- 20 Intermedio 21. 1-(4-fluorofenil)4a-(tiazol-2-carbonil)4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se añadió 2-bromotiazol (0,643 ml, 7,14 mmol) en éter seco (7 ml) a n-butillitio (2,5 M en Hexanos) (2,92 ml, 7,31 mmol) en éter seco (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (1,0 g, 2,339 mmol) en éter seco (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a -78 °C. Se añadió agua (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color naranja oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-40 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido de color blanquecino (984 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,64 min, m+H = 480,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,64 (1H, s), 7,48-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,55 (1H, s), 5,60 (1H, s a), 4,49 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,21 (1H, s a), 3,28-3,25 (1H, m), 2,86-2,81 (3H, m), 2,49 (1H, d, J = 14,5 Hz), 1,55 (9H, s).

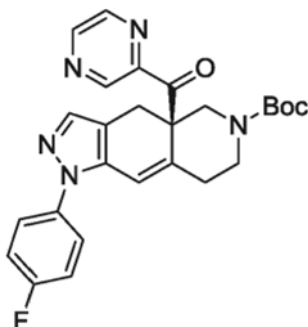
Los siguientes intermedios 22-30 se prepararon de un modo similar partiendo del material de partida adecuado:

Intermedio 22. 1-(4-fluorofenil)-4a-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,51 min, m+H = 479,3.

Intermedio 23. 1-(4-fluorofenil)-4a-(pirazin-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

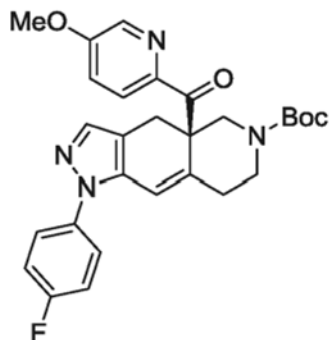


30

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,48 min, m+H = 476,3.

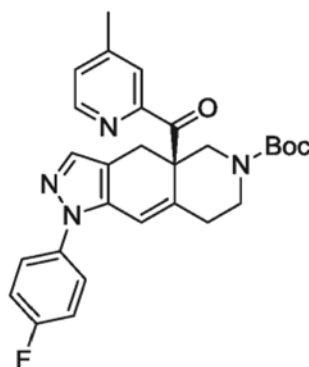
Intermedio 24. 1-(4-fluorofenil)-4a-(5-metoxipicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

5



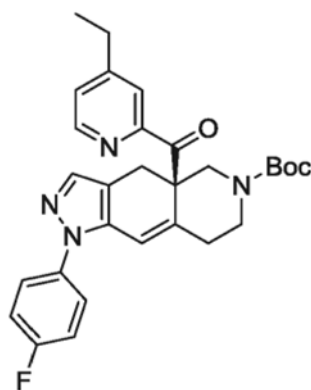
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 505,2.

10 Intermedio 25. 1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,82 min, m+H = 489,3.

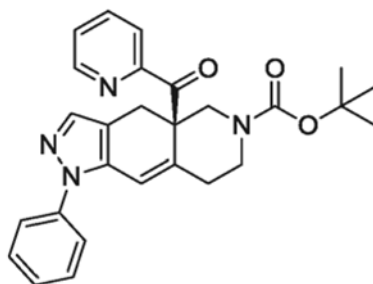
Intermedio 26. 4a-(4-etilpicolinoil)-1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



20

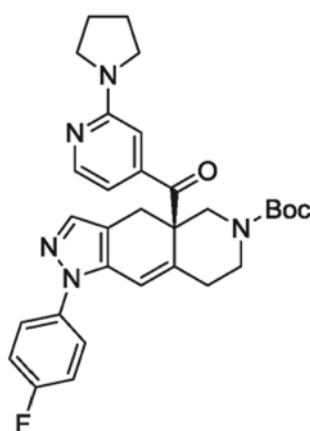
CLEM (Método F, EN-API): TR 3,05 min, m+H = 503,3.

25 Intermedio 27. 1-fenil-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



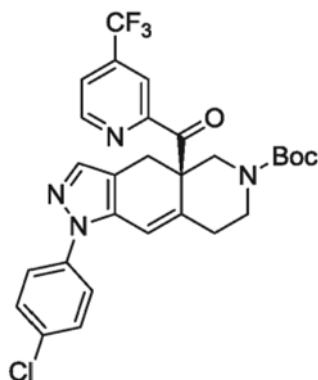
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 457.

- 5 Intermedio 28. 1-(4-fluorofenil)-4a-(2-pirrolidin-1-il)isonicotinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



- 10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,06 min, m+H = 544,0.

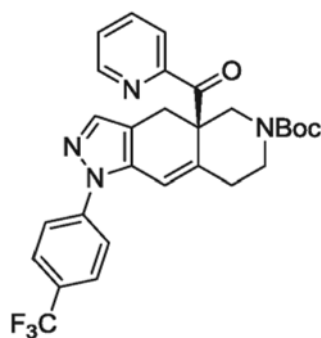
Intermedio 29. 1-(4-clorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



15

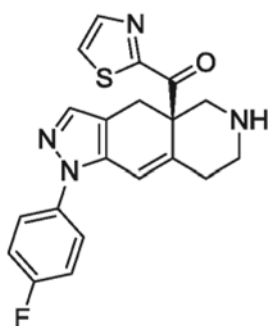
CLEM (Método F, EN-API): TR 3,02 min, m+H = 559,2.

- 20 Intermedio 30. 4a-picolinoil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



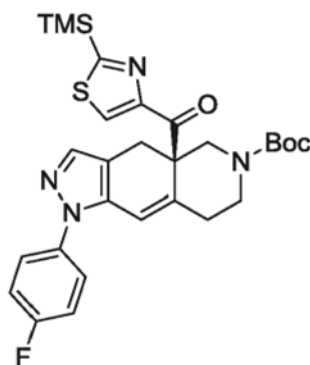
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,90 min, m+H = 525.

5 **Intermedio 31. 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-(1-(4-fluorofenil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona**



- 10 Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (1,0 g, 1,561 mmol) en ácido trifluoroacético al 20 %/diclorometano (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío, después el residuo en bruto se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno para dar trifluoroacetato de (R)-(1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona en forma de un sólido de color naranja (0,584 g). CLEM (Método F, EN-API): TR 1,30 min, m+H = 381,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,48 (1H, s), 7,46-7,41 (2H, m), 7,24-7,16 (2H, m), 6,57 (1H, s), 4,45 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,86 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,74-3,65 (2H, m), 3,34 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,12 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,89 (1H, d, J = 16,2 Hz), 2,82 (1H, d, J = 13,1 Hz), 2,62 (1H, d, J = 15,4 Hz).

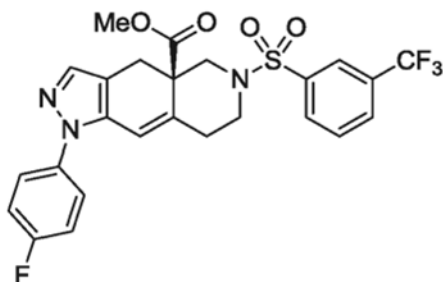
20 **Intermedio 32. 1-(4-fluorofenil)-4a-(2-(trimetilsilil)tiazol-4-carbonil)4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo**



- 25 Una solución de 4-bromo-2-(trimetilsilil)tiazol (304 μl, 1,784 mmol) en éter seco (2 ml) se añadió a una solución de butillitio (2,5 M en Hexanos) (731 μl, 1,828 mmol) en éter seco (1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (250 mg, 0,585 mmol) en éter seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 hora a -78 °C, y después se calentó lentamente a -50 °C durante 2 horas. Se añadió

agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color naranja oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-40 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-(2-(trimetilsilil)tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo en forma de un sólido espumoso de color amarillo pálido (76 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 553,3.

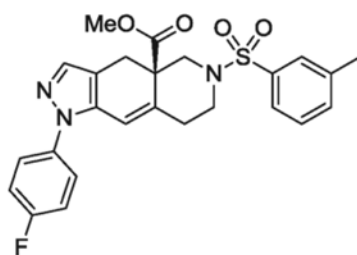
Intermedio 33. 1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (2,0 g, 4,68 mmol) en ácido trifluoroacético al 20 %/diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío, destilando azeotrópicamente tres veces con tolueno (~20 ml), para dar un aceite de color naranja oscuro. El aceite se disolvió en diclorometano (50 ml) y se añadió cloruro de 3-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (0,900 ml, 5,61 mmol), seguido de diisopropiletilamina (4,09 ml, 23,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después el disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color naranja oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-45 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (931 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,62 min, m+H = 536,2.

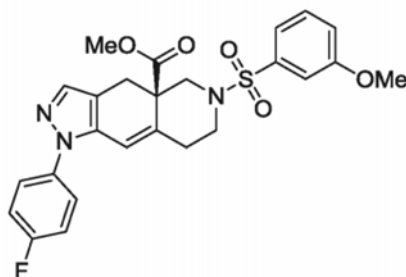
Los siguientes intermedios 34-54 se prepararon de un modo similar a partir del material de partida adecuado:

Intermedio 34. 1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



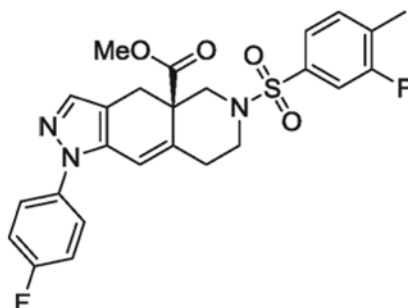
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,52 min, m+H = 482,2.

Intermedio 35. 1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



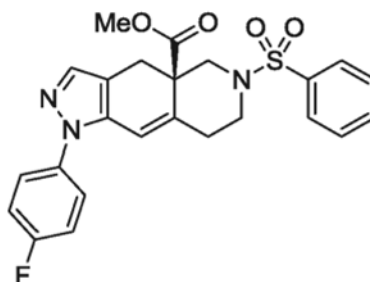
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,44 min, m+H = 498.

5 Intermedio 36. 6-((3-fluoro-4-metilphenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



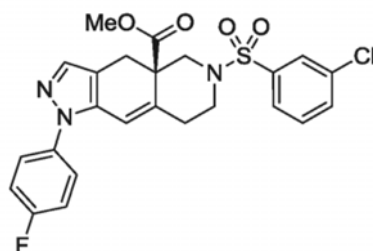
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 500.

10 Intermedio 37. 1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



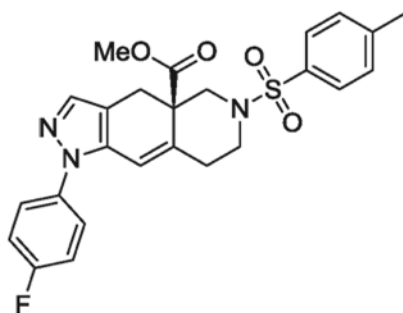
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,40 min, m+H = 468,2.

20 Intermedio 38. 6-((3-clorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



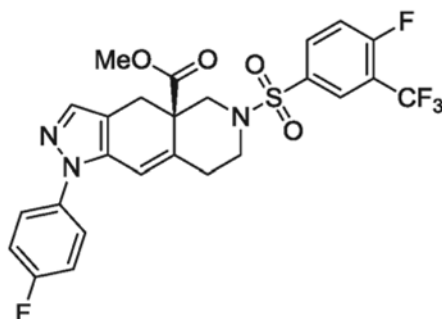
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,58 min, m+H = 502,2.

25 Intermedio 39. 1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



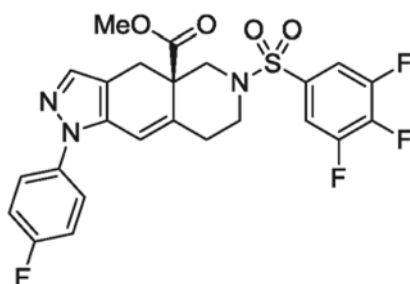
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,51 min, m+H = 482.

- 5 Intermedio 40. 6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



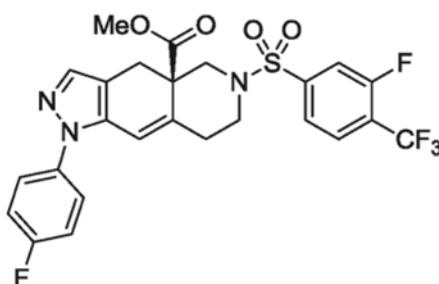
- 10 Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,66 min, m+H = 554.

Intermedio 41. 1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



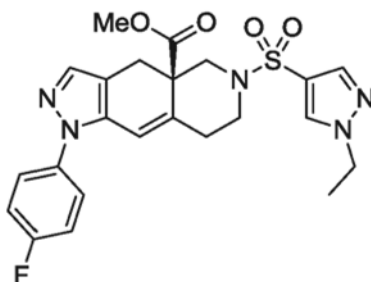
- 15 Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,59 min, m+H = 522,1.

- 20 Intermedio 42. 6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,88 min, m+H = 554,2.

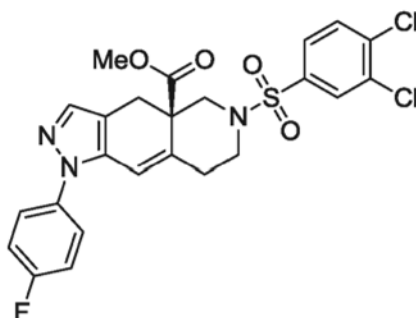
- 5 Intermedio 43. 6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



- 10 Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,38 min, m+H = 486,2.

Intermedio 44. 6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo

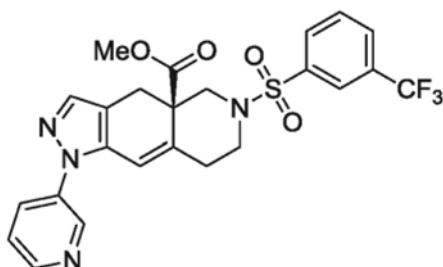
15



Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,71 min, m+H = 536.

20

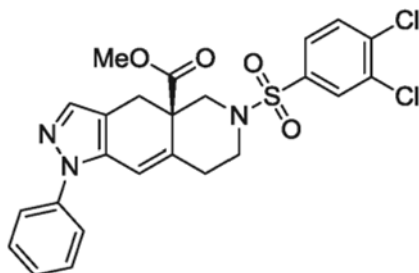
Intermedio 45. 1-(piridin-3-il)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



25

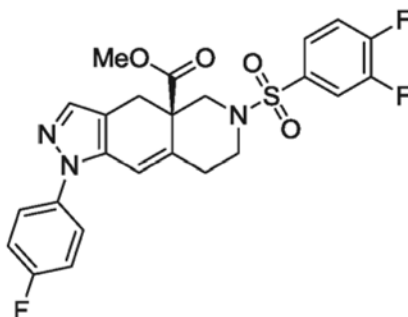
Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,24 min, m+H = 519.

- 30 Intermedio 46. 6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-fenil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



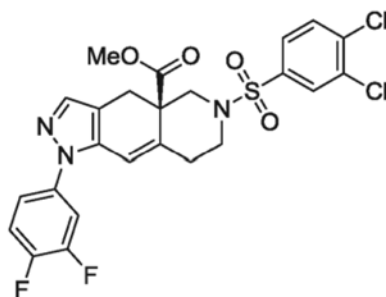
Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,68 min, m+H = 519.

5 Intermedio 47. 6-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



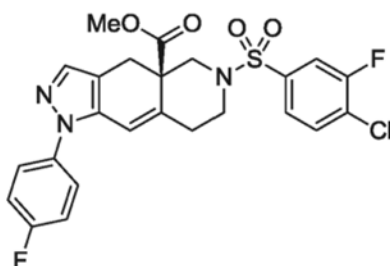
10 Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,48 min, m+H = 504.

15 Intermedio 48. 6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



20 Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,78 min, m+H = 555.

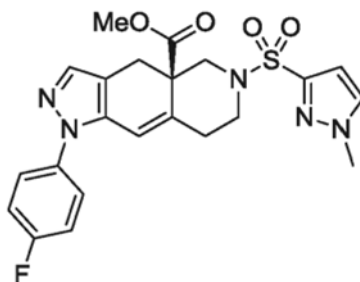
Intermedio 49. 6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



25

Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,59 min, m+H = 520,0.

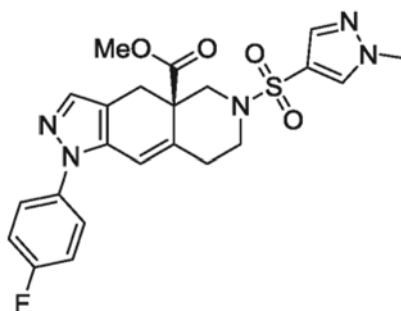
- 5 Intermedio 50. 1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



- 10 Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,00 min, m+H = 472,0.

Intermedio 51. 1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo

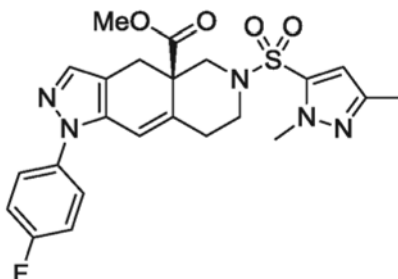
15



Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 1,99 min, m+H = 472.

20

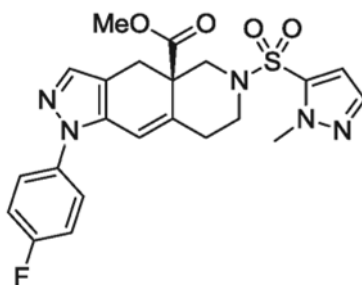
Intermedio 52. 6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



25

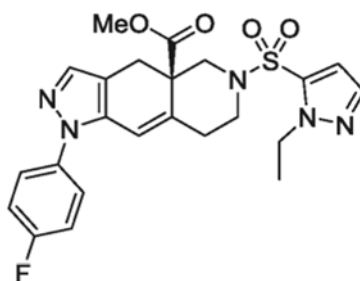
Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,23 min, m+H = 486,2.

- 30 Intermedio 53. 1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



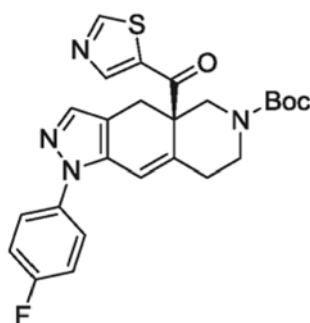
Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,15 min, m+H = 472,2.

5 Intermedio 54. 6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



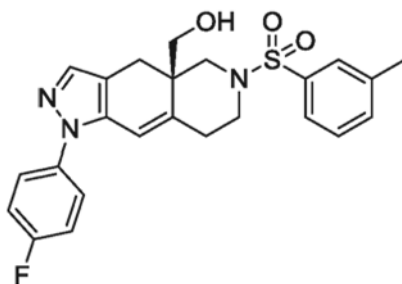
Usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API):
TR 2,26 min, m+H = 486,1.

10 Intermedio 55. 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-5-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se añadió 2-(trimetilsilil)tiazol (285 µl, 1,784 mmol) en éter seco (2 ml) a butillitio (2,5 M en Hexanos) (731 µl, 1,828 mmol) en éter seco (1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (250 mg, 0,585 mmol) en éter seco (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas a -78 °C. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-40 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-(2-(trimetilsilil)tiazol-5-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (88 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,38 min, m+H = 481,2.

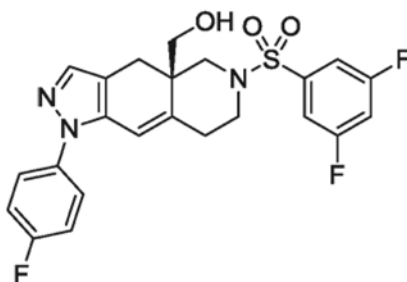
15 Intermedio 56. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanol



Se añadió lentamente superhidruro (solución 1 M en tetrahidrofurano, 43,2 ml, 43,2 mmol) a una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (5,2 g, 10,80 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio (acuosa, 100 ml) y se añadió acetato de etilo (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-80 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il metanol (4,45 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,36 min, m+H = 454.

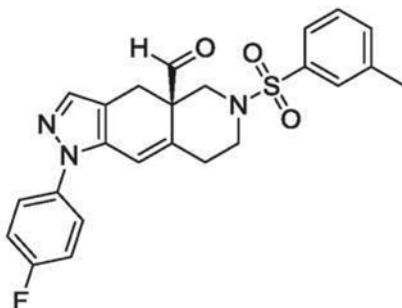
El siguiente intermedio 57 se preparó de un modo similar a partir de los materiales de partida apropiados:

Intermedio 57. (R)-6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il metanol



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,40 min, m+H = 476,2.

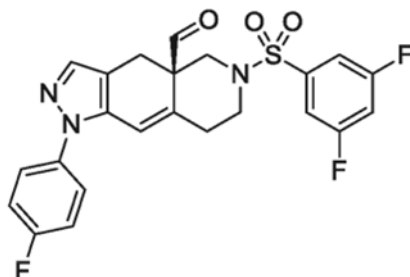
Intermedio 58. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído



Se disolvió (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il metanol (3,5 g, 7,72 mmol) en diclorometano (80 ml) y se añadió peryodinato de Dess-Martin (5,24 g, 12,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (acuosa, 50 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y el disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-80 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído (2,9 g) en forma de un sólido de color amarillo muy pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,46 min, m+H = 452.

Los siguientes intermedios 59-61 se prepararon de un modo similar a partir del material de partida adecuado:

Intermedio 59. (R)-6-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído

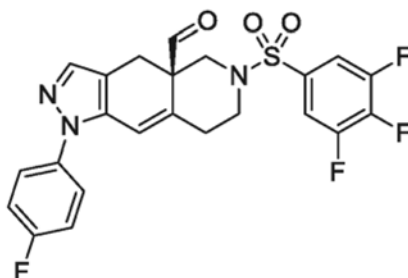


5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 474,2.

Intermedio 60. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído

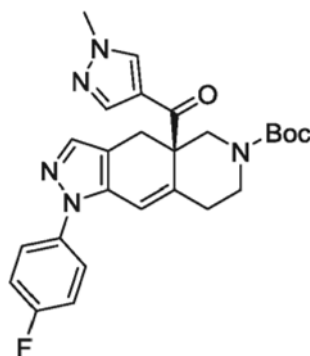
10



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,85 min, m+H+CH₃OH (muestra preparada en CH₃OH, dando metanol hemiacetal) = 524,2.

15

Intermedio 61. 1-(4-fluorofenil)-4a-(1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

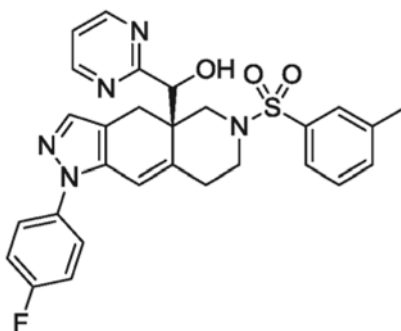


20

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,24 min, m+H = 478,2.

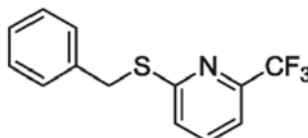
Intermedio 62. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirimidin-2-il)-(R/S)-metanol

25



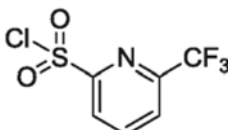
5 A una solución agitada de 2-(tributylestanil)pirimidina (428 μ l, 1,351 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió butillitio (2,5 M en hexanos) (554 μ l, 1,384 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota una solución de (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carbaldehído (200 mg, 0,443 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a -78 °C. Se añadió agua (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre acetonitrilo (25 ml) y hexanos (15 ml). La capa de hexano se descartó. La capa de acetonitrilo se concentró al vacío para dar un aceite de color naranja pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(pirimidin-2-il)metanol (75 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,27 min, m+H = 532,2.

15 **Intermedio 63. 2-(benciltio)-6-(trifluorometil)piridina**



20 A una suspensión de hidruro sódico (0,170 g, 4,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota fenilmetanotiol (0,338 ml, 2,88 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se añadió gota a gota 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (0,365 ml, 3,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió cuidadosamente metanol (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos más, después se añadieron agua (5 ml) y diclorometano (10 ml). La capa orgánica se recuperó usando un cartucho separador de fases, después se concentró al vacío para dar 2-(benciltio)-6-(trifluorometil)piridina (538 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,80 min, m+H = 270,1.

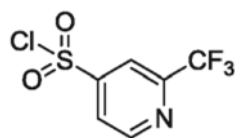
Intermedio 64. cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-2-sulfonilo



30 A una suspensión de 2-(benciltio)-6-(trifluorometil)piridina (580 mg, 2,154 mmol) en ácido acético (8 ml) y agua (4 ml) se añadió N-clorosuccinamida (1438 mg, 10,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar cloruro de 6-(trifluorometil)piridin-2-sulfonilo (436 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (inactivando con morfolina; Método F, EN-API): TR 1,84 min, (m+H+morfolina-Cl) = 297,1.

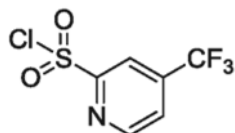
Los siguientes intermedios 65-66 se prepararon de un modo similar a partir de los materiales de partida adecuados:

40 **Intermedio 65. cloruro de 2-(trifluorometil)piridin-4-sulfonilo**



CLEM (inactivando con morfolina; Método F, EN-API): TR 2,03 min, (m+H+morfolina-Cl) = 297,1.

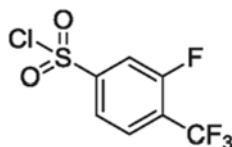
5 Intermedio 66. cloruro de 4-(trifluorometil)piridin-2-sulfonilo



CLEM (inactivando con morfolina; Método F, EN-API): TR 1,85 min, (m+H+morfolina-Cl) = 297,1.

10

Intermedio 67. cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo



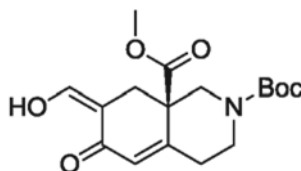
15 Se disolvió 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina (5 g, 27,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se trató con ácido tetrafluorobórico (solución acuosa al 48 %, 6,49 ml, 41,9 mmol) y nitrito de terc-butilo (4,98 ml, 41,9 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 hora. Mientras tanto, una suspensión de cloruro de cobre (I) (4,15 g, 41,9 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a 0 °C se saturó con gas de dióxido de azufre burbujeando el gas a través de la suspensión con agitación vigorosa durante 30 minutos. Cuando la reacción de diazotización se completó después de 1 hora, esta solución se añadió gota a gota a la suspensión de cloruro de cobre (I), provocando un desprendimiento vigoroso de gas. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, tiempo después del cual se vertió en 100 ml de una suspensión de hielo/agua. Se añadió éter dietílico (150 ml), provocando que se formara un precipitado, que se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar cloruro de 3-fluoro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (6,62 g) en forma de un aceite de color naranja. CLEM (inactivando con morfolina; Método F, EN-API): TR 2,25 min, (m+H+morfolina-Cl) = 314,1.

20

25

Intermedio 68. 7-(hidroximetileno)-6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidroisoquinolin-2,8a(1H)-dicarboxilato de 8a-metil (R,Z)-2-terc-butilo

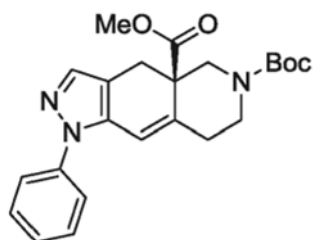
30



35 Se añadió hexametildisilazida de litio (12,93 ml, 12,93 mmol) a éter dietílico (20 ml) a -78 °C. Se añadió 6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidroisoquinolin-2,8a(1H)-dicarboxilato de 8a-metil (R)-2-terc-butilo (WO2005087769) (1,0 g, 3,23 mmol) en éter (5 ml), seguido de la adición de formiato de 2,2,2-trifluoroetilo (2,51 ml, 25,9 mmol) después de 20 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas, después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (8 ml), seguido de agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró para dar 7-(hidroximetileno)-6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidroisoquinolin-2,8a(1H)-dicarboxilato de 8a-metil (R,Z)-2-terc-butilo (1,09 g) en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (Método F, EN-API): TR 1,99 min, m-H = 336.

40

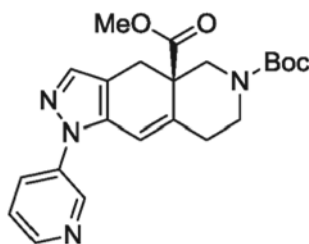
Intermedio 69. 1-fenil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo



5 Se suspendió 7-(hidroximetileno)-6-oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahidroisoquinolin-2,8a(1H)-dicarboxilato de 8a-metil (R,Z)-2-terc-butilo (1,09 g, 3,23 mmol) en ácido acético (20 ml) y se añadieron trihidrato de acetato sódico (0,265 g, 3,23 mmol) y fenilhidrazina (0,318 ml, 3,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadieron agua (20 ml) y diclorometano (20 ml) y las fases se separaron mediante un separador de fases. El disolvente se retiró para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-fenil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (694 mg) en forma de un sólido de color
10 amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,48 min, m+H = 410.

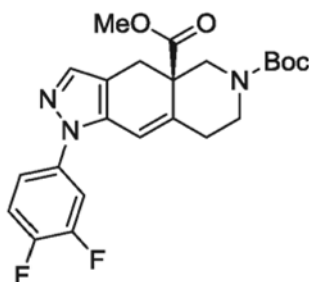
Los siguientes intermedios 70-73 se prepararon de un modo similar a partir de los materiales de partida adecuados:

15 Intermedio 70. 1-(piridin-3-il)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo



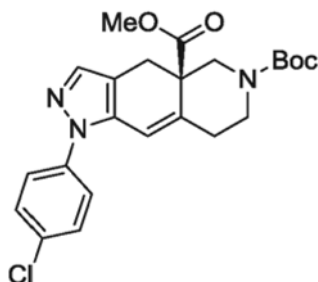
20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,03 min, m+H = 411

Intermedio 71. 1-(3,4-difluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo



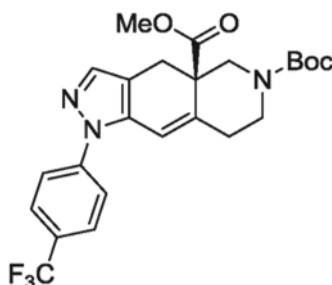
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,58 min, m+H = 446.

30 Intermedio 72. 1-(4-clorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo



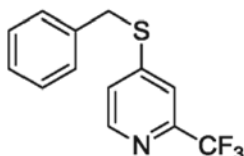
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 444,2.

- 5 Intermedio 73. 1-(4-(trifluorometil)fenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo



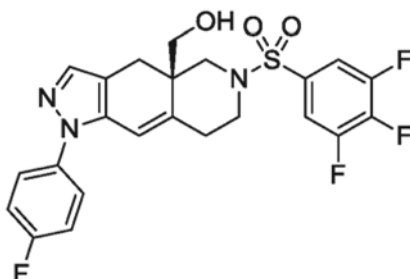
- 10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,76 min, m+H = 478.

Intermedio 74. 4-(benciltio)-2-(trifluorometil)piridina



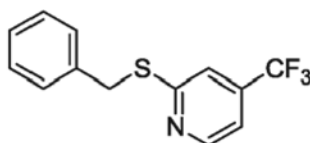
- 15 Se disolvieron 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina (141 μ l, 1,102 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (199 μ l, 1,322 mmol) y fenilmetanotiol (129 μ l, 1,102 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un microondas durante 30 minutos, después se repartió entre éter (25 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con éter (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-30 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 4-(benciltio)-2-(trifluorometil)piridina (224 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,79 min, m+H = 270,1.

- 25 Intermedio 75. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanol



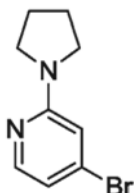
A una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (1,0 g, 1,918 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H) (1 M en Heptano) (7,67 ml, 7,67 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución se repartió entre acetato de etilo (150 ml) y sal de la Rochelle (150 ml). La capa orgánica se lavó con sal de la Rochelle (150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanquecino. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-90 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanol (680 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,58 min, m+H = 494,2.

Intermedio 76. 2-(benciltio)-4-(trifluorometil)piridina



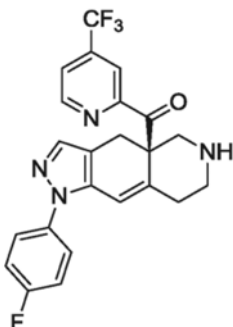
A una solución de fenilmetanotiol (356 µl, 3,03 mmol) y 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (369 µl, 3,03 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato potásico (628 mg, 4,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-20% de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 2-(benciltio)-4-(trifluorometil)piridina (510 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API): TR 3,04 min, m+H = 270,1.

Intermedio 77. 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)piridina



Se disolvió 2,4-dibromopiridina (1,0 g, 4,22 mmol) en etanol (40 ml) y se añadió pirrolidina (1,733 ml, 21,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-80 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 2-bromo-4-(pirrolidin-1-il)piridina (460 mg) en forma de un sólido de color blanco y 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)piridina (260 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 0,79 min, m+H = 227,1/229,1.

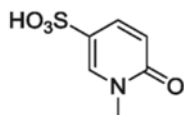
Intermedio 78. (R)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



40

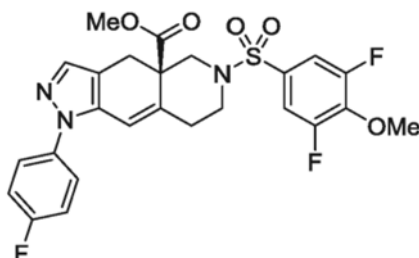
Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (2 g, 2,65 mmol) en una solución de HCl en dioxano (4 M) (13,27 ml, 53,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El disolvente se retiró al vacío para dar una goma de color naranja. Esto se trató con una mezcla de 10 % de metanol (que contenía 1 % de amoniaco)/diclorometano hasta la disolución completa de la goma, después el disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-10 % de metanol (que contenía 1 % de amoniaco) en diclorometano) para dar (R)-(1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona (810 mg) en forma de un sólido de color naranja pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 1,41 min, m+H = 443,2.

Intermedio 79. ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico, sal de amonio



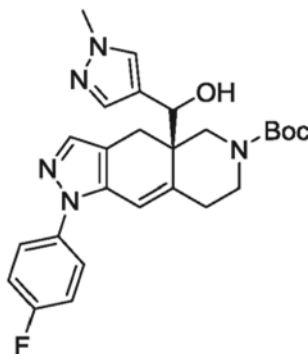
Se añadió gota a gota cuidadosamente ácido clorosulfónico (2 ml, 30,1 mmol) mediante una pipeta durante 5 minutos a 1-metilpiridin-2(1H)-ona pura agitada (8,09 ml, 82 mmol) y la solución viscosa resultante se agitó a 50 °C durante 40 horas. Después, la mezcla de reacción solidificada enfriada se añadió cuidadosamente a agua (100 ml), dando una solución de color pardo transparente. Esta solución se concentró al vacío a 40 ml, después se hizo básica con una solución de amoniaco concentrado y se lavó con diclorometano (6 x 100 ml). Después, la fase acuosa se evaporó para dar una suspensión de color pardo que se trituró en metanol y se filtró. El filtrado se evaporó para dar ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico, sal de amonio (3 g) en forma de un sólido de color pardo. CLEM (Método F, EN-API): TR 0,46 min, m-H = 188,0.

Intermedio 80. 6-((3,5-difluoro-4-metoxifenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo



A una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (150 mg, 0,288 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se añadió gota a gota metóxido sódico (25 % en metanol) (65,8 µl, 0,288 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-50 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 6-((3,5-difluoro-4-metoxifenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,51 min, m+H = 534,2.

Intermedio 81. 1-(4-fluorofenil)-4a-(R/S)-(hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



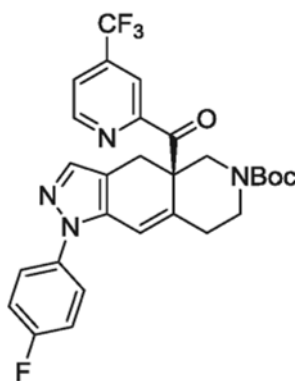
A una solución de n-butillitio (2,5 M en Hexanos) (312 μ l, 0,780 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (157 mg, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-formil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (100 mg, 0,252 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a la
 5 mezcla de reacción. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadieron agua (6 ml) y diclorometano (8 ml) y las fases se separaron usando un cartucho separador de fases. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color naranja.

Se realizó una segunda reacción con adición inversa de n-butillitio. A una solución de 4-yodo-1-metil-1H-pirazol (157 mg, 0,755 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadió n-butillitio (2,5 M en Hexanos) (312 μ l, 0,780 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-formil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (100 mg, 0,252 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. Se añadieron agua (6 ml) y diclorometano (8 ml) y las fases se separaron usando un cartucho separador de fases. El
 10 disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color naranja, con una composición similar al producto de reacción anterior de acuerdo con el análisis de CL/EM.

Ambos productos de reacción se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-(hidroxi(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (41 mg) en forma de una goma de color naranja pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,21 min, m+H = 480,2.

Intermedio 82. (1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo)

25

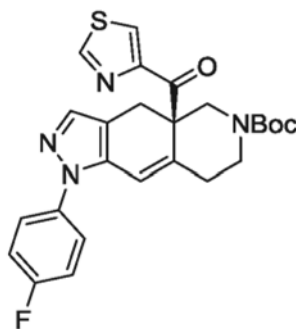


Una solución de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (2,344 ml, 18,95 mmol) en éter seco (15 ml) se añadió gota a gota durante 15 minutos a una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 9,47 ml, 18,95 mmol) en éter seco (30 ml) a 0 °C, durante lo cual la solución se oscureció a un color pardo. Después de agitar a 0 °C durante 45 minutos más, se
 30 añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de 4a-metil (R)-6-terc-butilo (2,7 g, 6,32 mmol) en éter seco:tetrahidrofurano (4:1, 30 ml totales) durante 20 minutos a 0 °C. La solución de color oscuro resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con hielo/agua (20 ml), se acidificó con HCl 1 M (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (50 ml), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó al vacío para dar una goma de color pardo. Esto se disolvió en acetonitrilo (50 ml), se añadió HCl 1 M (10 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la fase orgánica se lavó secuencialmente con salmuera (30 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y más
 35 cantidad de salmuera (30 ml). Después, la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó al vacío.

La goma de color pardo residual se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradientes: 0-10 % de acetato de etilo en diclorometano y 0-30 % de acetato de etilo en isohexano) para dar 1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,65 g) en forma de una espuma de color pardo claro. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,91 min, m+H = 543.

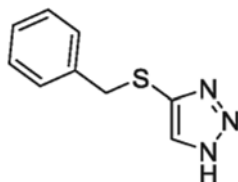
45

Intermedio 83. (1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo)



Una suspensión de cloruro de isopropilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano, 1,755 ml, 3,51 mmol) en éter seco (4,5 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución de 4-bromo-2-(trimetilsilil)triazol (0,829 g, 3,51 mmol) en éter seco (2,5 ml) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la suspensión se trató gota a gota con una solución de 4a-metil 1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a,6(4H)-dicarboxilato de (R)-6-terc-butilo (0,5 g, 1,17 mmol) en éter seco:tetrahidrofurano (4:1,5 ml de volumen total) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la solución se agitó durante 3 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota agua enfriada con hielo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró para dar un aceite de color naranja. Esto se disolvió en acetonitrilo (12 ml) y se trató gota a gota con HCl acuoso 1 M (1171 µl, 1,171 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó secuencialmente con salmuera (50 ml), una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (50 ml) y más cantidad de salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 5-95 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar 1-(4-fluorofenil)-4a-(triazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (238 mg) en forma de una goma de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,55 min, m+H = 481,2.

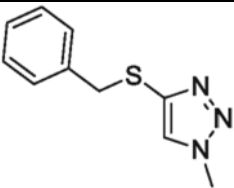
Intermedio 84. 4-(benciltio)-1H-1,2,3-triazol



Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (11,79 ml, 99 mmol) a una solución de 1H-1,2,3-triazol-5-tiolato sódico (12,2 g, 99 mmol) en etanol (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (sulfato sódico). El disolvente se retiró para dar 4-(benciltio)-1H-1,2,3-triazol (16,9 g) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 1,66 min, m+H = 191,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,72 (1H, s m a), 7,47 (1H, s), 7,30-7,21 (5H, m), 4,12 (2H, s).

Intermedios 85. Triazol metilado

85a	4-(benciltio)-2-metil-2H-1,2,3-triazol	
85b	5-(benciltio)-1-metil-1H-1,2,3-triazol	

85c	4-(benciltio)-1-metil-1H-1,2,3-triazol	
-----	--	--

Se añadió gota a gota yodometano (2,409 ml, 38,7 mmol) a una mezcla de 4-(benciltio)-1H-1,2,3-triazol (3,7 g, 19,35 mmol) y carbonato potásico (5,88 g, 42,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) a 0 °C. Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua (40 ml) y acetato de etilo (40 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato sódico) y el disolvente se retiró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar tres fracciones:

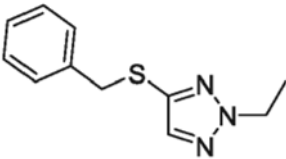
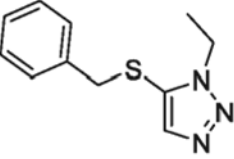
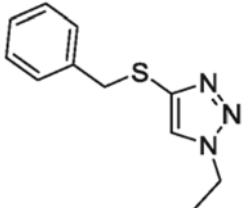
Fracción 1 (1,61 g) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,05 min, m+H = 206; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,68 (1H, s), 7,35 - 7,19 (5H, m), 4,18 (2H, s), 4,11 (3H, s).

Fracción 2 (816 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 1,79 min, m+H = 206; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,71 (1H, s), 7,36 - 7,23 (3H, m), 7,22 - 7,14 (2H, m), 4,09 (2H, s), 3,73 (3H, s).

Fracción 3 (883 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 1,68 min, m+H = 206; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,02 (1H, s), 7,34 - 7,19 (5H, m), 4,12 (2H, s), 4,00 (3H, s).

Los siguientes intermedios 86-88 se prepararon de un modo similar a partir de los materiales de partida adecuados:

Intermedios 86. Triazol metilado

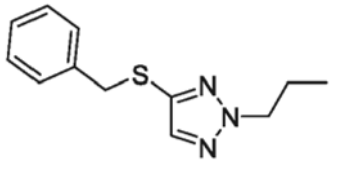
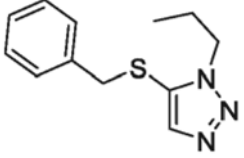
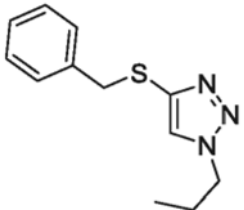
86a	4-(benciltio)-2-etil-2H-1,2,3-triazol	
86b	5-(benciltio)-1-etil-1H-1,2,3-triazol	
86c	4-(benciltio)-1-etil-1H-1,2,3-triazol	

Fracción 1: CLEM (Método F, EN-API): TR 2,24 min, m+H = 220; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69 (1H, s), 7,32 - 7,21 (5H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,18 (2H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Fracción 2: CLEM (Método F, EN-API): TR 1,96 min, m+H = 220; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,74 (1H, s), 7,32 - 7,24 (3H, m), 7,21 - 7,16 (2H, m), 4,13 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,12 (2H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Fracción 3: CLEM (Método F, EN-API): TR 1,85 min, m+H = 220; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,07 (1H, s), 7,31 - 7,19 (5H, m), 4,33 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,11 (2H, s), 1,38 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Intermedios 87. Triazol propilado

87a	4-(benciltio)-2-propil-2H-1,2,3-triazol	
87b	5-(benciltio)-1-propil-1H-1,2,3-triazol	
87c	4-(benciltio)-1-propil-1H-1,2,3-triazol	

Fracción 1: CLEM (Método F, EN-API): TR 2,36 min, m+H = 234,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69 (1H, s), 7,28-7,27 (4H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 4,32 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,18 (2H, s), 1,83 (2H, sextuplete, J = 7,0 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7,0 Hz).

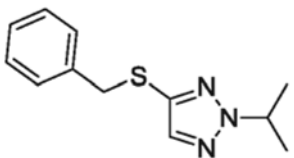
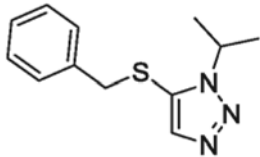
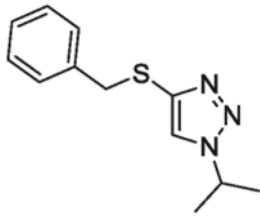
5

Fracción 2: CLEM (Método F, EN-API): TR 2,08 min, m+H = 234,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,74 (1H, s), 7,38-7,12 (5H, m), 4,13 (2H, s), 4,06 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,66 (2H, sextuplete, J = 7,0 Hz), 0,74 (3H, t, J = 7,0 Hz).

10

Fracción 3: CLEM (Método F, EN-API): TR 2,01 min, m+H = 234,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,04 (1H, s), 7,29-7,19 (5H, m), 4,26 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,10 (2H, s), 1,77 (2H, sextuplete, J = 7,0 Hz), 0,78 (3H, t, J = 7,0 Hz).

Intermedios 88. Triazol isopropilado

88a	4-(benciltio)-2-isopropil-2H-1,2,3-triazol	
88b	5-(benciltio)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol	
88c	4-(benciltio)-1-isopropil-1H-1,2,3-triazol	

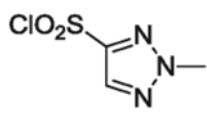
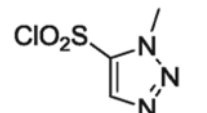
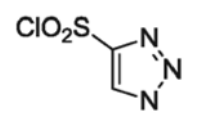
15 Fracción 1: CLEM (Método F, EN-API): TR 2,41 min, m+H = 234; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,67 (1H, s), 7,31-7,21 (5H, m), 4,76 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,17 (2H, s), 1,44 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Fracción 2: CLEM (Método F, EN-API): TR 2,09 min, m+H = 234; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,77 (1H, s), 7,32-7,12 (5H, m), 4,60 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,11 (2H, s), 1,29 (6H, d, J = 6,7 Hz).

20

Fracción 3: CLEM (Método F, EN-API): TR 1,99 min, m+H = 234; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,10 (1H, s), 7,30-7,18 (5H, m), 4,76 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 4,10 (2H, s), 1,43 (6H, d, J = 6,7 Hz).

Intermedios 89. Preparación de cloruro de sulfonilo

89a	cloruro de 2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	
89b	cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo	
89c	cloruro de 1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	

5 Los cloruros de sulfonilo de las Fracciones 1, 2 y 3 del Intermedio 85 se prepararon de acuerdo con las siguientes preparaciones:

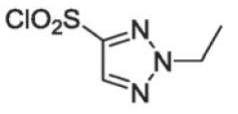
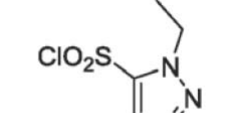
10 Preparación 1, Fracción 1 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 85: Se añadió N-clorosuccinimida (3,38 g, 25,3 mmol) a una solución de la Fracción 1 del Intermedio 85 (1,3 g, 6,33 mmol) en ácido acético (32 ml) y agua (16 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró para dar la Preparación 1 (1,35 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,09 min, m+morfolina-Cl = 233,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 4,36 (3H, s).

15 Preparación 2, Fracción 2 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 85: Se burbujeó gas de cloro a través de una solución de la Fracción 2 del Intermedio 85 (200 mg, 0,974 mmol) en diclorometano (15 ml) y agua (3 ml) durante 2 minutos a 0 °C, después la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos más. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar la Preparación 2 (317 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,17 min, m+morfolina-Cl = 233,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, s), 4,40 (3H, s).

25 Preparación 3, Fracción 3 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 85: Se añadió N-clorosuccinimida (2,60 g, 19,49 mmol) a una solución de la Fracción 3 del Intermedio 85 (1,0 g, 4,87 mmol) en ácido acético (26 ml) y agua (13 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró para dar la Preparación 3 (810 mg) en forma de un aceite incoloro. CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 0,86 min, m+morfolina-Cl = 233,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,22 (1H, s), 4,25 (3H, s).

30 Los siguientes intermedios 90-92 se prepararon de un modo similar a partir de los materiales de partida adecuados:

Intermedios 90. Preparación de cloruro de sulfonilo

90a	cloruro de 2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	
90b	cloruro de 1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo	

90c	cloruro de 1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	
-----	--	--

Preparación 1, Fracción 1 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 86: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,37 min, m+morfolina-Cl = 247; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 4,62 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,66 (3H, t, J = 7,4 Hz).

5

Preparación 2, Fracción 2 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 86: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,37 min, m+morfolina-Cl = 247; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, s), 4,75 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,70 (3H, t, J = 7,3 Hz).

10 Preparación 3, Fracción 3 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 86: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,44 min, m+morfolina-Cl = 247; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (1H, s), 4,56 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,67 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Intermedios 91. Preparación de cloruro de sulfonilo

15

91a	cloruro de 2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	
91b	cloruro de 1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo	
91c	cloruro de 1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	

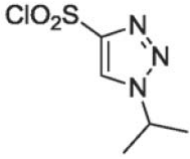
Preparación 1, Fracción 1 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 87: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,62 min, m+morfolina-Cl = 261,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,11 (1H, s), 4,53 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,08 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz).

20 Preparación 2, Fracción 2 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 87: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,58 min, m+morfolina-Cl = 261,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (1H, s), 4,68-4,64 (2H, m), 2,12 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz).

25 Preparación 3, Fracción 3 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 87: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,38 min, m+morfolina-Cl = 261,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,21 (1H, s), 4,46 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,04 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Intermedios 92. Preparación de cloruro de sulfonilo

92a	cloruro de 2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	
92b	cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-sulfonilo	

92c	cloruro de 1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-sulfonilo	
-----	---	---

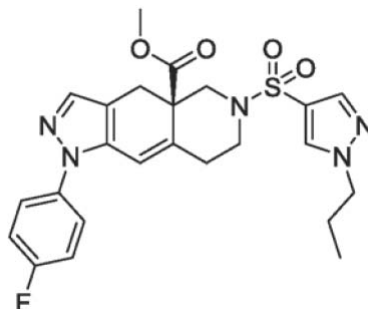
Preparación 1, Fracción 1 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 88: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,64 min, m+morfolina-Cl = 261; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (1H, s), 4,76 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 1,46 (6H, d, J = 6,7 Hz).

5

Preparación 2, Fracción 2 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 88: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,57 min, m+morfolina-Cl = 261; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,60 (1H, s), 5,25 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 1,49 (6H, d, J = 6,7 Hz).

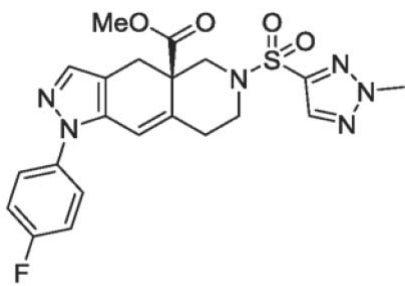
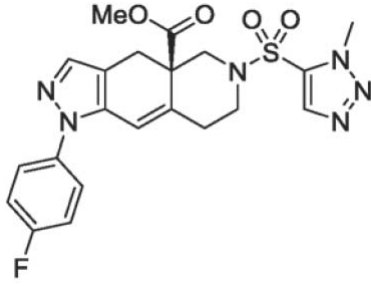
10 Preparación 3, Fracción 3 de cloruro de sulfonilo del Intermedio 88: CLEM (Método F, EN-API; inactivando en morfolina): TR 1,47 min, m+morfolina-Cl = 261; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,26 (1H, s), 4,95 (1H, sept., J = 6,7 Hz), 1,68 (6H, d, J = 6,7 Hz).

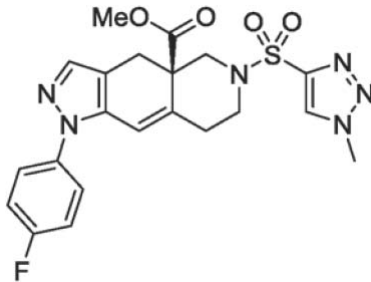
15 **Intermedio 93. 1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo**



20 Preparado por el método del Intermedio 33, usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,22 min, m+H = 500.

Intermedio 94.

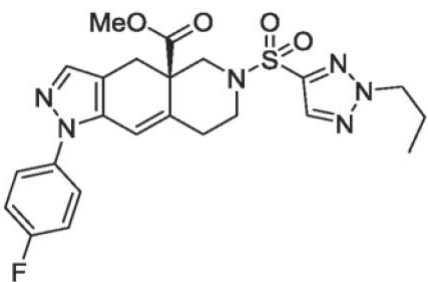
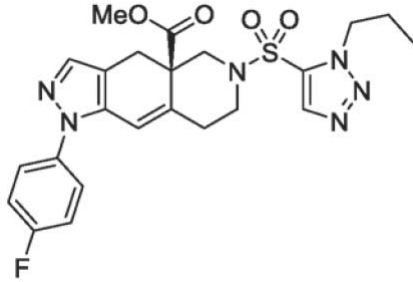
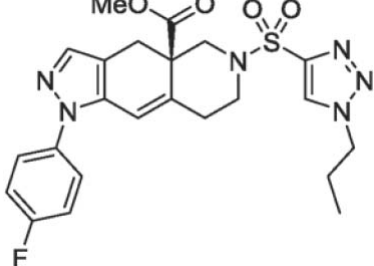
Isómero A	1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo [3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo	
Isómero B	1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo [3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo	

Isómero C	1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo [3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo	
------------------	--	--

Preparado a partir de la Preparación 1 del Intermedio 89 mediante el método del Intermedio 33, usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,10 min, m+H = 473,1.

5

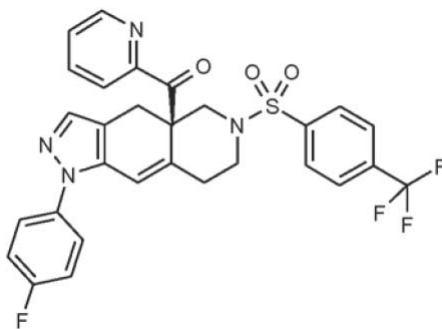
Intermedio 95.

Isómero A	1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo	
Isómero B	1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo	
Isómero C	1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo	

10 Preparado a partir de la Preparación 1 del Intermedio 91 mediante el método del Intermedio 33, usando HCl (solución 4 M en dioxano) en lugar de ácido trifluoroacético/diclorometano. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,40 min, m+H = 501,2.

Ejemplo 1. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

15

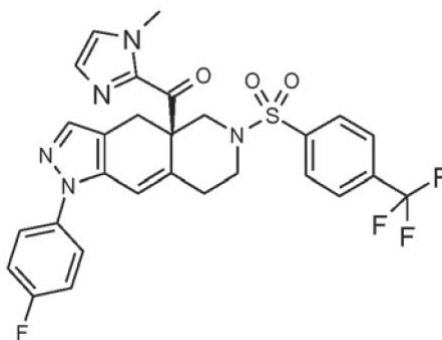


Una solución de (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)-(R/S)-metanona (3,1 g, 5,3 mmol) en diclorometano seco (25 ml) se trató con 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (3,2 g, 7,54 mmol; peryodinano de Dess-Martin) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (125 ml), seguido de diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con más diclorometano (x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. Los sólidos se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 20-30 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en forma de una espuma de color amarillo pálido (2,20 g). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna C-18 eluyendo con 80 % de metanol acuoso) para dar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il) metanona en forma de un sólido de color blanco (1,10 g). CLEM (Método D, IEN): TR 5,61 min, m+H = 583,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz, 1 H); 7,85-7,86 (m, 1 H); 7,80-7,81 (m, 3 H); 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,44-7,45 (m, 3 H); 7,27 (s, 1 H); 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,49 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 5,56 (dd, J = 12,3, 2,1 Hz, 1 H); 4,26 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 3,86-3,89 (m, 1 H); 2,83-2,84 (m, 3 H); 2,54-2,56 (m, 2 H).

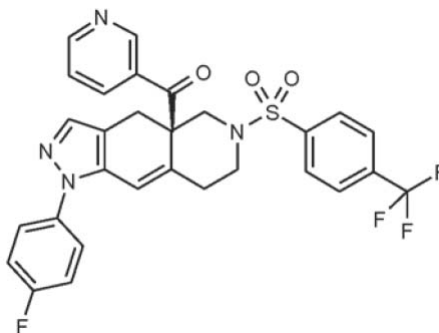
Preparación alternativa del Ejemplo 1: Se suspendió 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (109,5 g) con agitación en una solución 4 N de HCl/dioxano (250 ml) a 20-25 °C. Después de completarse la desprotección (1,5 horas), la solución se concentró a sequedad para dar 157,1 g de la sal de HCl correspondiente en forma de un aceite de color ámbar. La sal se suspendió en diclorometano (1,5 l) y se añadió base de Hunig (150 g, 1150 mmol). Cuando la suspensión se había aclarado, se añadió una solución de cloruro de 4-(trifluorometil)bencenosulfonylo (67,0 g, 275 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a 20-25 °C, después se inactivó con agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 15 % de cloruro sódico (500 ml) y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g), eluyendo con heptano/acetato de etilo (de 4:1 a 1:1), para dar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona (78 g) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

Ejemplo 1A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona



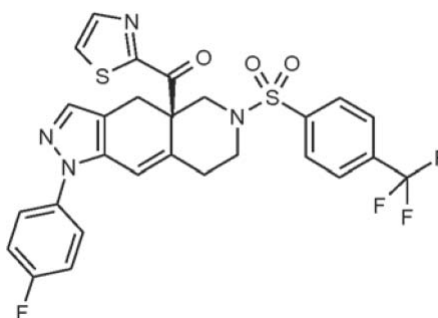
CLEM (método E), Tr = 12,56 min (MH)+ 586,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,42-7,43 (m, 2 H); 7,31 (s, 1 H); 7,14-7,15 (m, 3 H); 6,97 (s, 1 H); 6,53 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 5,59 (dd, J = 12,5, 2,1 Hz, 1 H); 4,41 (d, J = 16,7 Hz, 1 H); 3,92-3,95 (m, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 2,81-2,82 (m, 3 H); 2,57-2,59 (m, 2 H).

Ejemplo 1B. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-3-il)metanona

5

CLEM (Método D, IEN): TR 5,17 min, m+H = 583,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,91 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 8,71 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1 H); 8,01 (dt, J = 8,0,2,0 Hz, 1 H); 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,41-7,42 (m, 3 H); 7,35 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1 H); 7,18 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,44 (s, 1 H); 4,60 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 1 H); 3,89 (dd, J = 10,9, 4,9 Hz, 1 H); 3,38 (d, J = 17,5 Hz, 1 H); 2,80 (d, J = 17,6 Hz, 1 H); 2,55 (d, J = 11,4 Hz, 1 H); 2,48 (td, J = 11,5, 3,4 Hz, 1 H); 2,26-2,29 (m, 2 H).

10

Ejemplo 1C. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

15

CLEM (Método D, IEN): TR 5,50 min, m+H = 589,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 3,1 Hz, 1 H); 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,68-7,69 (m, 3 H); 7,42-7,43 (m, 2 H); 7,29 (s, 1 H); 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 5,51 (dd, J = 12,5, 2,1 Hz, 1 H); 4,20 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 3,91-3,95 (m, 1 H); 2,85-2,86 (m, 3 H); 2,57-2,59 (m, 2 H).

20

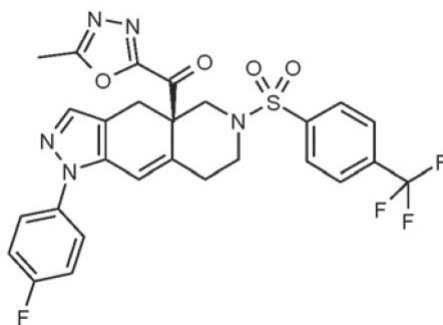
Preparación alternativa del Ejemplo 1c: Se desprotegió 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (76,1 g) usando una solución 4 N de HCl/dioxano (400 ml) a 20-25 °C. Después de completarse la reacción (3 h), la solución se concentró a sequedad para proporcionar 91,4 g de la sal de HCl correspondiente en forma de un aceite de color ámbar. La sal se suspendió en diclorometano (1,0 l) y se añadió base de Hunig (85,0 g, 650 mmol). Cuando la suspensión se volvió una solución transparente, se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benzenosulfonilo (37,2 g, 152 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla se agitó durante una noche a 20-25 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 15 % de cloruro sódico (500 ml) y después se concentró. El producto en bruto se purificó dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g, después 800 g), eluyendo con heptano/acetato de etilo (3:1), para dar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona (54,2 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

25

30

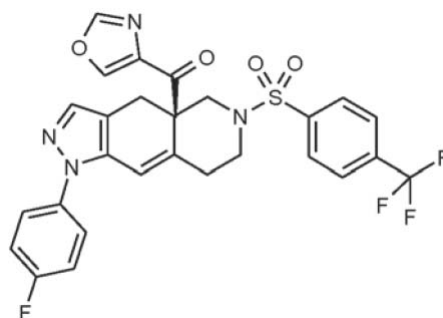
Ejemplo 1D. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona

35



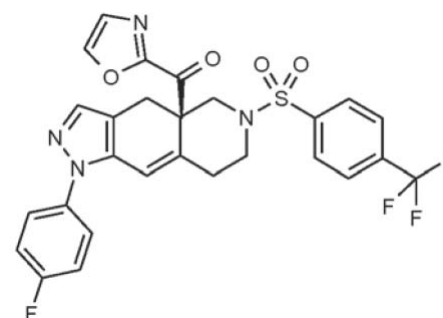
5 CLEM (Método D, IEN): TR 5,24 min, m+H = 588,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82-7,84 (m, 4 H); 7,40-7,41 (m, 2 H); 7,33 (s, 1 H); 7,17 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,58 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 5,27 (dd, J = 12,9, 2,1 Hz, 1 H); 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 3,97 (t, J = 7,9 Hz, 1 H); 2,85-2,87 (m, 2 H); 2,75 (d, J = 12,9 Hz, 1 H); 2,65 (s, 3 H); 2,56-2,58 (m, 2 H).

Ejemplo 1E. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-4-il)metanona



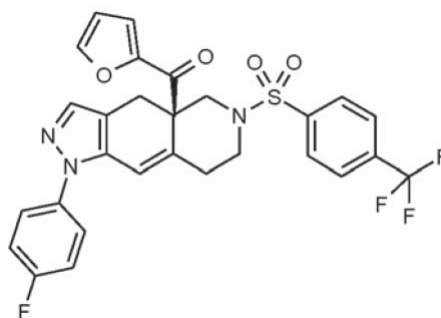
10
15 CLEM (Método D, IEN): TR 5,32 min, m+H = 573,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,76-7,78 (m, 3 H); 7,41 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 2 H); 7,35 (s, 1 H); 7,31 (s, 1 H); 7,17 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 6,54 (s, 1 H); 5,38 (d, J = 12,6 Hz, 1 H); 4,12 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 3,91-3,94 (m, 1 H); 2,82-2,84 (m, 3 H); 2,55-2,58 (m, 2 H).

Ejemplo 1F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)metanona



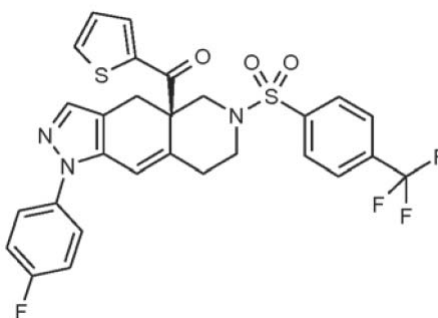
20
25 CLEM (Método D, IEN): TR 5,35 min, m+H = 572,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,77-7,78 (m, 3 H); 7,40-7,41 (m, 2 H); 7,35 (d, J = 0,7 Hz, 1 H); 7,30 (s, 1 H); 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1 H); 5,38 (dd, J = 12,6, 2,1 Hz, 1 H); 4,12 (d, J = 16,8 Hz, 1 H); 3,91-3,94 (m, 1 H); 2,82-2,83 (m, 3 H); 2,55-2,57 (m, 2 H).

Ejemplo 1G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(furan-2-il)metanona



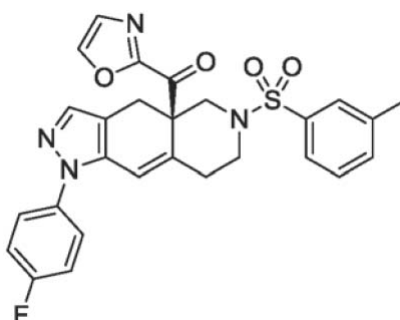
5 CLEM (Método D, IEN): TR 5,38 min, m+H = 571,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,57 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1 H); 7,41-7,42 (m, 2 H); 7,31 (s, 1 H); 7,22 (dd, J = 3,6, 0,8 Hz, 1 H); 7,15-7,16 (m, 2 H); 6,51-6,52 (m, 2 H); 4,96 (dd, J = 12,3, 2,0 Hz, 1 H); 3,86 (dd, J = 10,8, 5,6 Hz, 1 H); 3,63 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 2,76-2,78 (m, 3 H); 2,58-2,60 (m, 1 H); 2,47 (d, J = 14,8 Hz, 1 H).

10 **Ejemplo 1H. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiofen-2-il)metanona**



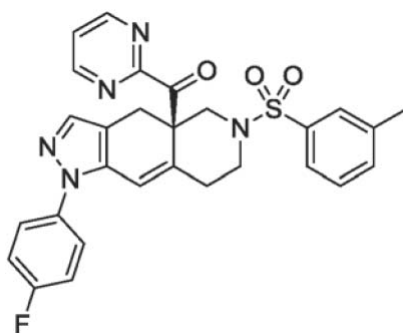
15 CLEM (Método D, IEN): TR 5,56 min, m+H = 587,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,76-7,78 (m, 3 H); 7,61 (dd, J = 5,0, 1,1 Hz, 1 H); 7,45 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 2 H); 7,36 (s, 1 H); 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,03 (dd, J = 5,0, 3,9 Hz, 1 H); 6,51 (s, 1 H); 4,64 (d, J = 11,5 Hz, 1 H); 3,87 (d, J = 9,1 Hz, 1 H); 3,41 (d, J = 17,5 Hz, 1 H); 2,82 (d, J = 17,5 Hz, 1 H); 2,67 (d, J = 11,5 Hz, 1 H); 2,56-2,60 (m, 1 H); 2,47-2,50 (m, 1 H); 2,39 (d, J = 13,6 Hz, 1 H).

20 **Ejemplo 1I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)metanona**



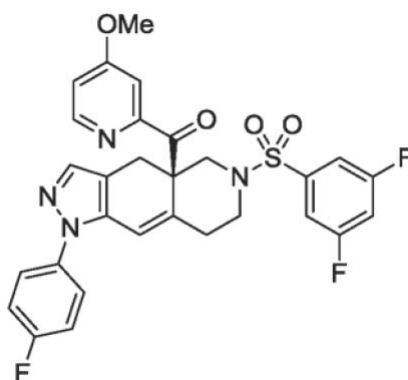
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,53 min, m+H = 519,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,55-7,52 (2H, m), 7,44-7,38 (5H, m), 7,31 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,40 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,85 (1H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,53-2,42 (5H, m).

30 **Ejemplo 1J. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirimidin-2-il)metanona**



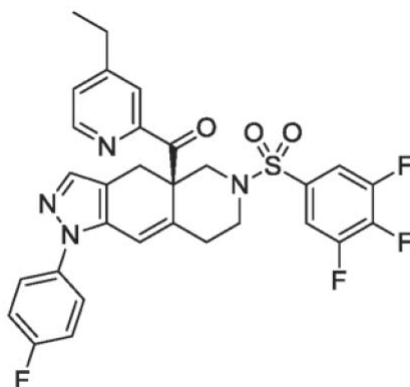
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,38 min, m+H = 530,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,92 (2H, d, J = 4,8 Hz), 7,49-7,36 (7H, m), 7,32 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,12 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,13 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,80-3,76 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,46-2,37 (5H, m).

Ejemplo 1K. (R)-6-((3,5-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metoxipiridin-2-il)metanona



10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,78 min, m+H = 581,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,45-7,39 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,21-7,14 (4H, m), 7,00-6,95 (2H, m), 6,49 (1H, s), 5,63-5,60 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 16,9, 2,1 Hz), 3,88-3,83 (4H, m), 2,89-2,78 (3H, m), 2,63-2,57 (1H, m), 2,53-2,49 (1H, m).

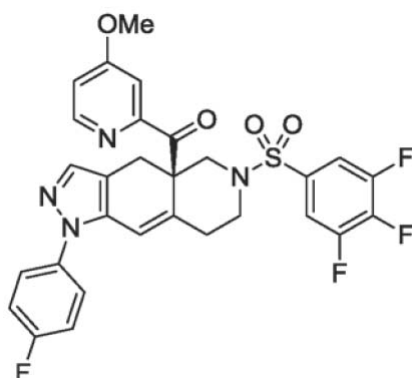
15 **Ejemplo 1L. (R)-4-etilpiridin-2-il(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona**



20 CLEM (Método F, EN-API): TR 3,19 min, m+H = 597,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, dd, J = 4,9, 0,6 Hz), 7,70 (1H, m), 7,45-7,41 (2H, m), 7,33-7,30 (4H, m), 7,19-7,14 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,86 (1H, m), 2,92-2,80 (3H, m), 2,73-2,67 (3H, m), 2,56-2,51 (1H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,5 Hz).

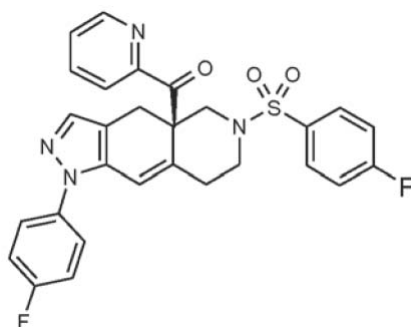
25

Ejemplo 1M. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)metanona



5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,97 min, m+H = 599,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,45-7,41 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,33-7,30 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,19-7,14 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 5,8, 2,5 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,85 (4H, m), 2,91-2,78 (3H, m), 2,70-2,63 (1H, m), 2,55-2,50 (1H, m).

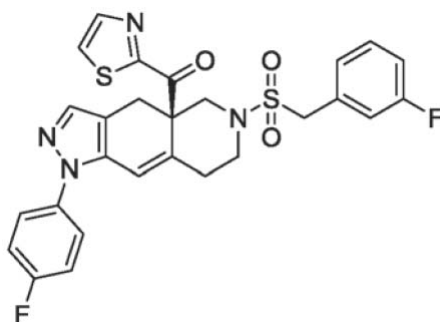
10 **Ejemplo 2.** (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



15 Una solución de (R)-(1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en diclorometano (2,5 ml) (2,7 ml, ~0,2 mmol) que contenía disiopropiletilamina (174 µl, 1 mmol) se añadió a cloruro de 4-fluoro-fenilsulfonilo (48 mg, 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,25 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 20-30 % de acetato de etilo en ciclohexano) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (72 mg). CLEM (Método D, IEN): TR 5,32 min, m+H = 533,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62-8,63 (m, 1 H); 7,85-7,86 (m, 2 H); 7,69-7,70 (m, 2 H); 7,44-7,45 (m, 3 H); 7,28 (s, 1 H); 7,14 (dt, J = 12,9, 8,5 Hz, 4 H); 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H); 5,51 (dd, J = 12,2, 2,1 Hz, 1 H); 4,29 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 3,82-3,86 (m, 1 H); 2,84-2,86 (m, 2 H); 2,72 (d, J = 12,2 Hz, 1 H); 2,46-2,51 (m, 2 H).

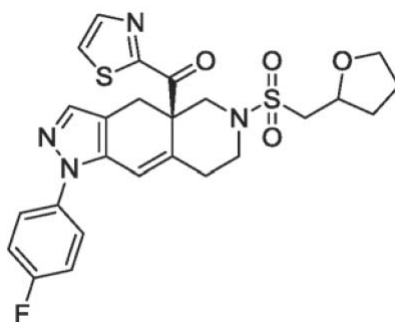
Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

30 **Ejemplo 2A.** (R)-(6-((3-fluorobencil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



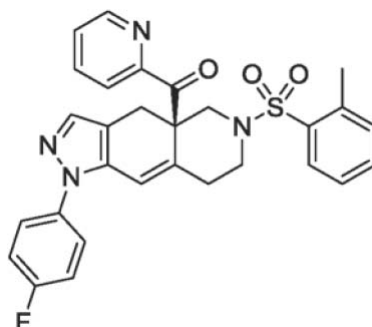
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,48 min, m+H = 552,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,35-7,30 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 7,09-7,04 (3H, m), 6,53 (1H, s), 5,43 (1H, dd, J = 7,1, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,08 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,02 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,61-3,59 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 13,1 Hz), 2,85 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,73-2,64 (2H, m), 2,45-2,37 (1H, m).

Ejemplo 2B. ((4aR)-1-(4-fluorofenil)-6-(((R/S)-tetrahydrofurano-2-il)metil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(tiazol-2-il)metanona



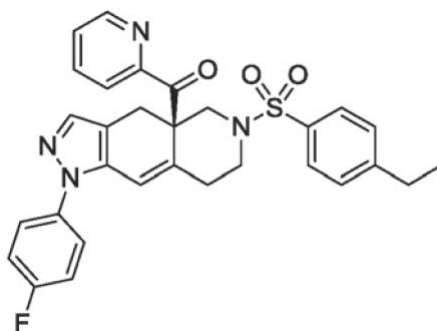
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,28 min, m+H = 528,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07-8,06 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,48-7,44 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,57 (1H, s), 5,47 (1H, ddd, J = 17,5, 13,1, 2,2 Hz), 4,32-4,10 (2H, m), 3,88-3,72 (3H, m), 3,25 (1H, dd, J = 43,6, 13,4 Hz), 3,13-2,81 (5H, m), 2,56-2,50 (1H, m), 2,40 (1H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,91-1,84 (2H, m).

Ejemplo 2C. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(o-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



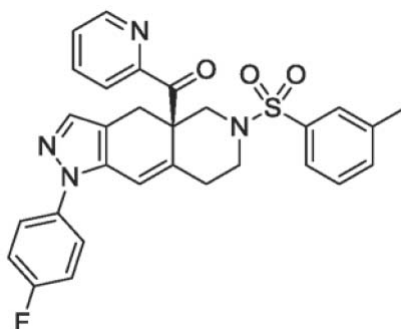
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,61 min, m+H = 528,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,34 (1H, ddd, J = 4,7, 1,8, 0,8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,81-7,79 (1H, m), 7,65 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, ddd, J = 7,6, 4,8, 1,4 Hz), 7,24-7,14 (5H, m), 6,93-6,91 (1H, m), 6,52 (1H, s), 5,49 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,98-3,95 (1H, m), 3,08 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,90-2,82 (3H, m), 2,60-2,54 (1H, m), 2,34 (3H, s).

Ejemplo 2D. (R)-6-((4-etilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,75 min, m+H = 542,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,89 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,61-7,58 (2H, m), 7,47 (1H, ddd, J = 7,5, 4,7, 1,4 Hz), 7,44-7,40 (2H, m), 7,27-7,22 (3H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,79 (1H, m), 2,91-2,77 (2H, m), 2,72-2,65 (3H, m), 2,47-2,38 (2H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz).

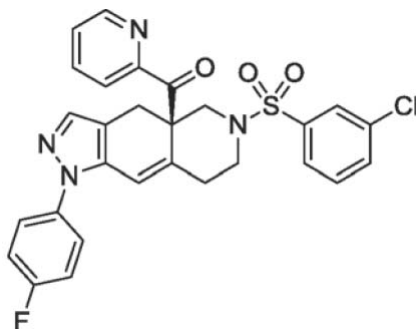
Ejemplo 2E. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



10

15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,62 min, m+H = 528,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,89 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,50-7,40 (5H, m), 7,36-7,34 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,80 (1H, m), 2,92-2,78 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,49-2,40 (5H, m).

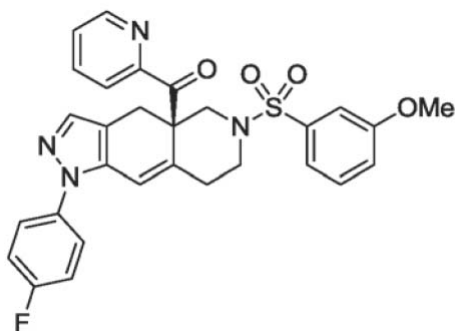
Ejemplo 2F. (R)-(6-(3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



20

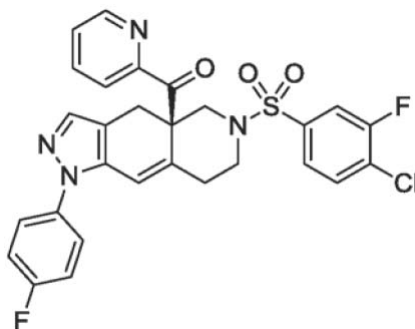
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,68 min, m+H = 548,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,66-7,65 (1H, m), 7,59-7,56 (1H, m), 7,52-7,47 (2H, m), 7,46-7,41 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,87-3,82 (1H, m), 2,92-2,75 (3H, m), 2,56-2,47 (2H, m).

Ejemplo 2G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



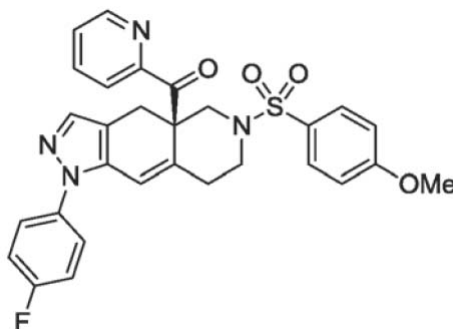
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,60 min, m+H = 545,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,49-7,36 (4H, m), 7,29 (2H, m), 7,19-7,13 (3H, m), 7,05 (1H, ddd, J = 8,3, 2,5, 0,9 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85-3,80 (4H, m), 2,91-2,78 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,51-2,44 (2H, m).

10 **Ejemplo 2H. (R)-6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona**



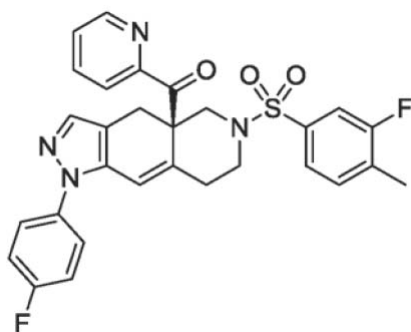
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,78 min, m+H = 567,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63-8,61 (1H, m), 7,89-7,82 (2H, m), 7,50-7,41 (6H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89-3,85 (1H, m), 2,90-2,79 (3H, m), 2,61-2,49 (2H, m).

Ejemplo 2I. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



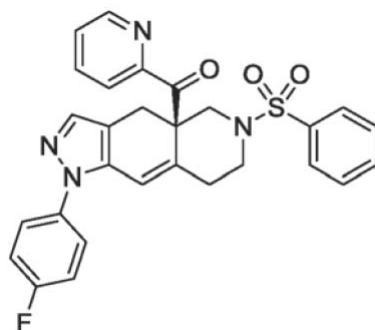
20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 545,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,64-7,60 (2H, m), 7,48-7,40 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,93-6,89 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85-3,79 (4H, m), 2,90-2,77 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,48-2,39 (2H, m).

25 **Ejemplo 2J. (R)-6-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona**



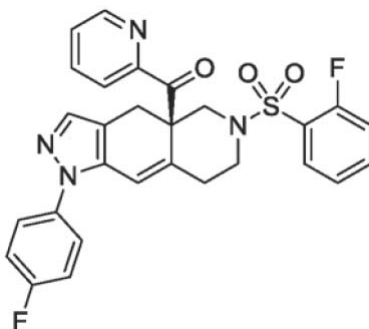
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,74 min, m+H = 547,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,49-7,40 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,33-7,26 (3H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85-3,80 (1H, m), 2,91-2,77 (2H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,51-2,44 (2H, m), 2,31 (3H, d, J = 1,7 Hz).

10 **Ejemplo 2K. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



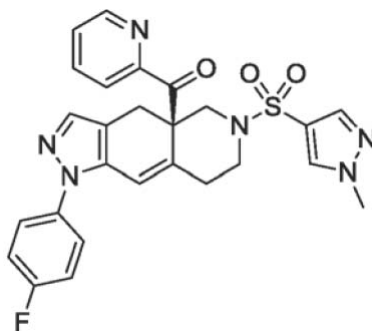
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 515,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,92-7,89 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,71-7,68 (2H, m), 7,58-7,53 (1H, m), 7,50-7,40 (5H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85-3,81 (1H, m), 2,91-2,78 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,48-2,40 (2H, m).

20 **Ejemplo 2L. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



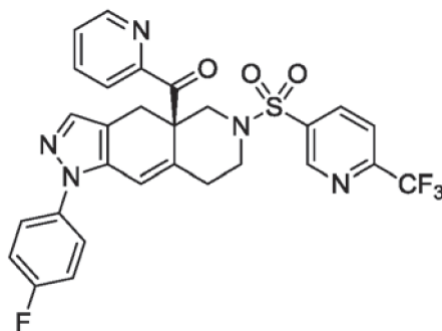
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 533,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,85-7,82 (1H, m), 7,80 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,73-7,68 (1H, m), 7,52-7,41 (4H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,10 (4H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97-3,93 (1H, m), 3,01 (1H, dd, J = 12,8, 1,2 Hz), 2,91-2,72 (3H, m), 2,52-2,48 (1H, m).

30 **Ejemplo 2M. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



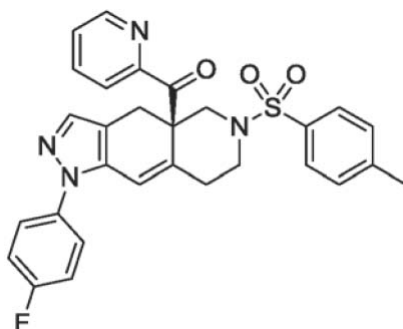
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,17 min, m+H = 519,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,89 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,68-7,65 (2H, m), 7,49-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,80-3,76 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,50-2,41 (2H, m).

Ejemplo 2N. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



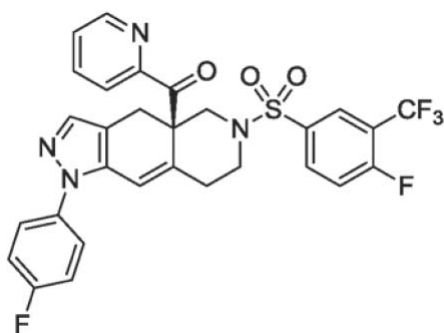
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 584,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,63-8,61 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,85-7,82 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51-7,46 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,62 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96-3,92 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,90-2,80 (2H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 2,56-2,53 (1H, m).

Ejemplo 2O. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



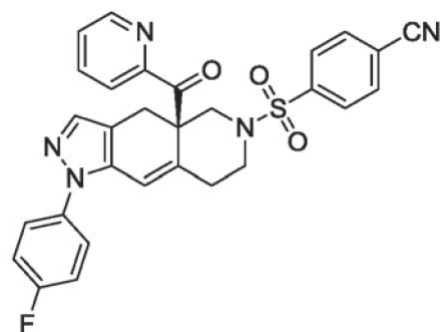
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,68 min, m+H = 529,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,58-7,56 (2H, m), 7,49-7,40 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,26-7,24 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,79 (1H, m), 2,90-2,77 (2H, m), 2,65 (1H, dd, J = 12,8, 1,2 Hz), 2,47-2,38 (5H, m).

Ejemplo 2P. (R)-6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



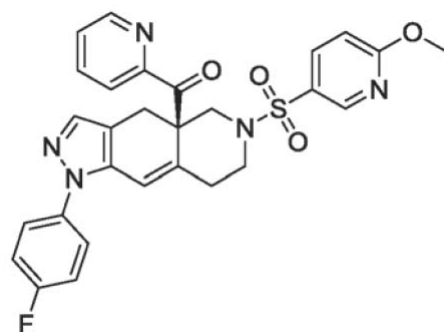
. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,78 min, m+H = 601,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62-8,60 (1H, m), 7,94 (1H, dd, J = 6,6, 2,2 Hz), 7,90-7,80 (3H, m), 7,49-7,39 (1H, m), 7,44-7,40 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,26-7,22 (1H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,87 (1H, m), 2,90-2,80 (3H, m), 2,65-2,59 (1H, m), 2,55-2,50 (1H, m).

Ejemplo 2Q. (R)-4-((1-(4-fluorophenil)-4a-picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahydro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)benzonitrilo



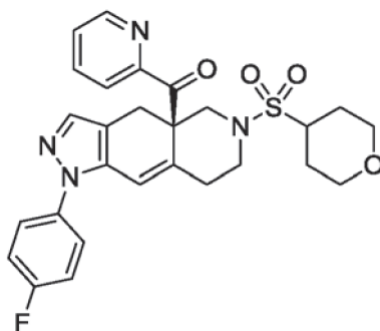
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,49 min, m+H = 540,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 - 8,61 (1H, m), 7,87 - 7,83 (2H, m), 7,82 - 7,77 (2H, m), 7,73 - 7,70 (2H, m), 7,49 (1H, ddd, J = 6,2, 4,8, 2,7 Hz), 7,44 - 7,39 (2H, m), 7,27 (1H, m), 7,18 - 7,12 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89 - 3,85 (1H, m), 2,88 - 2,79 (3H, m), 2,61 - 2,49 (2H, m).

Ejemplo 2R. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



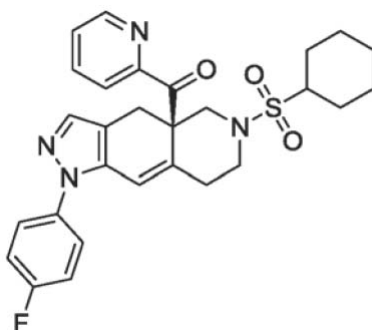
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,52 min, m+H = 546,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 2,5, 0,6 Hz), 7,89 - 7,79 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,47 - 7,41 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,18 - 7,13 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,98 (3H, s), 3,90 - 3,82 (1H, m), 2,90 - 2,75 (3H, m), 2,58 - 2,48 (2H, m).

Ejemplo 2S. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



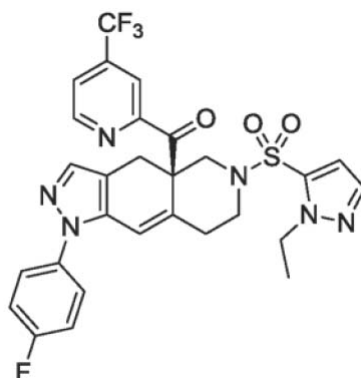
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,21 min, m+H = 523,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,69-8,68 (1H, m), 7,90-7,88 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,4, 1,8 Hz), 7,52-7,42 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,00-3,83 (4H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,15 (1H, dt, J = 11,9, 2,5 Hz), 3,05-2,98 (2H, m), 2,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,84-2,74 (1H, m), 2,55-2,51 (1H, m), 1,84-1,65 (4H, m).

Ejemplo 2T. (R)-6-(ciclohexilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



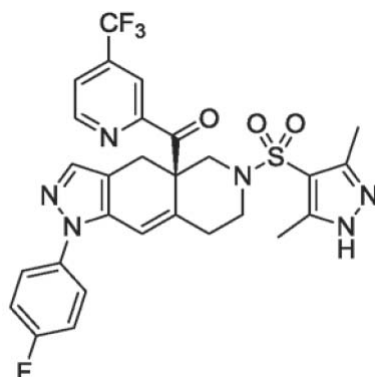
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 521,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,90 (1H, dt, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,84 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,50-7,43 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,59 (1H, dd, J = 13,1, 1,9 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,80 (1H, m), 3,26 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,98 (1H, td, J = 12,4, 3,2 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,78 (1H, tdd, J = 14,8, 5,8, 2,1 Hz), 2,64 (1H, tt, J = 12,3, 3,3 Hz), 2,51 (1H, dt, J = 14,7, 2,3 Hz), 2,02-1,95 (1H, m), 1,84-0,85 (9H, m).

Ejemplo 2U. (R)-6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 601,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,13 (1H, m), 7,71-7,69 (1H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 1,6 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,35-4,23 (2H, m), 4,18 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,89-2,74 (2H, m), 2,59-2,55 (1H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 2V. (R)-(6-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona

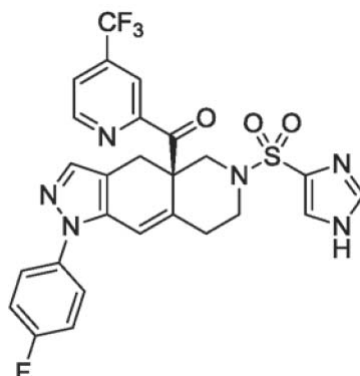


5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,37 min, m+H = 601,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,79 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,12 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,42 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,87-3,83 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,91 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,85-2,80 (1H, m), 2,72-2,76 (1H, m), 2,56-2,52 (1H, m), 2,32 (6H, s).

10

Ejemplo 2W. (R)-(6-((1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona

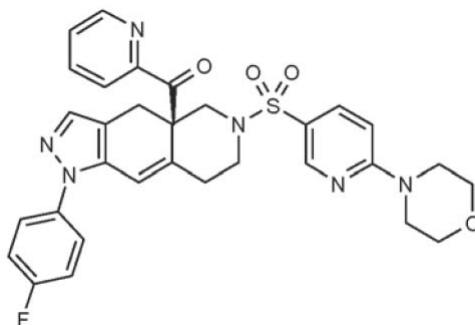


15

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,18 min, m+H = 573,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,27 (1H, s a), 8,84 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,13 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,64 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,46-7,41 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,88-3,84 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,94 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,86-2,77 (1H, m), 2,71-2,64 (1H, m), 2,50-2,47 (1H, m).

20

Ejemplo 3. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-morfolinopiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

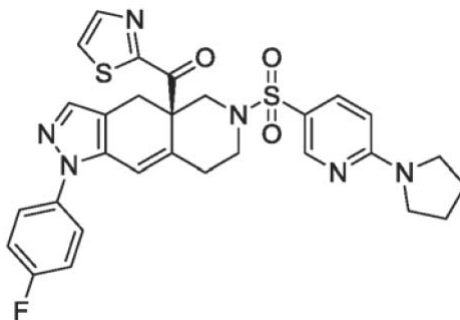


25

Una solución de (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona (80 mg, 0,14 mmol) y morfolina (150 μl, 1,73 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se calentó a 100 °C durante 70 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 30-60 % de acetato de etilo en ciclohexano)

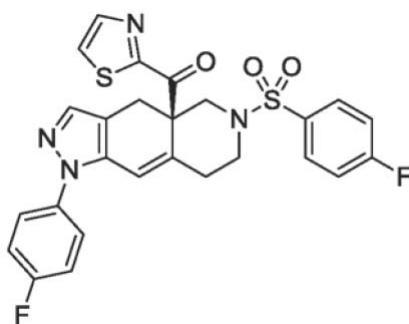
para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-morfolinopiridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona en forma de un vidrio incoloro (70 mg). CLEM (Método D, IEN): TR 4,94 min, m+H = 601,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz, 1 H); 8,44 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,84-7,85 (m, 2 H); 7,66 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1 H); 7,44-7,45 (m, 3 H); 7,29 (s, 1 H); 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 2 H); 6,49-6,50 (m, 2 H); 5,49 (dd, J = 12,1, 2,1 Hz, 1 H); 4,28 (d, J = 16,9 Hz, 1 H); 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 5 H); 3,63 (t, J = 4,8 Hz, 4 H); 2,83-2,85 (m, 2 H); 2,71 (d, J = 12,1 Hz, 1 H); 2,47-2,50 (m, 2 H).

Ejemplo 4. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



Una mezcla de (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona (100 mg, 0,180 mmol) y pirrolidina (37,5 µl, 0,450 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a 40 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en isohexano) para dar un sólido de color blanco. Este se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (Gilson, Ácida (0,1 % de ácido fórmico), columna Agilent Prep C-18, 5 µm, 21, 2 x 50 mm, 30-95 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (51 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,43 min, m+H = 590,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (1H, dd, J = 2,0, 0,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,63-7,59 (2H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,27 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,87-3,83 (1H, m), 2,91-2,82 (2H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,53-2,46 (2H, m), 2,06-2,04 (4H, m), 1,33-1,24 (2H, m), 1,17-1,07 (2H, m).

Ejemplo 5. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,25 g, 0,520 mmol) en diclorometano (8 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se evaporó, destilando azeotrópicamente dos veces con tolueno para dar un aceite de color pardo. Este material se disolvió de nuevo en diclorometano (8 ml) y se añadió diisopropiletilamina (0,454 ml, 2,60 mmol), seguido de cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonyl (0,121 g, 0,624 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: de 0 a 40 % de acetato de etilo en isohexano) para dar un sólido de color blanco (204 mg). Se purificaron 80 mg de esta muestra por HPLC preparativa (Varian, ácida (0,1 % de ácido fórmico), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19 x 50 mm, 25-80 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido (45 mg). CLEM

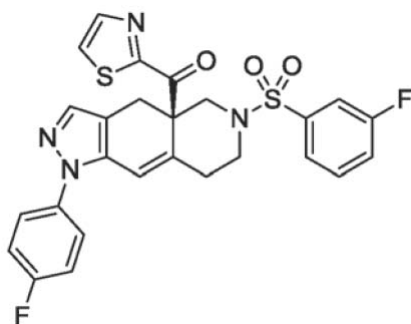
(Método F, EN-API): TR 2,58 min, m+H = 538,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20-7,11 (m, 4H), 6,53 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 5,49 (dd, 1H, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,93-3,86 (m, 1H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,74 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,57-2,47 (m, 2H).

5

Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir de los intermedios adecuados:

Ejemplo 5A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

10

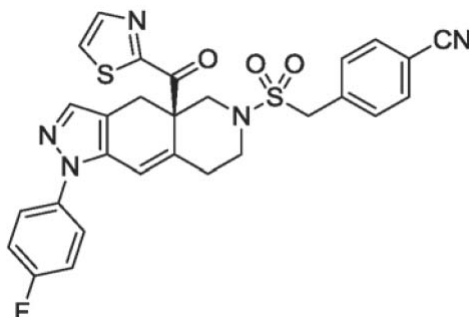


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,59 min, m+H = 539,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 5,53 (dd, 1H, J = 12,2, 1,7 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 17,1 Hz), 3,92-3,86 (m, 1H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,76 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 2,58-2,49 (m, 2H).

15

Ejemplo 5B. (R)-4-(((1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H-il)sulfonyl)metil)benzonitrilo

20

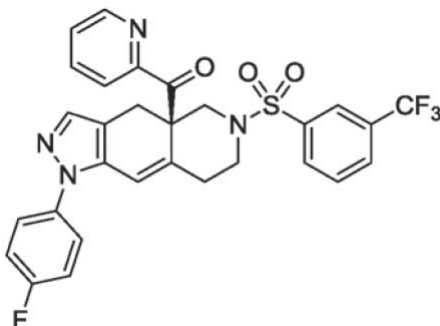


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,36 min, m+H = 560; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 5,47 (dd, 1H, J = 13,5, 2,0 Hz), 4,20 (d, 1H, J = 20 Hz), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,12 (d, 1H, J = 16 Hz), 2,86 (d, 1H, J = 20 Hz), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,44 (m, 1H).

25

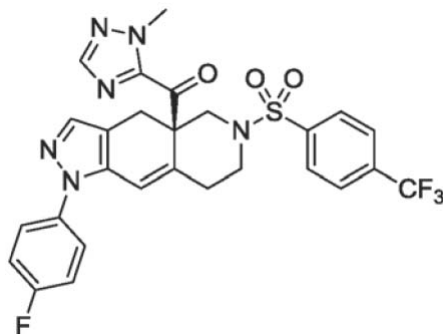
Ejemplo 5C. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

30



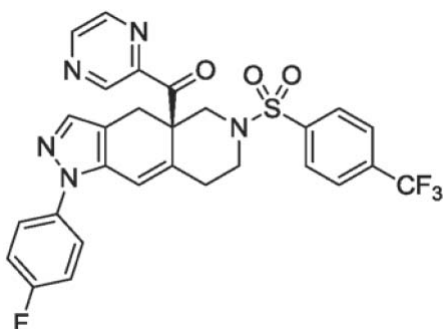
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,73 min, m+H = 583,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,65-8,64 (1H, m), 7,94 (1H, m), 7,89-7,78 (4H, m), 7,63-7,59 (1H, m), 7,47 (1H, ddd, J = 7,3, 4,8, 1,5 Hz), 7,44-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,4, 2,2 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89-3,85 (1H, m), 2,91-2,79 (3H, m), 2,58-2,48 (2H, m).

5 **Ejemplo 5D. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanona**



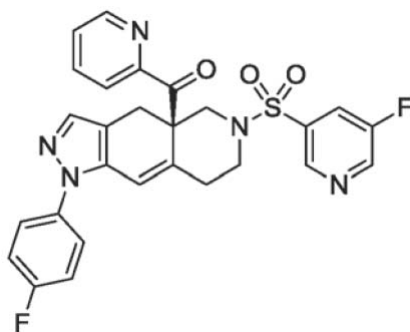
10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,60 min, m+H = 587,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,83-7,81 (2H, m), 7,78-7,76 (2H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,19-7,15 (2H, m), 6,56 (1H, s), 5,36 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,32 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,09 (3H, s), 3,96-3,92 (1H, m), 2,89-2,79 (2H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,57-2,50 (2H, m).

15 **Ejemplo 5E. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirazin-2-il)metanona**



20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,59 min, m+H = 583,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,62 (1H, dd, J = 2,3, 1,7 Hz), 7,83-7,81 (2H, m), 7,77-7,75 (2H, m), 7,44-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20-7,15 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,39 (1H, dd, J = 12,4, 2,3 Hz), 4,12 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,90-3,85 (1H, m), 2,92-2,88 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,52-2,45 (2H, m).

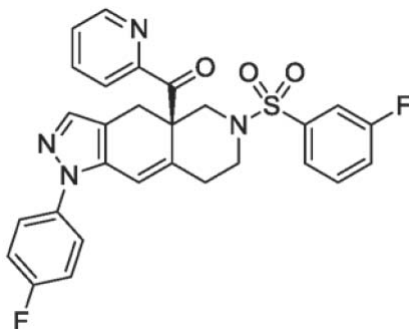
25 **Ejemplo 5F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



30 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,35 min, m+H = 534,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (1H, m), 8,67-8,65 (1H, m), 8,60 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,89-7,82 (2H, m), 7,65 (1H, ddd, J = 7,6, 2,8, 1,8 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 6,8, 4,8, 1,8 Hz),

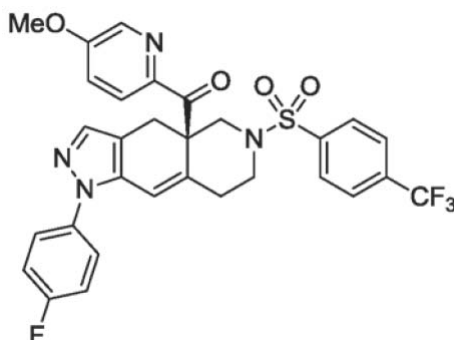
7,45-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,88 (1H, m), 2,91-2,79 (3H, m), 2,67-2,61 (1H, m), 2,55-2,50 (1H, m).

5 **Ejemplo 5G. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



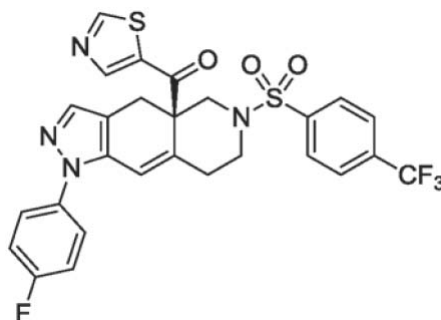
10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,56 min, m+H = 532,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,85 (1H, dt, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,50-7,36 (6H, m), 7,29 (1H, s), 7,27-7,22 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,81 (1H, m), 2,91-2,73 (3H, m), 2,54-2,47 (2H, m).

15 **Ejemplo 5H. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metoxipiridin-2-il)metanona**



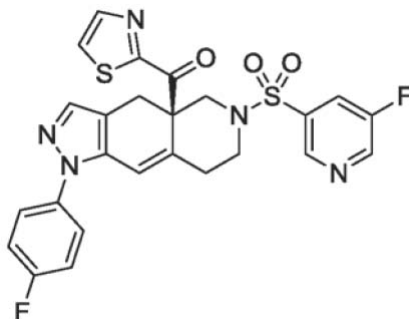
20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,76 min, m+H = 613,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (1H, dd, J = 2,5, 0,6 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,95-7,93 (2H, m), 7,81-7,79 (2H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,22-7,16 (2H, m), 6,72 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 6,44 (1H, s), 4,59 (1H, dd, J = 11,1, 1,7 Hz), 3,96 (3H, s), 3,90-3,86 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 17,8 Hz), 2,79 (1H, d, J = 17,8 Hz), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,53-2,46 (1H, m), 2,31-2,20 (2H, m).

25 **Ejemplo 5I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-5-il)metanona**



30 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,56 min, m+H = 589,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,95 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,48 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,94-7,92 (2H, m), 7,81-7,79 (2H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,23-7,17 (2H, m), 6,55 (1H, s), 4,62 (1H, dd, J = 11,5, 1,9 Hz), 3,93-3,88 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 17,6 Hz), 2,83 (1H, d, J = 17,6 Hz), 2,61 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,58-2,42 (3H, m).

Ejemplo 5J. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

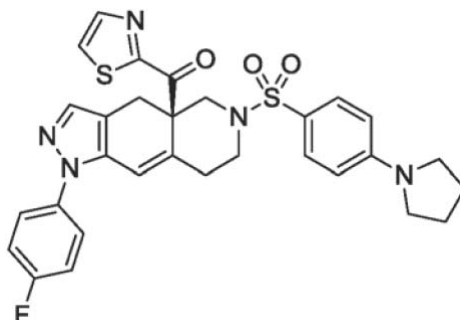


5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,35 min, m+H = 540.

Ejemplo 6. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

10



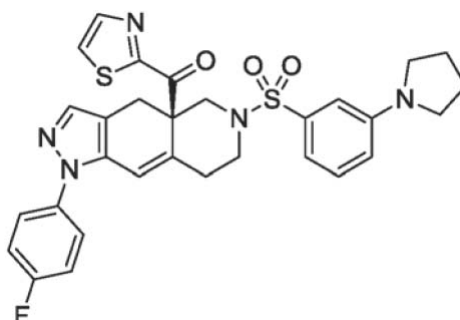
Una solución de pirrolidina (0,046 ml, 0,557 mmol) y (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona (0,1 g, 0,186 mmol) en N-metilpirrolidina (2 ml) se agitó a 50 °C en un vial cerrado herméticamente durante 6 horas, después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 72 horas. Después, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas más, se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente por HPLC preparativa (Varian, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19 x 50 mm, 50-70 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona en forma de un sólido de color amarillo pálido (58 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,81 min, m+H = 590,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,219-7,12 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 3H), 5,46 (dd, 1H, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 16,8 Hz), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,64 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 2,52-2,36 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 4H).

25

Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

Ejemplo 6A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

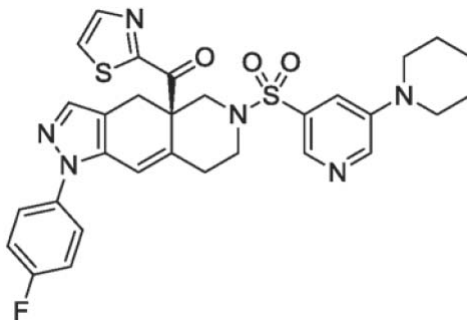
30



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,88 min, m+H = 590,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 7,63 (d,

1H, J = 3,2 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,65 (dt, 1H, J = 8,0, 2,3 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 5,46 (dd, 1H, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 16,6 Hz), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 4H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,76 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 4H).

5 **Ejemplo 7. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona**



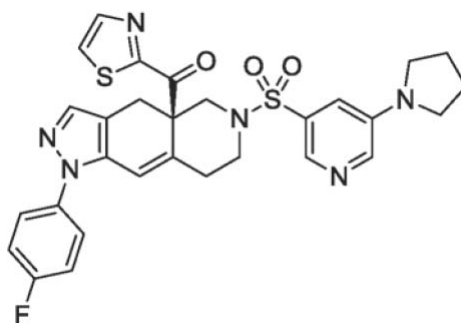
10 Una mezcla de (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona (100 mg, 0,185 mmol) y piperidina (47 mg, 0,56 mmol) en N-metilpirrolidina (1 ml) se calentó a 100 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió y la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Gilson, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19 x 50 mm, 5-95 % de acetonitrilo en agua) para dar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (35 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,64 min, m+H = 605; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 8,27 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,31-7,30 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 5,51 (dd, 1H, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,21 (d, 1H, J = 17,0 Hz), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 4H), 2,91-2,81 (m, 3H), 2,61-2,52 (m, 2H), 1,75-1,56 (m, 6H).

20

Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

25 **Ejemplo 7A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona**

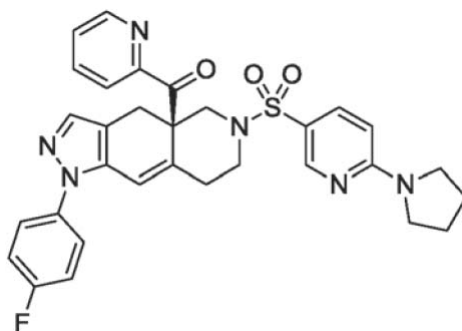
25



30 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,49 min, m+H = 591; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,43 (2H, dd, J = 9,0, 5,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,19-7,14 (2H, m), 6,95-6,93 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,2 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,92-3,88 (1H, m), 3,33-3,28 (4H, m), 2,90-2,82 (3H, m), 2,62-2,51 (2H, m), 2,09-2,04 (4H, m).

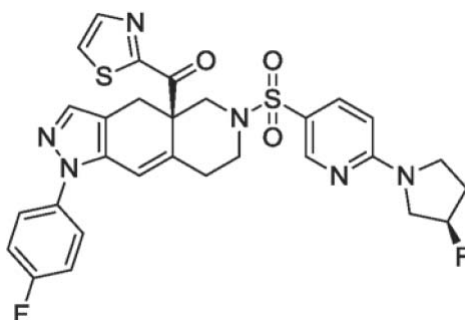
35 **Ejemplo 8. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**

35



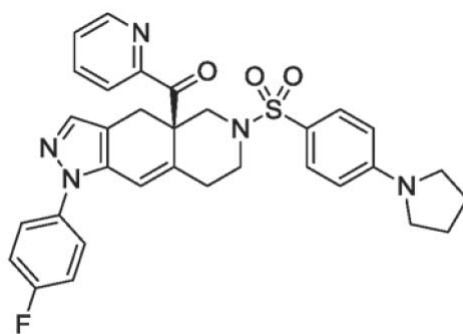
5 Una solución de (R)-6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona (100 mg, 0,182 mmol) y pirrolidina (37,9 μ l, 0,455 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 40 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción enfriada se purificó directamente por HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19 x 50 mm, 5-95 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (29 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,48 min, m+H = 585,3; RMN 1 H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63-8,61 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,89-7,87 (1H, m), 7,80 (1H, dt, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,45-7,41 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,83-3,79 (1H, m), 3,52-3,45 (4H, m), 2,90-2,76 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,51-2,45 (2H, m), 2,06-2,04 (4H, m).

15 **Ejemplo 9. ((R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona**



20 Una mezcla de (R)-6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(tiazol-2-il)metanona (92 mg, 0,165 mmol) y (R)-3-fluoropirrolidina.HCl (41,6 mg, 0,331 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 40 °C durante 1 hora, después a 55 °C durante 2 horas más. Después, la mezcla de reacción enfriada se purificó directamente por HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19 x 50 mm, 5-95 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar ((R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (17 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,39 min, m+H = 609,2; RMN 1 H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,46 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,27 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,48-5,35 (2H, m), 4,17 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,92-3,59 (6H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 2,77 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,59-2,42 (3H, m).

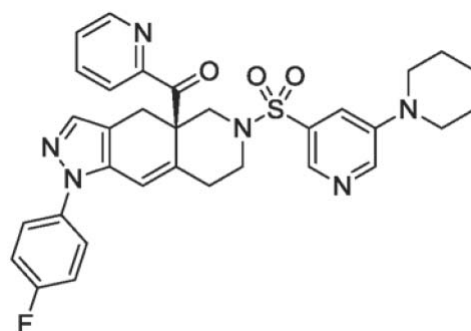
Ejemplo 10. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



Una solución de pirrolidina (0,065 ml, 0,783 mmol) y (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona (183 mg, 0,261 mmol) en N-metilpirrolidina (2 ml) se agitó en un vial cerrado herméticamente a 100 °C durante 22 horas. Después, la mezcla de reacción enfriada se purificó directamente por HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 µm, 19 x 50 mm, 5-95 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (52 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,78 min, m+H = 584,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63-8,62 (1H, m), 7,89 (1H, dt, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,81 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,46-7,41 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 6,48-6,45 (3H, m), 5,41 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,80-3,76 (1H, m), 3,33-3,30 (4H, m), 2,88 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,85-2,76 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,45-2,35 (2H, m), 2,07-2,01 (4H, m).

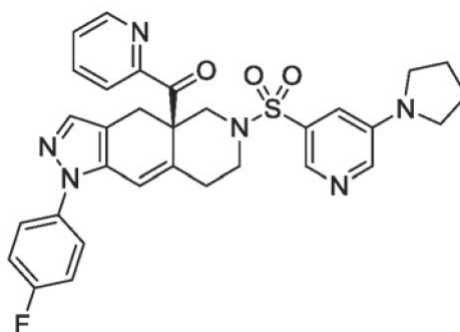
Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir del intermedio adecuado:

Ejemplo 10A. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,56 min, m+H = 532,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90-7,87 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,49-7,41 (3H, m), 7,29-7,28 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,82 (1H, m), 3,25-3,23 (4H, m), 2,92-2,78 (3H, m), 2,59-2,48 (2H, m), 1,74-1,61 (6H, m).

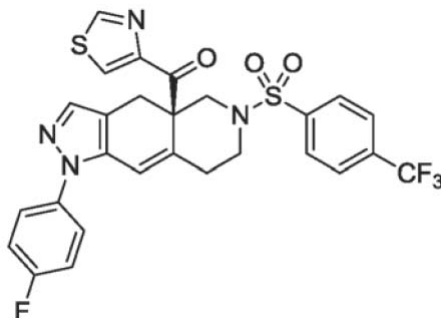
Ejemplo 10B. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,42 min, m+H = 585,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,8, 0,9

Hz), 8,16 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,89-7,86 (1H, m), 7,81 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,48-7,40 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 2,6, 2,1 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,87-3,83 (1H, m), 3,32-3,26 (4H, m), 2,91-2,79 (3H, m), 2,59-2,49 (2H, m), 2,08-2,04 (4H, m).

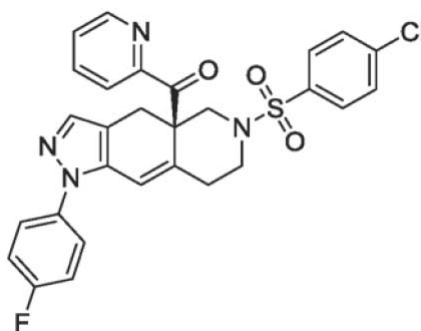
5 **Ejemplo 11. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona**



10 Una solución de 1-(4-fluorofenil)-4a-(2-(trimetilsilil)tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (76 mg, 0,103 mmol) en 4 M HCl/dioxano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío (destilando azeotrópicamente dos veces con tolueno (~4 ml)) para dar un aceite de color naranja oscuro. Este se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (30,3 mg, 0,124 mmol), seguido de diisopropiletilamina (90 µl, 0,516 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color naranja oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente: 0-40 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (44 mg). CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 589,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,84-7,82 (2H, m), 7,74-7,72 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 4,15 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 2,93-2,85 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,56-2,49 (2H, m).

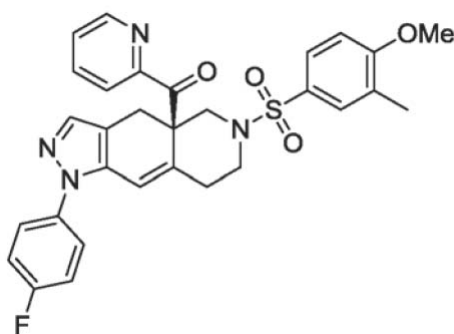
25 Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir de los intermedios adecuados:

Ejemplo 11A. (R)-(6-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)piridin-2-il)metanona



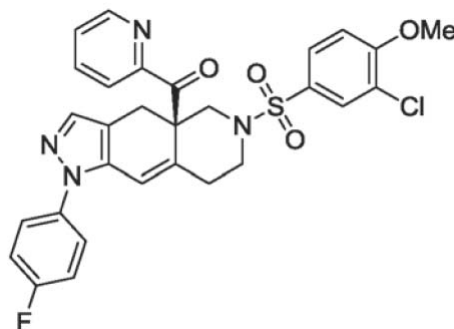
30 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,74 min, m+H = 548,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,88 - 7,81 (2H, m), 7,62 - 7,58 (2H, m), 7,51 - 7,37 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,20 - 7,12 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89 - 3,80 (1H, m), 2,92 - 2,77 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,54 - 2,46 (2H, m).

35 **Ejemplo 11B. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



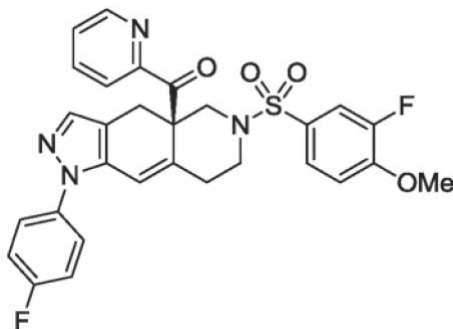
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,69 min, m+H = 559,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,89 - 7,86 (1H, m), 7,85 - 7,79 (1H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,45 - 7,41 (4H, m), 7,28 (1H, m), 7,19 - 7,12 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,1, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,88 - 3,79 (4H, m), 2,90 - 2,77 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,51 - 2,38 (2H, m), 2,19 (3H, s).

Ejemplo 11C. (R)-6-((3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



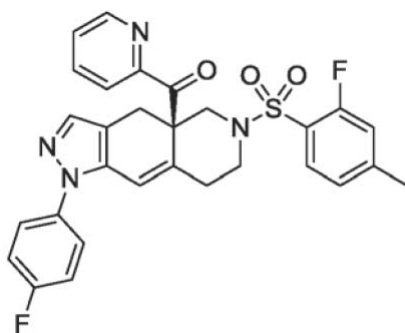
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 578,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,89 - 7,78 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,48 - 7,41 (3H, m), 7,28 (1H, m), 7,18 - 7,13 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,94 (3H, m), 3,87 - 3,79 (1H, m), 2,91 - 2,78 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,54 - 2,47 (2H, m).

Ejemplo 11D. (R)-6-((3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



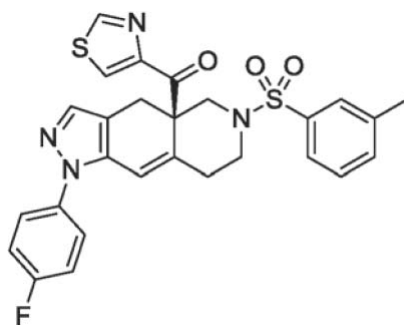
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 563,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz), 7,90-7,87 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,48-7,41 (4H, m), 7,37 (1H, dd, J = 10,3, 2,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,99-6,95 (1H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,1, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,93 (3H, s), 3,85-3,80 (1H, m), 2,91-2,77 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,53-2,46 (2H, m).

Ejemplo 11E. (R)-6-((2-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



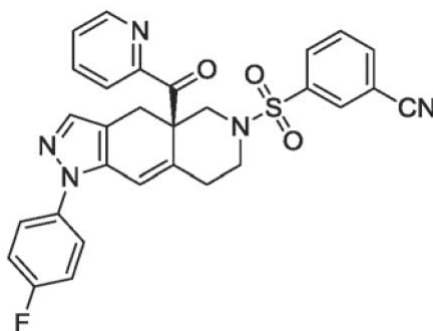
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 547,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 1,0 Hz), 7,85-7,82 (1H, m), 7,80 (1H, dt, J = 7,3, 1,8 Hz), 7,59-7,55 (1H, m), 7,46-7,41 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,95-6,90 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 12,8, 1,8 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95-3,91 (1H, m), 2,97 (1H, dd, 12,9, 1,1 Hz), 2,91-2,79 (2H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,51-2,47 (1H, m), 2,37 (3H, s).

Ejemplo 11F. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsuffonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)tiazol-4-il)metanona



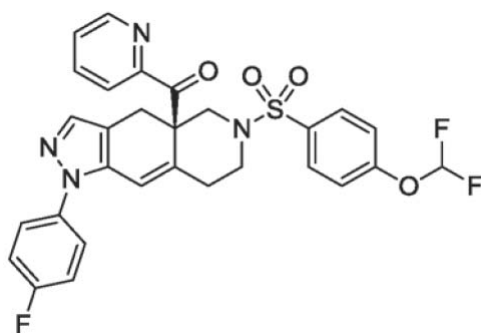
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 535,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,52-7,50 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,37-7,36 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,1, 2,3 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,87-3,83 (1H, m), 2,92-2,82 (2H, m), 2,63 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,50-2,39 (5H, m).

Ejemplo 11G. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo



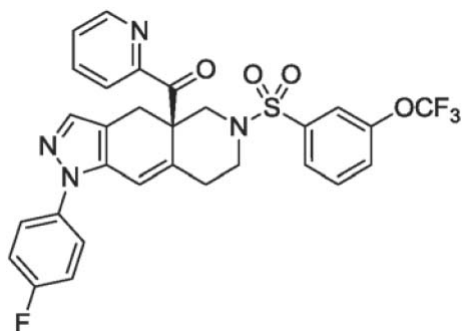
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,48 min, m+H = 540,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 - 8,66 (1H, m), 7,93 - 7,78 (5H, m), 7,60 (1H, td, J = 7,8, 0,6 Hz), 7,50 (1H, ddd, J = 6,8, 4,8, 2,2 Hz), 7,45 - 7,39 (2H, m), 7,28 (1H, m), 7,19 - 7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92 - 3,83 (1H, m), 2,90 - 2,78 (3H, m), 2,58 - 2,49 (2H, m).

Ejemplo 11H. (R)-6-((4-(difluorometoxi)fenil)suffonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)piridina-2-il)metanona



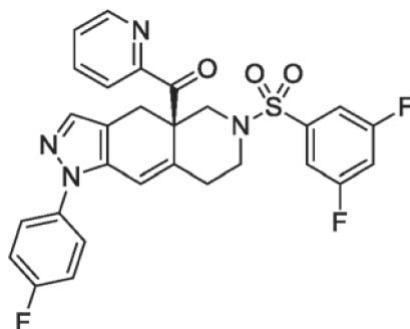
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,62 min, m+H = 581,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz), 7,89-7,87 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,71-7,68 (2H, m), 7,49-7,40 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (4H, m), 6,57 (1H, t, J = 72,4 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,82 (1H, m), 2,90-2,78 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,54-2,46 (2H, m).

Ejemplo 11I. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



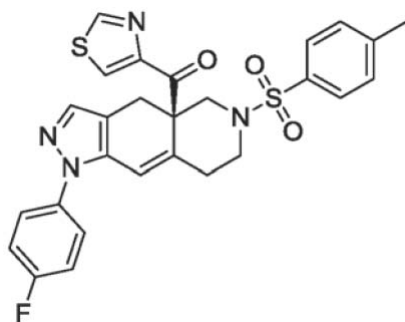
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,79 min, m+H = 599,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,64-7,62 (1H, m), 7,54-7,47 (3H, m), 7,45-7,38 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,4, 2,2 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,81 (1H, m), 2,91-2,74 (3H, m), 2,54-2,47 (2H, m).

Ejemplo 11J. (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



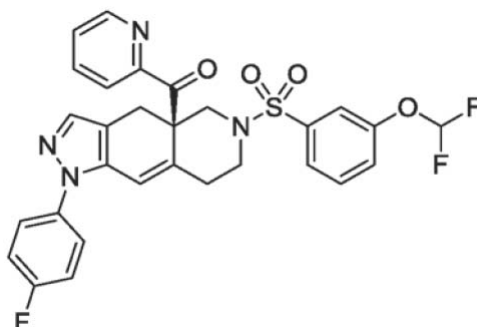
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 551,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 7,88 (1H, ddd, J = 7,9, 1,5, 1,0 Hz), 7,84 (1H, dt, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 7,4, 4,7, 1,5 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,22-7,13 (4H, m), 6,98 (1H, tt, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,87-3,82 (1H, m), 2,92-2,78 (3H, m), 2,62-2,55 (1H, m), 2,53-2,48 (1H, m).

Ejemplo 11K. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



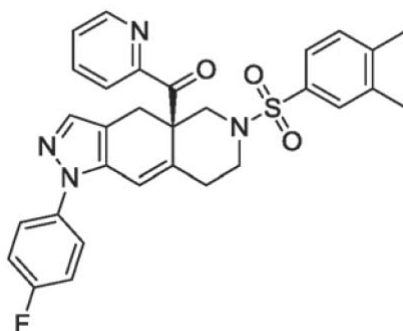
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,56 min, m+H = 535,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,59 - 7,55 (2H, m), 7,47 - 7,39 (2H, m), 7,27 - 7,25 (3H, m), 7,19 - 7,12 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84 (1H, ddt, J = 8,5, 4,4, 2,0 Hz), 2,91 - 2,80 (2H, m), 2,61 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,49 - 2,37 (5H, m).

10 **Ejemplo 11L. (R)-6-((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona**



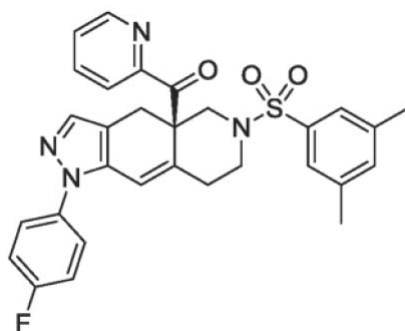
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,63 min, m+H = 581,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz), 7,89-7,87 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,56-7,53 (1H, m), 7,49-7,40 (5H, m), 7,31-7,28 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,55 (1H, t, J = 72,7 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,81 (1H, m), 2,90-2,75 (3H, m), 2,55-2,46 (2H, m).

20 **Ejemplo 11M. (R)-6-((3-(3,5-dimetilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona**



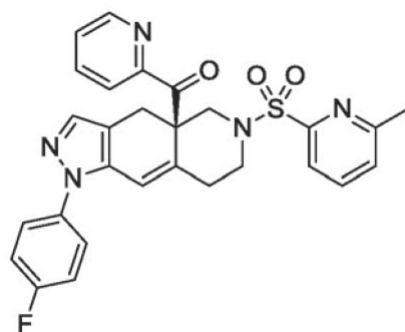
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,76 min, m+H = 543,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz), 7,92 - 7,80 (2H, m), 7,49 - 7,39 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,20 - 7,13 (3H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,83 - 3,79 (1H, m), 2,91 - 2,71 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,50 - 2,38 (2H, m), 2,28 (6H, s).

30 **Ejemplo 11N. (R)-6-((3-(3,5-dimetilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona**



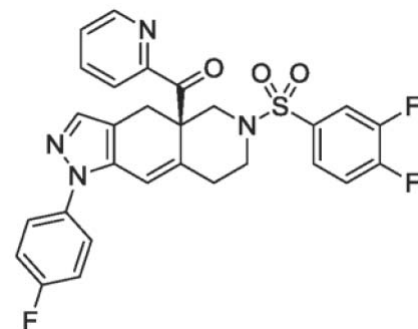
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,78 min, m+H = 543,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz), 7,90-7,88 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,49-7,40 (3H, m), 7,28 (3H, m), 7,19-7,13 (3H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,83-3,79 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87-2,78 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,50-2,42 (2H, m), 2,34 (6H, m).

Ejemplo 110. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



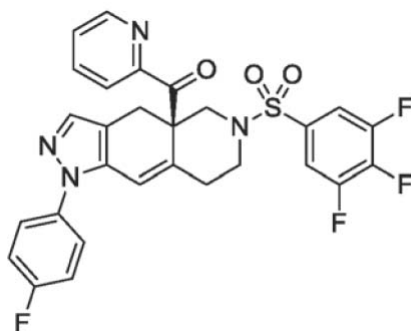
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,46 min, m+H = 530,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 1,0 Hz), 7,85-7,78 (2H, m), 7,69-7,65 (1H, m), 7,59-7,57 (1H, m), 7,48-7,42 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,27-7,25 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 1,4 Hz), 5,62 (1H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,00-3,96 (1H, m), 3,19 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,95-2,91 (3H, m), 2,59 (3H, s), 2,50-2,46 (1H, m).

Ejemplo 11P. (R)-6-((3A-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



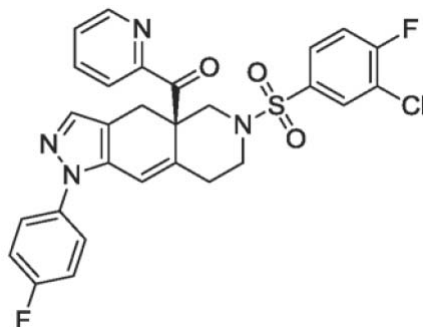
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 551,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 1,0 Hz), 7,88 (1H, ddd, J = 7,9, 1,7, 1,0 Hz), 7,84 (1H, dt, J = 7,3, 1,7 Hz), 7,52-7,40 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,24-7,22 (1H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,88-3,83 (1H, m), 2,91-2,78 (3H, m), 2,59-2,48 (2H, m).

Ejemplo 11Q. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



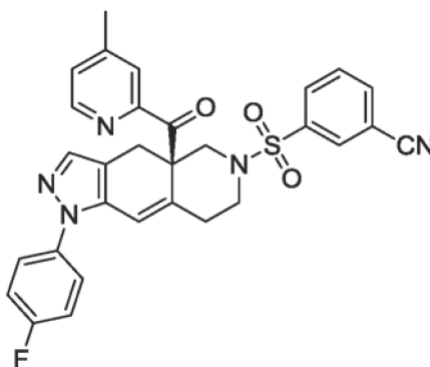
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,72 min, m+H = 569,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (1H, ddd, J = 4,7, 1,5, 1,1 Hz), 7,89-7,83 (2H, m), 7,49 (1H, ddd, J = 6,6, 4,7, 1,7 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,34-7,31 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89-3,84 (1H, m), 2,91-2,79 (3H, m), 2,66-2,60 (1H, m), 2,54-2,51 (1H, m).

Ejemplo 11R. (R)-6-((3-cloro-4-fluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



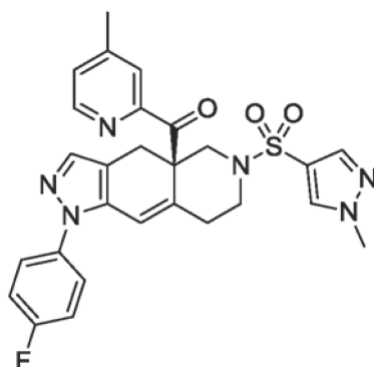
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,75 min, m+H = 567,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1H, dt, J = 4,7, 1,3 Hz), 7,86 - 7,79 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J = 6,7, 2,3 Hz), 7,57 (1H, ddd, J = 8,6, 4,3, 2,3 Hz), 7,47 - 7,40 (3H, m), 7,27 (1H, s), 7,18 - 7,13 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,50 (1H, dd a, J = 12,5, 1,4 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86 (1H, dtd, J = 8,5, 3,9, 1,9 Hz), 2,91 - 2,79 (3H, m), 2,61 (1H, td, J = 11,6, 3,4 Hz), 2,55 - 2,46 (1H, m).

Ejemplo 11S. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonyl)benzonitrilo



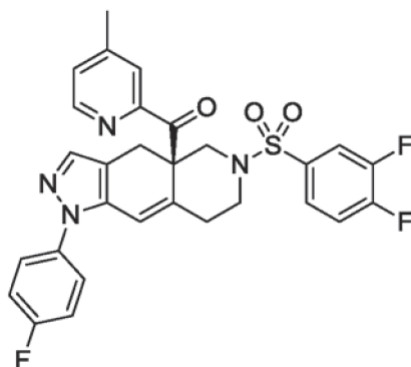
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 554,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (1H, dd a, J = 4,9 Hz), 7,93 - 7,91 (2H, m), 7,79 (1H, dt, J = 7,8, 1,3 Hz), 7,69 - 7,68 (1H, m), 7,63 - 7,58 (1H, m), 7,44 - 7,41 (2H, m), 7,30 (1H, ddd, J = 4,9, 1,7, 0,7 Hz), 7,27 (1H, s), 7,19 - 7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89 (1H, ddt, J = 8,5, 3,9, 2,0 Hz), 2,85 - 2,79 (3H, m), 2,63 - 2,50 (2H, m), 2,41 (3H, s).

Ejemplo 11T. (R)-1-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



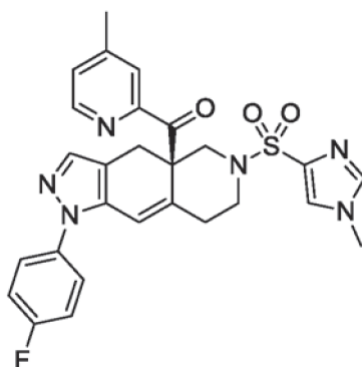
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,25 min, m+H = 533,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, dd, J = 5,0, 0,5 Hz), 7,71 (1H, m), 7,67-7,65 (2H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,1, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91 (3H, s), 3,80-3,75 (1H, m), 2,92-2,78 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,50-2,42 (2H, m), 2,40 (3H, s).

10 **Ejemplo 11U. (R)-6-((3A-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona**



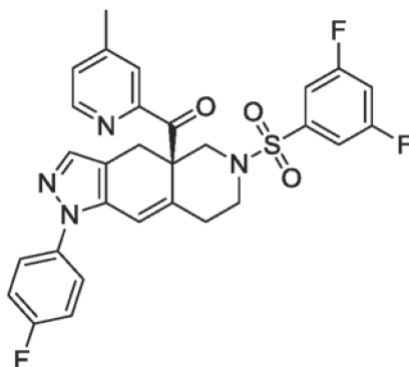
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,74 min, m+H = 565,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, dd, J = 5,0, 0,5 Hz), 7,68 (1H, m), 7,50-7,40 (4H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,24-7,13 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,89-3,84 (1H, m), 2,88-2,78 (3H, m), 2,62-2,56 (1H, m), 2,53-2,48 (1H, m), 2,40 (3H, s).

20 **Ejemplo 11V. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona**



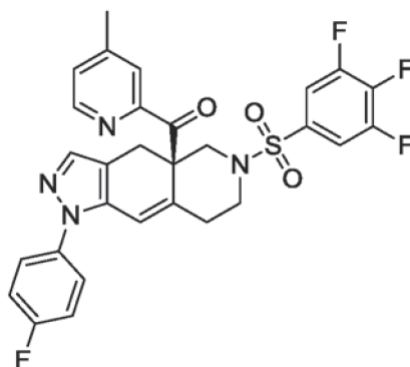
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,13 min, m+H = 533,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (1H, dd, J = 4,8, 0,5 Hz), 7,71-7,70 (1H, m), 7,47-7,42 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 (1H, s), 7,26-7,25 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,90-3,85 (1H, m), 3,72 (3H, s), 2,96 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87-2,78 (1H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,49-2,44 (1H, m), 2,39 (3H, s).

Ejemplo 11W. (R)-6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona

g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona

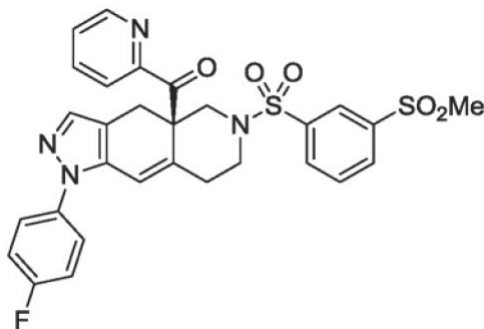
- 5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,76 min, m+H = 565,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (1H, dd a, J = 4,9 Hz), 7,72 - 7,69 (1H, m), 7,46 - 7,41 (2H, m), 7,32 - 7,27 (2H, m), 7,20 - 7,13 (4H, m), 6,97 (1H, tt, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85 (1H, ddt, J = 8,4, 3,9, 2,1 Hz), 2,90 - 2,77 (3H, m), 2,63 - 2,57 (1H, m), 2,50 (1H, dt a, J = 14,9, 2,0 Hz), 2,41 (3H, s).

- 10 **Ejemplo 11X. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)(sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona**



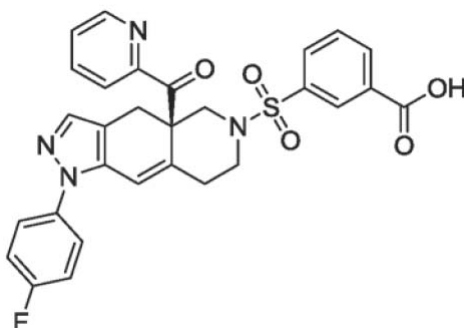
- 15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,82 min, m+H = 583,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 - 8,47 (1H, m), 7,69 - 7,68 (1H, m), 7,47 - 7,39 (2H, m), 7,36 - 7,29 (3H, m), 7,27 (1H, s), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,88 (1H, dtd, J = 7,9, 4,0, 2,1 Hz), 2,91 - 2,76 (3H, m), 2,72 - 2,62 (1H, m), 2,56 - 2,50 (1H, m), 2,41 (3H, s).

- 20 **Ejemplo 11Y. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**



- 25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,32 min, m+H = 593,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,8 Hz), 8,27-8,26 (1H, m), 8,09 (1H, ddd, J = 7,9, 1,7, 1,2 Hz), 7,96 (1H, ddd, J = 7,9, 1,7, 1,2 Hz), 7,87-7,80 (2H, m), 7,70-7,66 (1H, m), 7,48 (1H, ddd, J = 6,6, 4,7, 1,7 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,87 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,91-2,79 (3H, m), 2,62-2,48 (2H, m).

Ejemplo 11Z. ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoico

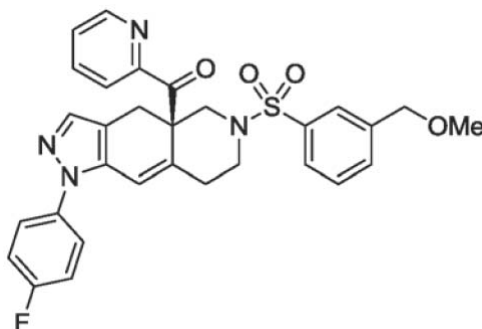


5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,38 min, m+H = 559.

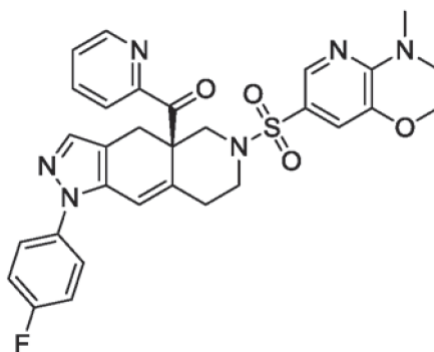
Ejemplo 11AA. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metoximetil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

10



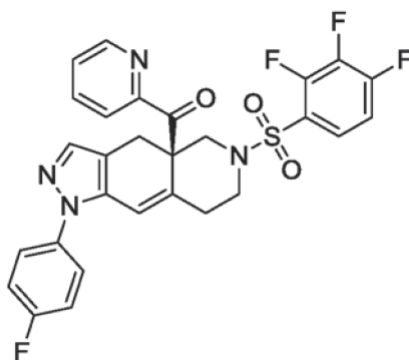
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 559,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,7, 1,4, 0,8 Hz), 7,91-7,89 (1H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,5 Hz), 7,65 (1H, m), 7,62-7,59 (1H, m), 7,54-7,52 (1H, m), 7,49-7,40 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,18-7,13 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,48 (2H, s), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,79 (1H, m), 3,42 (3H, s), 2,91-2,77 (2H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,47-2,41 (2H, m).

20 **Ejemplo 11AB. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3A-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3A-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**

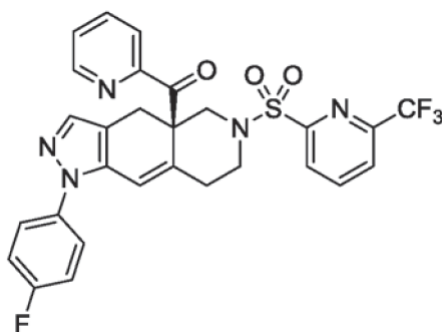


25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,40 min, m+H = 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,89 (1H, dt, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,82 (1H, td, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,47 - 7,41 (3H, m), 7,29 (1H, s), 7,19 - 7,13 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,25 - 4,20 (2H, m), 3,82 - 3,77 (1H, m), 3,54 - 3,52 (2H, m), 3,19 (3H, s), 2,90 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,85 - 2,75 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,52 - 2,45 (2H, m).

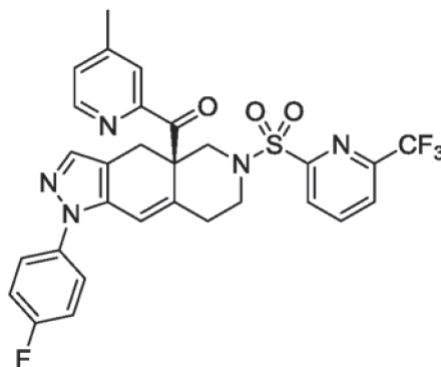
30 **Ejemplo 11AC. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2,3,4-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**

g]isoaquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

- 5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,69 min, m+H = 569,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62 - 8,59 (1H, m), 7,86 - 7,78 (2H, m), 7,49 - 7,40 (4H, m), 7,27 (1H, s), 7,19 - 7,13 (2H, m), 6,97 - 6,91 (1H, m), 6,52 (1H, s), 5,57 (1H, dd, J = 12,8, 1,8 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,02 - 3,95 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,87 - 2,80 (3H, m), 2,57 - 2,49 (1H, m).
- 10 **Ejemplo 11AD. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**

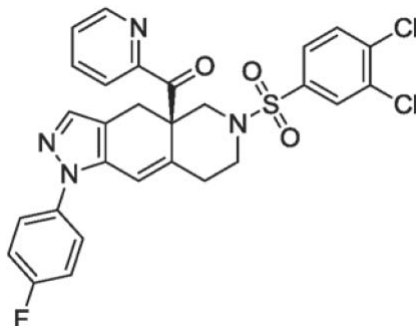


- 15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,66 min, m+H = 584,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66-8,64 (1H, m), 8,07-8,03 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85-7,79 (3H, m), 7,48-7,43 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 13,2, 2,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,06-4,01 (1H, m), 3,32 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 12,6, 3,5 Hz), 2,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,89-2,80 (1H, m), 2,54-2,50 (1H, m).
- 20 **Ejemplo 11AE. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona**



- 25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,77 min, m+H = 598,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,07-8,03 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,82 (1H, dd, 7,7, 1,1 Hz), 7,65 (1H, s), 7,48-7,43 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,27-7,26 (1H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,67 (1H, dd, J = 12,8, 1,7 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,06-4,02 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 12,6, 3,5 Hz), 2,92-2,80 (2H, m), 2,55-2,50 (1H, m), 2,39 (3H, s).

Ejemplo 11AF. (R)-6-((3A-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona

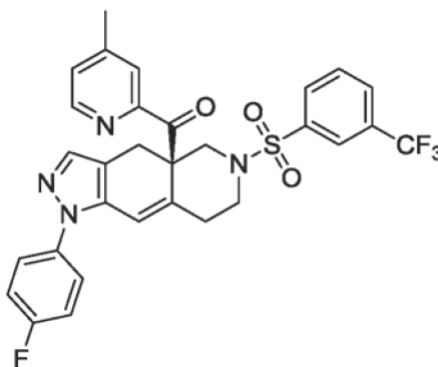


5

. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,88 min, m+H = 582,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 1,0 Hz), 7,89 - 7,81 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 1,7, 0,5 Hz), 7,49 - 7,38 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,20 - 7,12 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,88 (1H, ddt, J = 8,4, 3,9, 2,0 Hz), 2,93 - 2,79 (3H, m), 2,65 - 2,50 (2H, m).

10

Ejemplo 11AG. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona

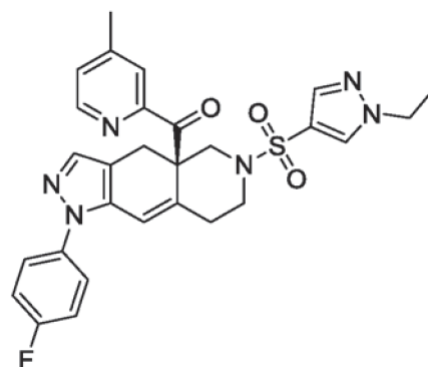


15

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,83 min, m+H = 597,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, dd, J = 4,9, 0,38 Hz), 8,00 - 7,88 (2H, m), 7,80 - 7,78 (1H, m), 7,71 - 7,68 (1H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 - 7,39 (2H, m), 7,29 - 7,27 (2H, m), 7,19 - 7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91 - 3,81 (1H, m), 2,92 - 2,78 (3H, m), 2,62 - 2,49 (2H, m), 2,40 (3H, s).

20

Ejemplo 11AH. (R)-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona



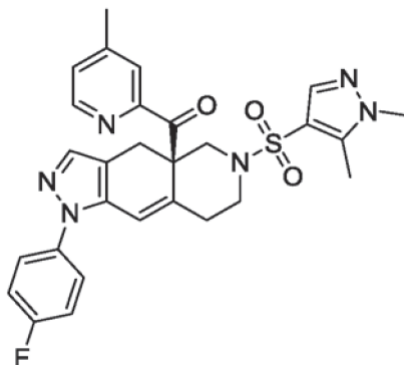
25

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,39 min, m+H = 547,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,71 (2H, s), 7,66 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,47 - 7,40 (2H, m), 7,30 - 7,27 (2H, m), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,82 - 3,71 (1H, m), 2,94 - 2,79 (2H,

m), 2,69 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,52 - 2,41 (2H, m), 2,40 (3H, s), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 11AI. (R)-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona

5

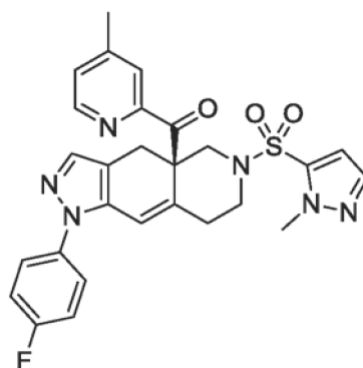


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,33 min, m+H = 547,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,71 - 7,68 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,46 - 7,41 (2H, m), 7,27 - 7,25 (2H, m), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84 - 3,80 (1H, m), 3,69 (3H, m), 2,90 - 2,77 (3H, m), 2,61 - 2,48 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,34 (3H, s).

10

Ejemplo 11AJ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona

15

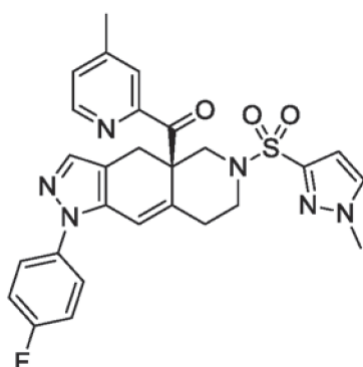


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,49 min, m+H = 533,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,68 (1H, m), 7,47-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,27-7,25 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,52 (1H, s a), 5,59 (1H, dd, J = 12,4, 2,2 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,89 (4H, m), 3,03 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,90-2,76 (3H, m), 2,59-2,55 (1H, m), 2,40 (3H, s).

20

Ejemplo 11AK. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona

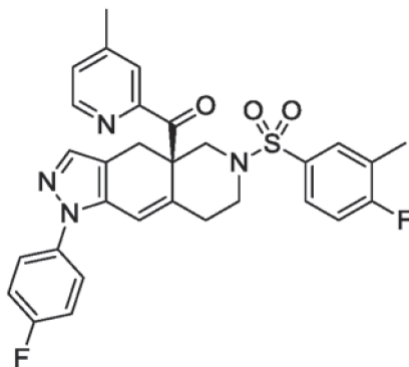
25



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,36 min, m+H = 533,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (1H, dd, J = 5,0, 0,5 Hz), 7,71 (1H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,30 (1H, s), 7,27-7,25 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95 (3H, s), 3,88-3,83 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,91 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,68-2,61 (1H, m), 2,49-2,44 (1H, m), 2,39 (3H, s).

5

Ejemplo 11AL. (R)-(6-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona

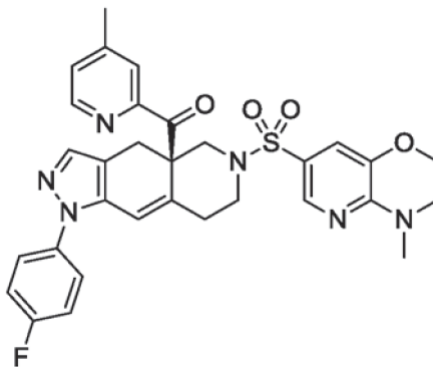


10

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,90 min, m+H = 561,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (1H, dd, J = 5,0, 0,4 Hz), 7,69-7,68 (1H, m), 7,53-7,49 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 7,05-7,00 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,4, 2,3 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86-3,81 (1H, m), 2,89-2,78 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,54-2,46 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,28 (3H, d, J = 1,7 Hz).

15

Ejemplo 11AM. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3A-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonyl)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



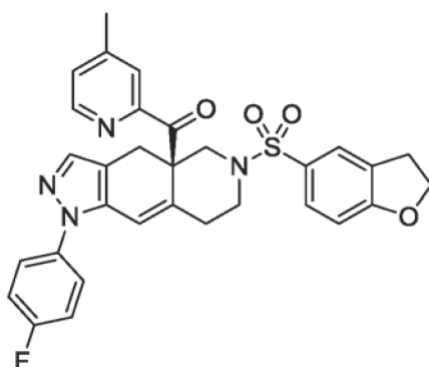
20

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,58 min, m+H = 601,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,19-7,12 (2H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,22-4,20 (2H, m), 3,80-3,76 (1H, m), 3,54-3,52 (2H, m), 3,19 (3H, s), 2,88 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,84-2,75 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,52-2,44 (2H, m), 2,40 (3H, s).

25

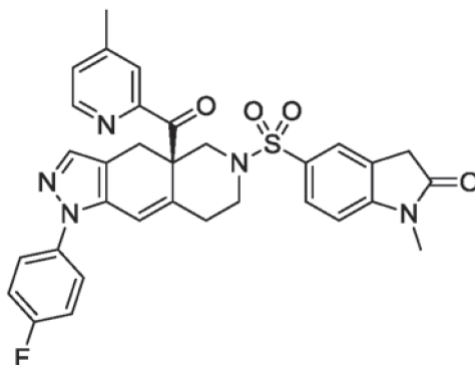
Ejemplo 11AN. (R)-(6-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona

30



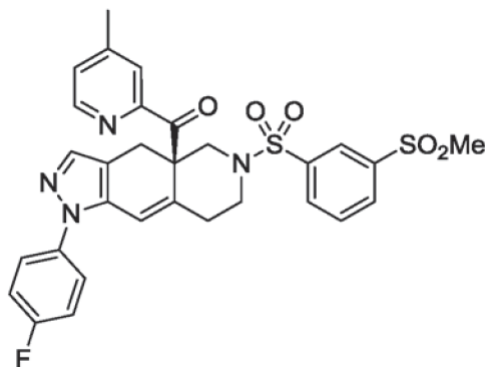
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,73 min, m+H = 571,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,71-7,70 (1H, m), 7,49-7,41 (4H, m), 7,27-7,26 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,78-6,75 (1H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,51 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,67-4,63 (2H, m), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,79 (1H, m), 3,24-3,20 (2H, m), 2,90-2,78 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,48-2,40 (5H, m).

10 **Ejemplo 11AO. (R)-5-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H-il)sulfonyl)-1-metilindolin-2-ona**



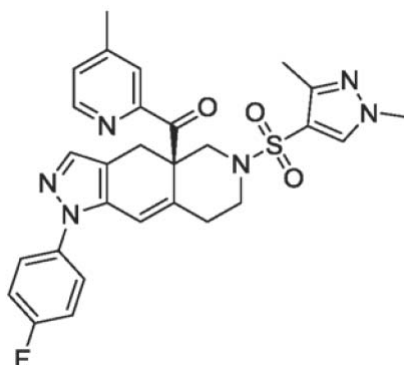
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,44 min, m+H = 598,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,70-7,68 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,24-7,23 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,88-3,84 (1H, m), 3,53 - 3,47 (2H, sistema AB, J = 22,4 Hz), 3,22 (3H, s), 2,89-2,79 (2H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,53-2,46 (2H, m), 2,39 (3H, s).

20 **Ejemplo 11AP. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metilsulfonyl)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona**



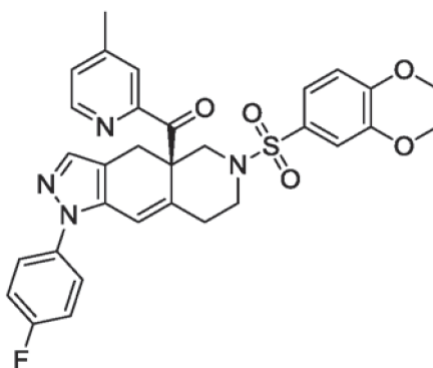
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,52 min, m+H = 607,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,26-8,25 (1H, m), 8,09 (1H, ddd, J = 7,9, 1,7, 1,2 Hz), 7,97 (1H, ddd, J = 7,9, 1,7, 1,2 Hz), 7,69-7,66 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,88-2,79 (3H, m), 2,63-2,49 (2H, m), 2,40 (3H, s).

Ejemplo 11AQ. (R)-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



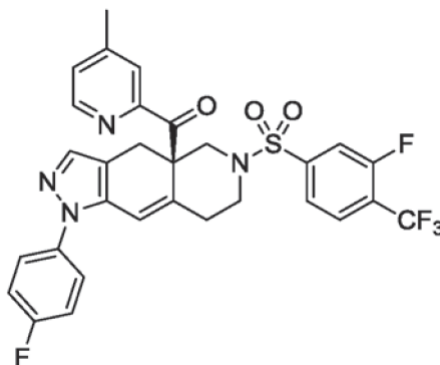
5
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,33 min, m+H = 547,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,71 - 7,69 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,46 - 7,41 (2H, m), 7,28 - 7,26 (2H, m), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85 - 3,76 (4H, m), 2,92 - 2,78 (3H, m), 2,63 - 2,48 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,27 (3H, s).

10
Ejemplo 11AR. (R)-6-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



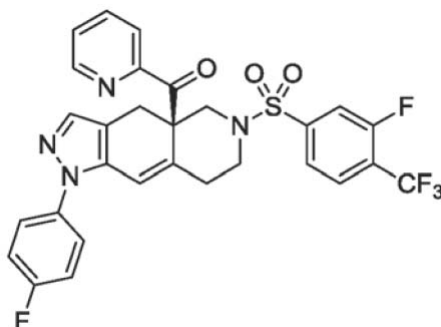
15
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,60 min, m+H = 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,45 - 7,41 (2H, m), 7,28 - 7,26 (2H, m), 7,22 - 7,13 (4H, m), 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,46 (1H, d, J = 1,9 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,2, 1,9 Hz), 4,31 - 4,25 (5H, m), 3,81 - 3,73 (1H, m), 2,92 - 2,77 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,50 - 2,39 (5H, m).

20
Ejemplo 11AS. (R)-6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



25
CLEM (Método F, EN-API): TR 3,03 min, m+H = 615,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (1H, dd, J = 4,9, 0,3 Hz), 7,69-7,65 (2H, m), 7,58-7,56 (1H, m), 7,48 (1H, dd a, J = 9,4 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, ddd, J = 4,9, 1,6, 0,7 Hz), 7,26 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,88 (1H, m), 2,91-2,80 (3H, m), 2,69-2,63 (1H, m), 2,55-2,50 (1H, m), 2,39 (3H, s).

Ejemplo 11AT. (R)-6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona

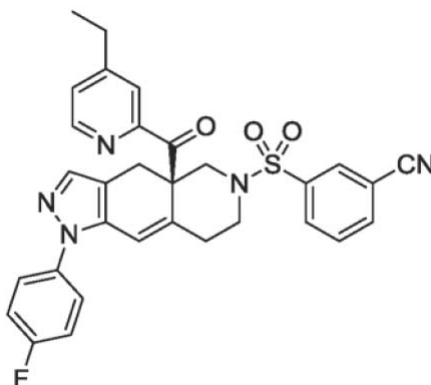


5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,93 min, m+H = 601,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,9, 1,5, 1,1 Hz), 7,87-7,81 (2H, m), 7,71-7,67 (1H, m), 7,57 (1H, dd a, J = 8,2 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,59 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 2,91-2,80 (3H, m), 2,67-2,61 (1H, m), 2,55-2,51 (1H, m).

10

Ejemplo 11AU. (R)-3-((4a-(4-etilpicolinoil)-1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonyl)benzonitrilo



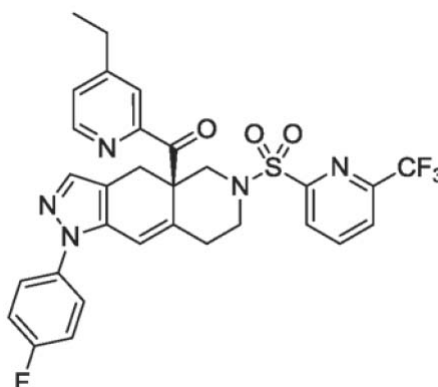
15

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,79 min, m+H = 568,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (1H, dd, J = 4,9, 0,5 Hz), 7,95 (1H, m), 7,91 (1H, ddd, J = 7,9, 1,9, 1,2 Hz), 7,78 (1H, ddd, J = 7,9, 1,2, 0,3 Hz), 7,71-7,70 (1H, m), 7,59 (1H, dt, J = 7,9, 0,5 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,33-7,32 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,86 (1H, m), 2,88-2,80 (3H, m), 2,71 (2H, c, J = 7,7 Hz), 2,63-2,50 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,7 Hz).

20

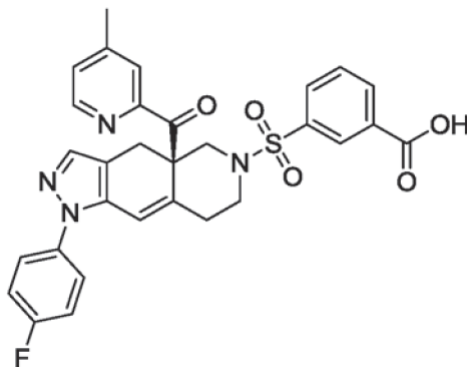
Ejemplo 11AV. (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona

25



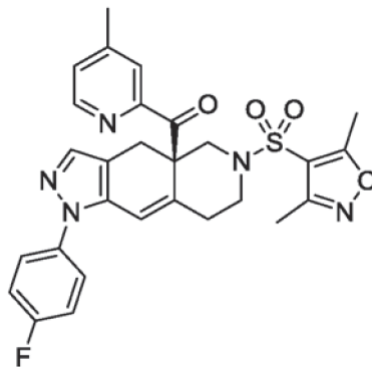
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,93 min, m+H = 612,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (1H, dd, J = 4,9, 0,5 Hz), 8,06-8,02 (1H, m), 7,99-7,97 (1H, m), 7,81 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,67 (1H, m), 7,48-7,43 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,28-7,27 (1H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,67 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,06-4,02 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,12-3,05 (1H, m), 2,91-2,81 (2H, m), 2,69 (2H, c, J = 7,7 Hz), 2,54-2,50 (1H, m), 1,26 (3H, t, J = 7,7 Hz).

Ejemplo 11AW. ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoico



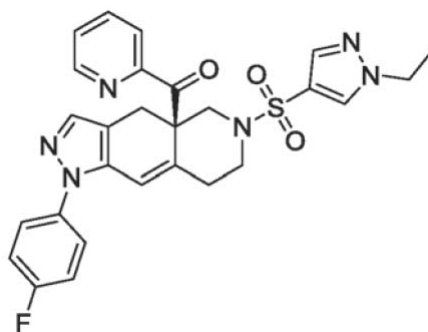
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,47 min, m+H = 573,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,55 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,17 (1H, dt, J = 7,9, 1,2 Hz), 8,07 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,88 (1H, dt, J = 8,2, 1,2 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,60 (1H, m), 7,51-7,45 (3H, m), 7,41-7,35 (3H, m), 6,63 (1H, s), 5,39 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,13 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,77-3,71 (1H, m), 2,92-2,84 (2H, m), 2,69-2,44 (3H, m), 2,38 (3H, s).

Ejemplo 11AX. (R)-6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona



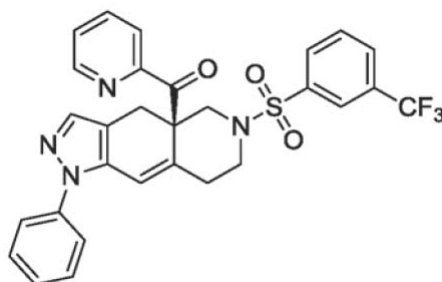
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,79 min, m+H = 548,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,38 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,65-7,64 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,28-7,26 (1H, m), 7,25 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,52 (1H, s), 5,49 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95-3,92 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,90-2,79 (3H, m), 2,62-2,55 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,21 (3H, s).

Ejemplo 11AY. (R)-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



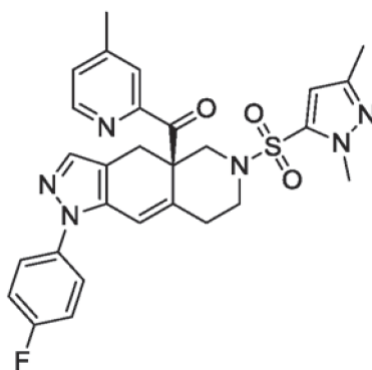
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,28 min, m+H = 533,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,92 - 7,87 (1H, m), 7,83 (1H, td, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,71 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,48 - 7,41 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,21 - 7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,80 - 3,75 (1H, m), 2,95 - 2,77 (2H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,52 - 2,40 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz).

Ejemplo 11AZ. (R)-1-fenil-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



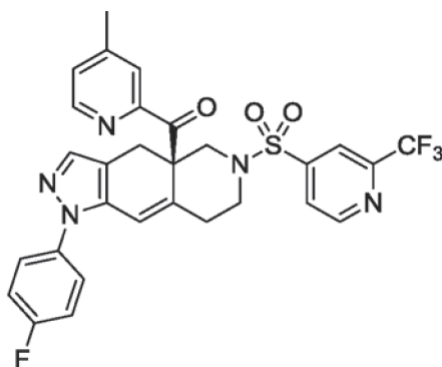
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,72 min, m+H = 565,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,94 - 7,78 (5H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,50 - 7,45 (5H, m), 7,39 - 7,33 (1H, m), 7,29 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,90 - 3,84 (1H, m), 2,92 - 2,78 (3H, m), 2,58 - 2,48 (2H, m).

Ejemplo 11BA. (R)-6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona



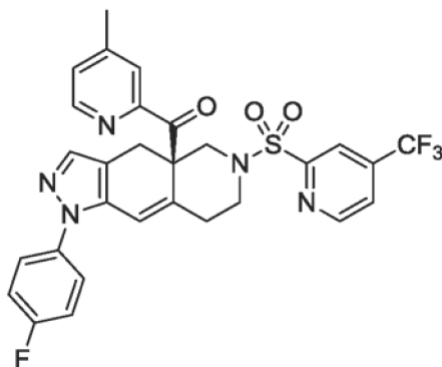
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 547,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,70 - 7,68 (1H, m), 7,48 - 7,41 (2H, m), 7,26 - 7,24 (2H, m), 7,21 - 7,14 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 0,39 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 4,28 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,94 - 3,87 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,02 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,91 - 2,75 (3H, m), 2,60 - 2,53 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,17 (3H, s).

Ejemplo 11BB. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona



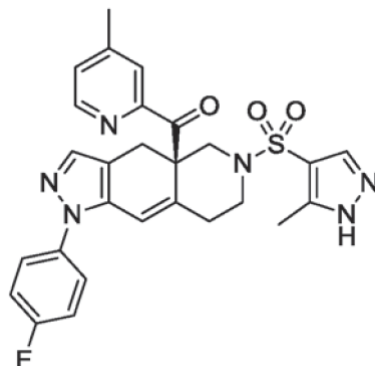
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,99 min, m+H = 598,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 5,0, 0,4 Hz), 7,86 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J = 5,0, 1,3 Hz), 7,63-7,62 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29-7,26 (2H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95-3,90 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,88-2,80 (2H, m), 2,77-2,70 (1H, m), 2,57-2,53 (1H, m), 2,39 (3H, s).

Ejemplo 11BC. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona



CLEM (Método F, EN-API): TR 3,13 min, m+H = 598,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,82 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 4,9, 0,9 Hz), 7,98 (1H, m), 7,65-7,62 (2H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,27-7,26 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,78 (1H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,07-4,02 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,02-2,96 (1H, m), 2,92-2,83 (2H, m), 2,54-2,49 (1H, m), 2,38 (3H, s).

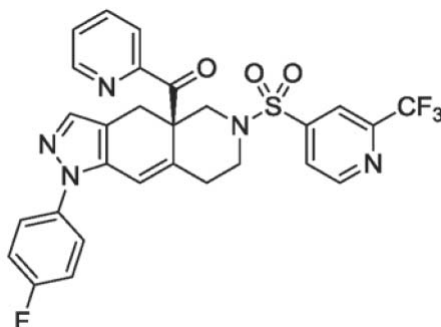
Ejemplo 11BD. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((5-metil-1H-pirazol-1-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-metilpiridin-2-il)metanona



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 533,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,74 (1H, s), 7,71-7,70 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,26-7,25 (2H, m), 7,20-7,14 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,81 (1H, m), 2,91-2,78 (3H, m), 2,60-2,49 (2H, m), 2,39 (6H, s).

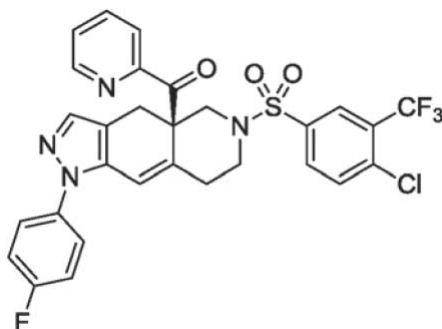
Ejemplo 11BE. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-

pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



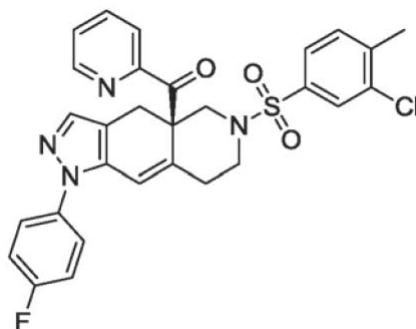
- 5 CLEM (Método F, EN-API): TR 3,07 min, m+H = 584,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,64 (1H, dt, J = 5,0, 1,6 Hz), 7,87 (1H, m), 7,85-7,83 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J = 5,0, 1,3 Hz), 7,52-7,46 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,94-3,90 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,90-2,80 (2H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 2,57-2,53 (1H, m).

- 10 **Ejemplo 11BF.** (R)-6-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



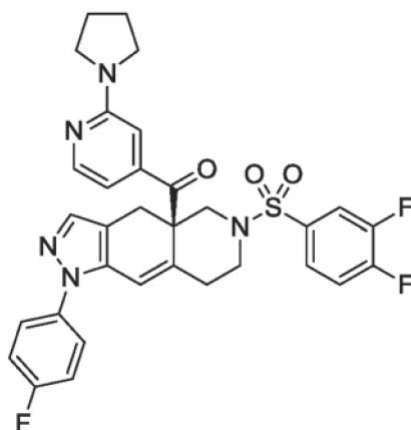
- 15 CLEM (Método F, EN-API): TR 3,39 min, m+H 616,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60-8,58 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,85-7,80 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48-7,40 (3H, m), 7,27 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,93-3,88 (1H, m), 2,90-2,80 (3H, m), 2,68-2,61 (1H, m), 2,56-2,51 (1H, m).

- 20 **Ejemplo 11BG.** (R)-6-((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



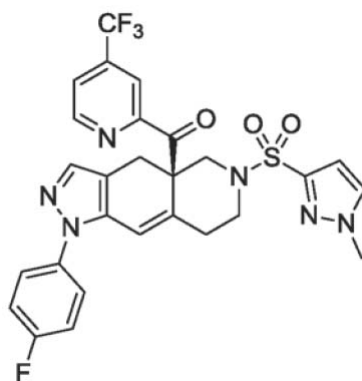
- 25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,81 min, m+H 563,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (1H, ddd, J = 4,7, 1,8, 0,9 Hz), 7,91 - 7,87 (1H, m), 7,83 (1H, td, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,50 - 7,40 (4H, m), 7,31 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,20 - 7,12 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86 - 3,82 (1H, m), 2,92 - 2,70 (3H, m), 2,54 - 2,47 (2H, m), 2,40 (3H, s).

- 30 **Ejemplo 11BH.** (R)-6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)metanona



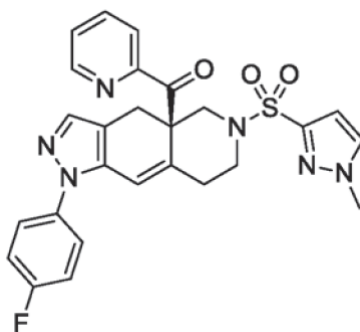
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,11 min, m+H = 619,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,69-7,59 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,40-7,35 (3H, m), 7,21-7,15 (2H, m), 6,50 (1H, dd, J = 5,2, 1,2 Hz), 6,39 (2H, d, J = 14,0 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 11,4, 1,6 Hz), 3,88-3,87 (1H, m), 3,36-3,30 (5H, m), 2,70 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,48-2,36 (4H, m), 1,97-1,89 (4H, m).

Ejemplo 11BI. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



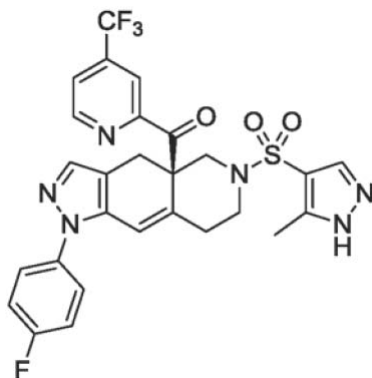
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,42 min, m+H = 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,14 (1H, m), 7,70-7,68 (1H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,31 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,89-3,85 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,93 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,68-2,61 (1H, m), 2,51-2,47 (1H, m).

Ejemplo 11BJ. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)piridin-2-il)metanona



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,15 min, m+H = 519,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,91-7,88 (1H, m), 7,85-7,81 (1H, m), 7,48-7,42 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,31 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,34 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95 (3H, s), 3,88-3,84 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,91 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,67-2,60 (1H, m), 2,50-2,45 (1H, m).

Ejemplo 11BK. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona

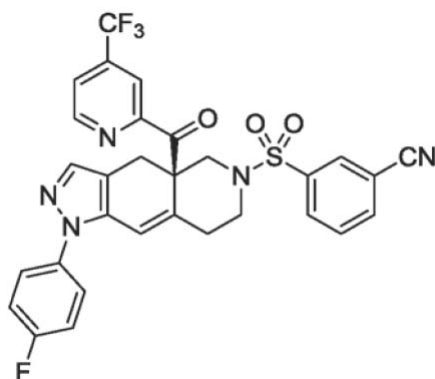


5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,36 min, m+H = 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,14-8,13 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85-3,80 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,86-2,78 (2H, m), 2,59-2,50 (2H, m), 2,38 (3H, s).

10

Ejemplo 11BL. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo

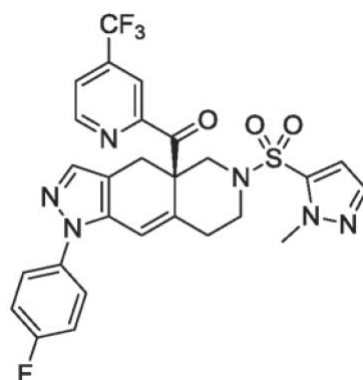


15

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,68 min, m+H = 608,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,13 (1H, m), 7,98 (1H, m), 7,91-7,89 (1H, m), 7,84-7,81 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J = 5,0, 0,9 Hz), 7,65-7,61 (1H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,91-3,87 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,77 (2H, m), 2,58-2,51 (2H, m).

20

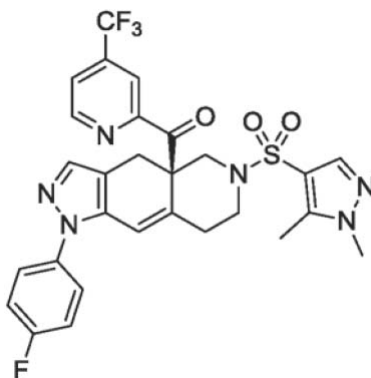
Ejemplo 11BM. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



25

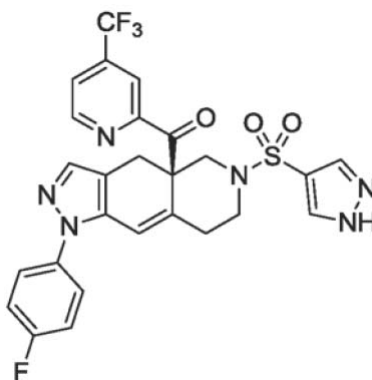
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,55 min, m+H = 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,12 (1H, m), 7,70-7,69 (1H, m), 7,47-7,41 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,28 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94-3,90 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,86-2,74 (2H, m), 2,60-2,55 (1H, m).

5 **Ejemplo 11BN.** (R)-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



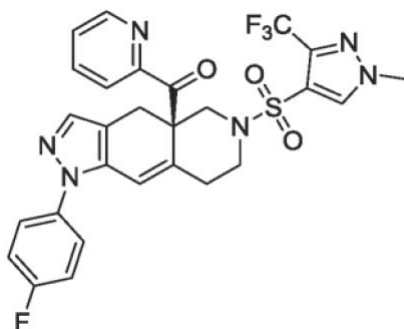
10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,44 min, m+H = 601,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,84 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,13 (1H, s a), 7,69 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,61 (1H, s), 7,47-7,41 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,3, 1,9 Hz), 4,16 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,85-3,79 (1H, m), 3,71 (3H, s), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87-2,76 (2H, m), 2,58-2,50 (2H, m), 2,34 (3H, s).

15 **Ejemplo 11BO.** (R)-(6-((1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



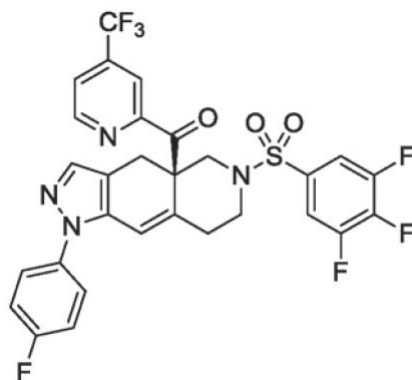
20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,28 min, m+H = 573,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,0 (1H, s a), 8,86 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,15 (1H, m), 7,83 (2H, s), 7,71-7,69 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,82-3,78 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87-2,78 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,52-2,40 (2H, m).

25 **Ejemplo 11BP.** (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



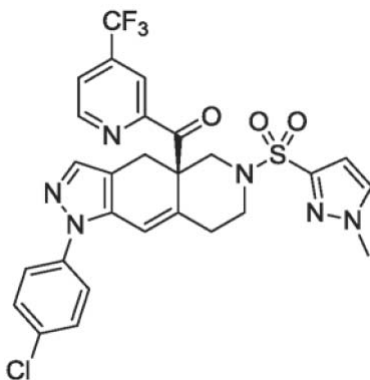
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,47 min, m+H 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz), 7,90 - 7,80 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,48 - 7,42 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,21 - 7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,92 (3H, s), 3,89 - 3,85 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,90 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,86 - 2,68 (2H, m), 2,56 - 2,46 (1H, m).

Ejemplo 11BQ. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



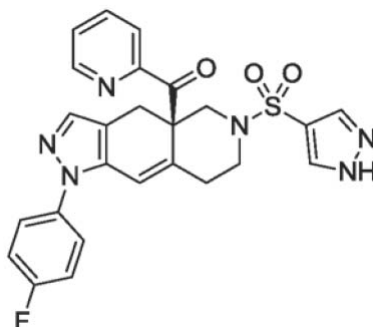
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,85 min, m+H = 637,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,14 (1H, s a), 7,72 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,37-7,31 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20-7,15 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,88-3,83 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,78 (2H, m), 2,61-2,51 (2H, m).

Ejemplo 11BR. (R)-1-(4-clorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



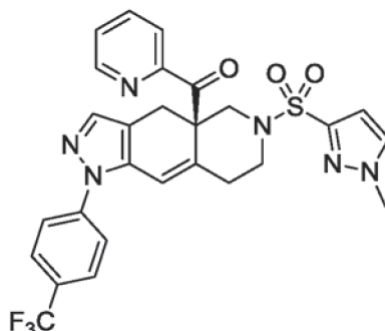
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,60 min, m+H = 603,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,14 (1H, s a), 7,68 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,47-7,41 (4H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,32 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,89-3,85 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,94 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,89-2,80 (1H, m), 2,69-2,63 (1H, m), 2,51-2,47 (1H, m).

Ejemplo 11BS. (R)-(6-((1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



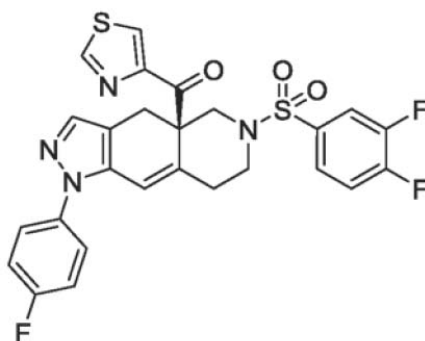
5
 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,25 min, m+H = 505,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 11,12 (1H, s a), 8,65 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 1,0 Hz), 8,36 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,88 - 7,81 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,51 - 7,39 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,24 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,86 - 3,78 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,86 - 2,74 (2H, m), 2,64 - 2,45 (2H, m).

10
Ejemplo 11BT. (R)-(6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonyl)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



15
 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,48 min, m+H = 569,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 7,89 (1H, dt, J = 7,9, 1,4 Hz), 7,83 (1H, td, J = 7,6, 1,8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46 (1H, ddd, J = 7,6, 4,8, 1,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,37 (1H, s), 6,59 (1H, dd a, J = 2,3 Hz), 6,58 (1H, dd a, J = 2,3 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,37 (1H, d, J = 17,1 Hz), 3,96 (3H, s), 3,87 (1H, ddt, J = 8,5, 4,1, 2,0 Hz), 2,98 - 2,80 (3H, m), 2,66 (1H, ddd, J = 12,6, 11,1, 3,5 Hz), 2,53 - 2,44 (1H, m).

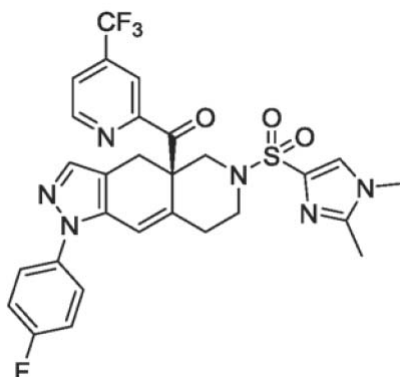
Ejemplo 11BU. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



25
 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,76 min, m+H = 556,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 - 7,46 (2H, m), 7,46 - 7,39 (2H, m), 7,29 - 7,23 (2H, m), 7,19 - 7,12 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,15 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,89 - 3,84 (1H, m), 2,92 - 2,80 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,57 - 2,50 (2H, m).

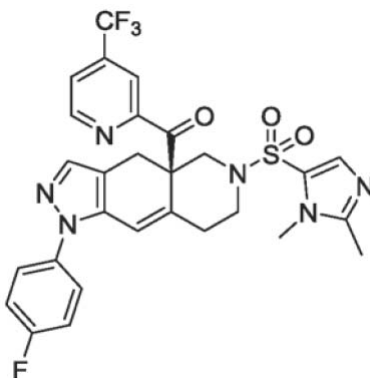
30

Ejemplo 11BV. (R)-6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



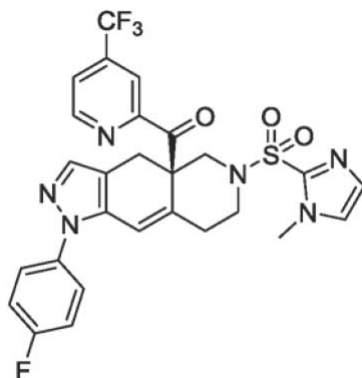
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,28 min, m+H = 601,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,15 - 8,11 (1H, m), 7,70 - 7,65 (1H, m), 7,49 - 7,40 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,21 - 7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,23 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,83 (1H, ddt, J = 8,5, 4,0, 2,1 Hz), 3,58 (3H, s), 2,99 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,97 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,82 (1H, tdd, J = 14,8, 5,9, 2,4 Hz), 2,70 - 2,61 (1H, m), 2,47 - 2,43 (1H, m), 2,37 (3H, s).

Ejemplo 11BW. (R)-6-((1,2-dimetil-1H-imidazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,20 min, m+H = 601,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,04 (1H, s), 7,72 - 7,65 (1H, m), 7,45 - 7,41 (3H, m), 7,24 (1H, s), 7,22 - 7,13 (2H, m), 6,55 (1H, s), 5,60 (1H, dd, J = 12,9, 2,0 Hz), 4,08 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,01 - 3,96 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,12 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,96 - 2,82 (3H, m), 2,69 - 2,59 (1H, m), 2,12 (3H, s).

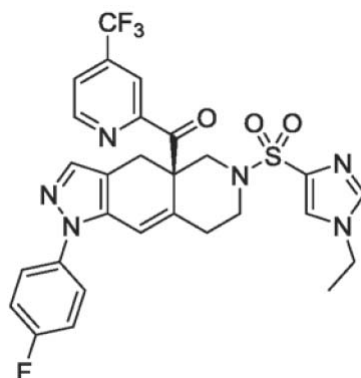
Ejemplo 11BX. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3A-g]isoquinolin-4a-il(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



25

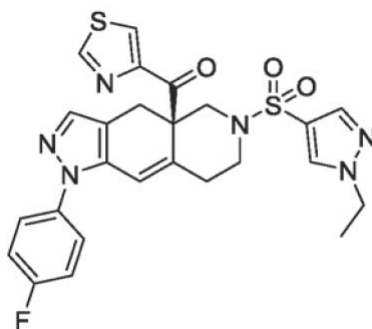
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,49 min, m+H = 587,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,83 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,15 - 8,13 (1H, m), 7,70 - 7,64 (1H, m), 7,51 - 7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,23 - 7,14 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 13,0, 2,1 Hz), 4,24 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,93 (1H, ddt, J = 9,2, 4,2, 2,1 Hz), 3,80 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,28 - 3,15 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,87 (1H, dddd, J = 15,1, 12,6, 6,1, 2,4 Hz), 2,58 - 2,51 (1H, m).

Ejemplo 11BY. (R)-(6-((1-etil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



10 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,34 min, m+H = 601,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,14 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J = 4,9, 1,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,02 (2H, c, J = 7,4 Hz), 3,88-3,83 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,96 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87-2,78 (1H, m), 2,72-2,65 (1H, m), 2,50-2,46 (1H, m), 1,49 (3H, t, J = 7,4 Hz).

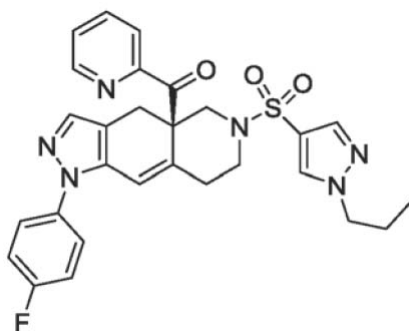
15 **Ejemplo 11BZ. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona**



20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,34 min, m+H = 539,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,73 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,48 - 7,39 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,21 - 7,12 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,42 (1H, dd, J = 12,1, 2,2 Hz), 4,25 - 4,13 (3H, m), 3,80 (1H, ddt, J = 10,5, 6,4, 2,0 Hz), 2,94 - 2,81 (2H, m), 2,63 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,55 - 2,38 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,3 Hz).

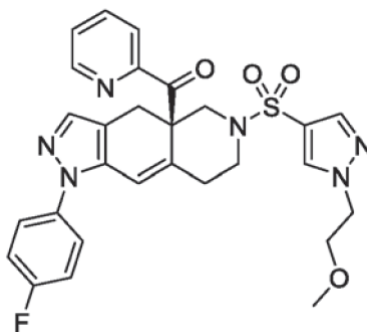
25 **Ejemplo 11CA. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona**

30



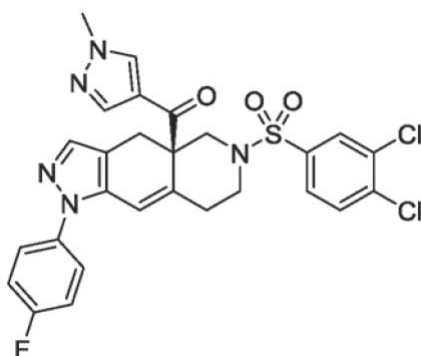
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,36 min, m+H = 547,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, cd, J = 4,8, 0,8 Hz), 7,90 (1H, dt, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,84 (1H, td, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,68 (2H, dd, J = 14,0, 0,8), 7,49-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,19-7,14 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,79-3,75 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,88-2,80 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,50-2,39 (2H, m), 1,89 (2H, sext., J = 7,6 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,6 Hz).

10 **Ejemplo 11CB.** (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



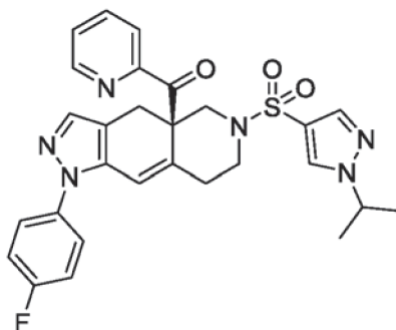
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,19 min, m+H = 563,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, d, J = 4,9, 1,7, 0,9 Hz), 7,92-7,89 (1H, m), 7,84 (1H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 7,81 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,49-7,42 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,1, 2,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,28 (2H, dd, J = 4,9 Hz), 3,79-3,75 (1H, m), 3,71 (2H, dd, J = 4,9 Hz), 3,32 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,78 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,51-2,39 (2H, m).

20 **Ejemplo 11CC.** (R)-(6-((3A-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-pirazol-4-il)metanona



25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,52 min, m+H = 586,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,63-7,58 (2H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,35 (1H, s), 7,22-7,16 (2H, m), 6,50 (1H, s), 4,55 (1H, dd, J = 11,4, 1,7 Hz), 3,89 (3H, s), 3,89-3,82 (1H, m), 3,29 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,76 (1H, d, J = 17,2 Hz), 2,62-2,45 (3H, m), 2,42-2,37 (1H, m).

Ejemplo 11CD. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona



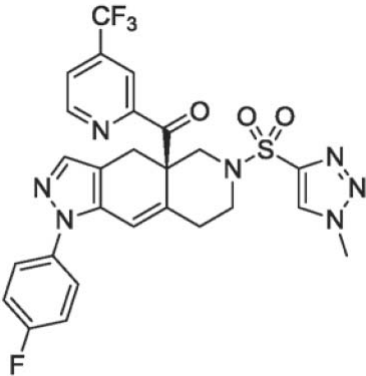
5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,41 min, m+H = 547,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 7,90 (1H, ddd, J = 7,9, 1,3, 0,9 Hz), 7,84 (1H, td, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 0,7 Hz), 7,52 - 7,41 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,21 - 7,12 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,0, 2,1 Hz), 4,49 (1H, hept., J = 6,9 Hz), 4,32 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,80 - 3,74 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,88 - 2,79 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,58 - 2,39 (2H, m), 1,52 (6H, d, J = 6,9 Hz).

10

Ejemplos 11CE, 11CF y 11CG.

<p>11CE</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona</p>	
<p>11CF</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona</p>	

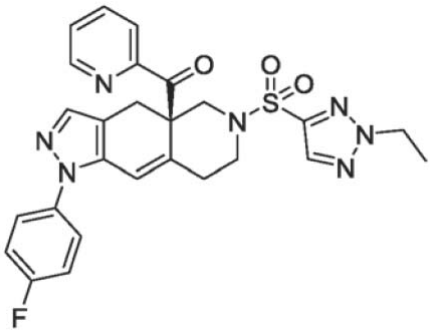
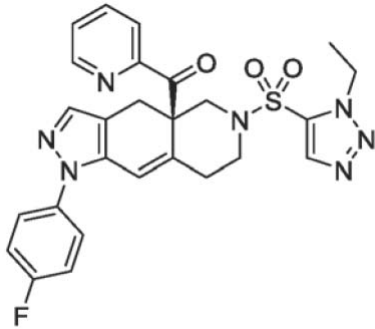
<p>11CG</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona</p>	
--------------------	--	---

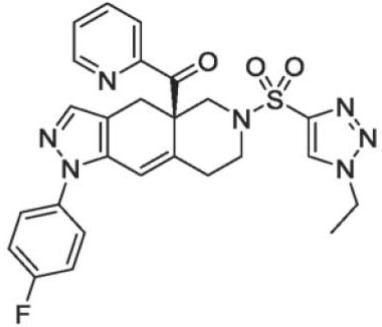
Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 89. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,55 min, m+H = 588,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (1H, dt, J = 5,0, 0,8 Hz), 8,15 - 8,13 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,70 (1H, ddd, J = 5,1, 1,7, 0,8 Hz), 7,48 - 7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,22 - 7,13 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,59 (1H, dd, J = 12,7, 2,2 Hz), 4,25 (3H, s), 4,22 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,90 (1H, ddt, J = 10,6, 6,0, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,95 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,84 (1H, tdd, J = 12,7, 5,9, 3,0 Hz), 2,74 - 2,67 (1H, m), 2,52 (1H, dt a, J = 14,6, 2,7 Hz).

Se preparó a partir de la Preparación 2 del Intermedio 89. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,50 min, m+H = 588,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,80 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,11 (1H, m), 7,91 (1H, s), 7,73-7,71 (1H, m), 7,47-7,41 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,21-7,16 (2H, m), 6,56 (1H, s), 5,51 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,11 (3H, s), 4,01-3,93 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87-2,81 (2H, m), 2,65-2,60 (1H, m).

Se preparó a partir de la Preparación 3 del Intermedio 89. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,41 min, m+H = 588,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,15 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,70-7,69 (1H, m), 7,48-7,43 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,54 (1H, s), 5,61 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,15 (3H, s), 3,95-3,87 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,96 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,78 (2H, m), 2,57-2,48 (1H, m).

Ejemplos 11CH, 11CI y 11CJ.

<p>11CH</p>	<p>(R)-(6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	
<p>11CI</p>	<p>(R)-(6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	

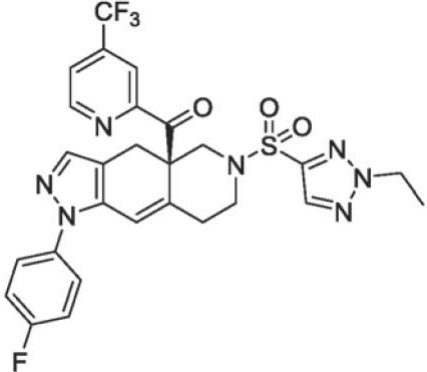
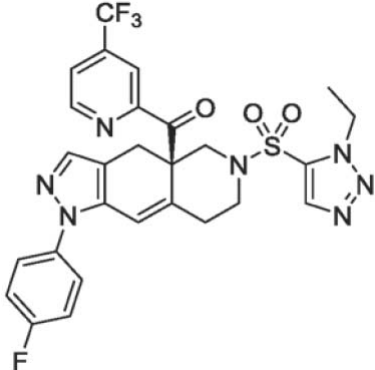
11CJ	(R)-6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona	
------	---	---

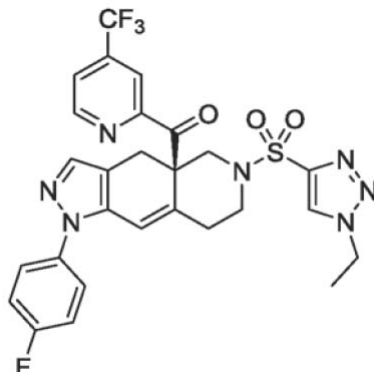
5 Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 90. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,44 min, m+H = 534,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (1H, ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz), 7,88 (1H, ddd, J = 7,9, 1,7, 0,9 Hz), 7,84 (1H, td, J = 7,4, 1,7 Hz), 7,80 (1H, s), 7,51 - 7,40 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,22 - 7,12 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,61 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,51 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,32 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,90 (1H, ddt, J = 11,0, 6,0, 2,0 Hz), 3,00 - 2,90 (2H, m), 2,84 (1H, tdd, J = 12,7, 6,0, 3,0 Hz), 2,70 (1H, ddd, J = 12,7, 11,0, 3,3 Hz), 2,50 (1H, dt, J = 14,3, 3,0 Hz), 1,59 (3H, t, J = 7,3 Hz).

10 Se preparó a partir de la Preparación 2 del Intermedio 90. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,42 min, m+H = 534,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 - 8,55 (1H, m), 7,88 (1H, s), 7,86 - 7,79 (2H, m), 7,52 - 7,40 (3H, m), 7,27 (1H, s a), 7,22 - 7,13 (2H, m), 6,54 (1H, s a), 5,62 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,50 - 4,36 (2H, m), 4,21 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,98 - 3,89 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,96 - 2,76 (3H, m), 2,64 - 2,56 (1H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,3 Hz).

15 Se preparó a partir de la Preparación 3 del Intermedio 90. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,32 min, m+H = 534,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 7,92 - 7,87 (2H, m), 7,83 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,49 - 7,40 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,21 - 7,12 (2H, m), 6,51 (1H, s a), 5,59 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,45 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,98 - 3,87 (1H, m), 3,14 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,94 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,87 - 2,78 (2H, m), 2,56 - 2,44 (1H, m), 1,59 (3H, t, J = 7,4 Hz).

20 **Ejemplos 11CK, 11CL y 11CM.**

11CK	(R)-6-((2-etil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	
11CL	(R)-6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona	

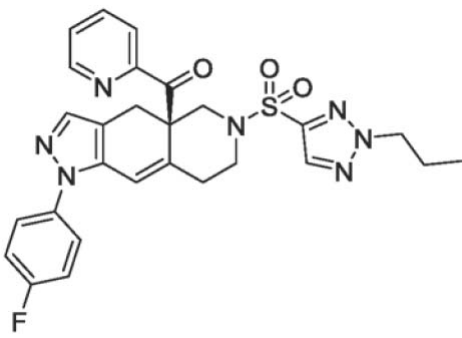
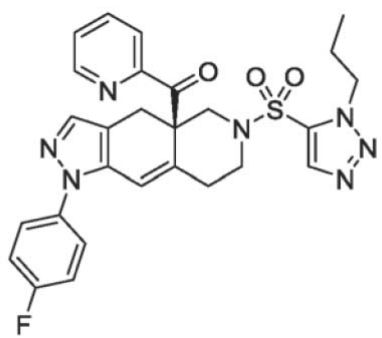
<p>11CM</p>	<p>(R)-(6-((1-etil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona</p>	
--------------------	--	---

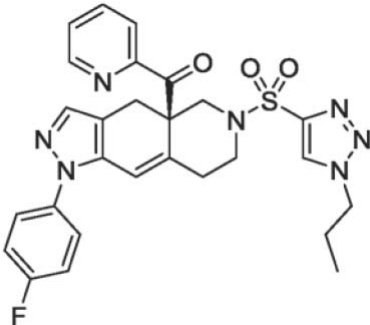
5 Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 90. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 602,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,16 - 8,12 (1H, m), 7,81 (1H, s), 7,71 (1H, ddd, J = 5,0, 1,8, 0,7 Hz), 7,49 - 7,40 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,23 - 7,15 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,59 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,51 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,22 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,95 - 3,84 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,95 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,89 - 2,78 (1H, m), 2,73 - 2,66 (1H, m), 2,58 - 2,47 (1H, m), 1,59 (3H, t, J = 7,3 Hz).

10 Se preparó a partir de la Preparación 2 del Intermedio 90. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,62 min, m+H = 602,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,12 - 8,11 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,72 (1H, ddd, J = 5,1, 1,8, 0,7 Hz), 7,48 - 7,39 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,24 - 7,13 (2H, m), 6,57 (1H, s a), 5,54 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 4,53 - 4,40 (2H, m), 4,14 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,01 - 3,90 (1H, m), 3,11 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,86 - 2,79 (2H, m), 2,68 - 2,55 (1H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,2 Hz).

15 Se preparó a partir de la Preparación 3 del Intermedio 90. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,53 min, m+H = 602,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (1H, dd a, J = 5,1 Hz), 8,15 - 8,14 (1H, m), 7,91 (1H, s), 7,69 (1H, ddd, J = 5,1, 1,8, 0,8 Hz), 7,49 - 7,41 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,23 - 7,13 (2H, m), 6,54 (1H, s a), 5,62 (1H, dd, J = 12,8, 2,1 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,4 Hz), 4,23 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,94 - 3,88 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,97 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,89 - 2,80 (2H, m), 2,57 - 2,46 (1H, m), 1,60 (3H, t, J = 7,4 Hz).

20 **Ejemplos 11CN, 11CO y 11CP.**

<p>11CN</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	
<p>11CO</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	

<p>11CP</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	
--------------------	--	--

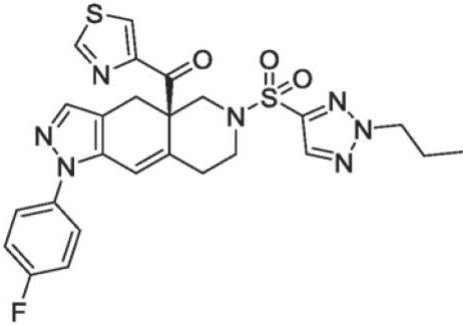
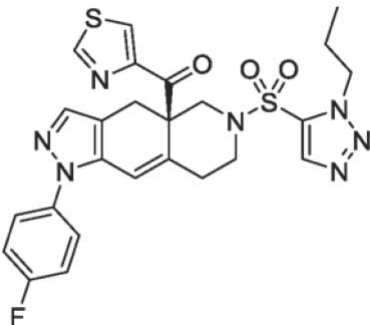
5 Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 548,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (1H, ddd, J = 4,9, 1,6, 0,9 Hz), 7,88 (1H, ddd, J = 7,9, 1,4, 0,9 Hz), 7,83 (1H, dt, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,80 (1H, s), 7,49-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,42 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,89-2,80 (1H, m), 2,71-2,64 (1H, m), 2,52-2,47 (1H, m), 2,00 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz).

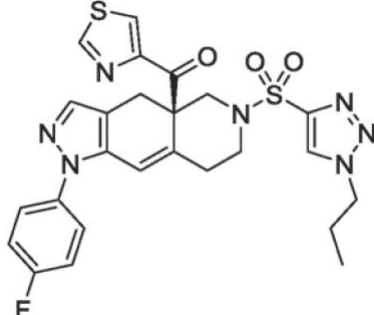
10 Se preparó a partir de la Preparación 2 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,47 min, m+H = 548,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (1H, ddd, J = 4,9, 1,6, 0,9 Hz), 7,88 (1H, s), 7,87-7,81 (2H, m), 7,48 (1H, ddd, J = 6,8, 4,9, 2,1 Hz), 7,46-7,41 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,54 (1H, s a), 5,61 (1H, dd, J = 12,7, 2,0 Hz), 4,40-4,29 (2H, m), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97-3,89 (1H, m), 3,12 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,91-2,81 (3H, m), 2,64-2,56 (1H, m), 1,92 (2H, sext. d, J = 7,1, 0,7 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz).

15 Se preparó a partir de la Preparación 3 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,37 min, m+H = 548,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz), 7,91-7,88 (2H, m), 7,83 (1H, dt, J = 7,5, 1,6 Hz), 7,48-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,19-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, s), 5,60 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,35 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97-3,88 (1H, m), 3,12 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,94 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,79 (2H, m), 2,55-2,46 (1H, m), 1,96 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,1 Hz).

20

Ejemplos 11CQ, 11CR y 11CS.

<p>11CQ</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona</p>	
<p>11CR</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona</p>	

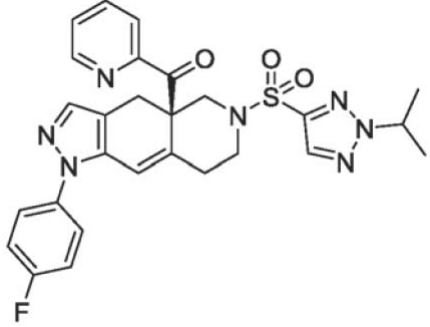
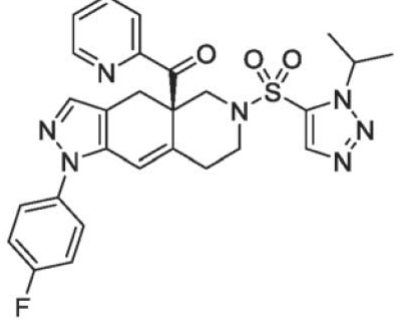
<p>11CS</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona</p>	
--------------------	---	--

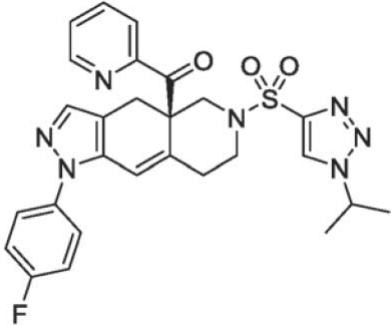
5 Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,45 min, m+H = 554,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,82 (1H, s), 7,47-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,7, 2,0 Hz), 4,43 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,21 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,95-3,90 (1H, m), 2,93-2,85 (3H, m), 2,69-2,63 (1H, m), 2,53-2,49 (1H, m), 2,01 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz).

10 Se preparó a partir de la Preparación 2 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,38 min, m+H = 554,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,89 (1H, s), 7,47-7,42 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,57 (1H, s a), 5,48 (1H, dd, J = 12,8, 2,0 Hz), 4,39-4,28 (2H, m), 4,12 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,01-3,93 (1H, m), 3,06 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,92-2,83 (3H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 1,93 (2H, sext. d, J = 7,1, 0,6 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz).

15 Se preparó a partir de la Preparación 3 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,29 min, m+H = 554,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 8,88 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,90 (1H, s), 7,48-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 1,4 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,7, 2,0 Hz), 4,37 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,21 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96-3,91 (1H, m), 3,06 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,94-2,80 (3H, m), 2,57-2,48 (1H, m), 1,97 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz).

20 **Ejemplos 11CT, 11CU y 11CV.**

<p>11CT</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-isopropil-2H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	
<p>11CU</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	

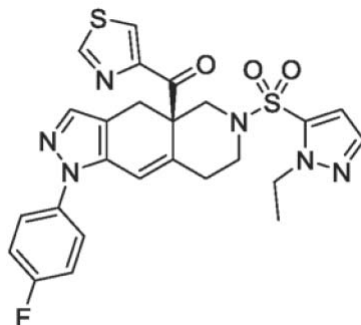
<p>11CV</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-isopropil-1H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	
--------------------	---	---

Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 92. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,56 min, m+H = 548; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (ddd, J = 4,7, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 3H), 7,30 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 12,7, 2,0 Hz, 1H), 4,86 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,91 (ddt, J = 10,8, 6,1, 2,1 Hz, 1H), 3,00 - 2,78 (m, 3H), 2,69 (ddd, J = 12,6, 11,0, 3,3 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 14,8, 2,7 Hz, 1H), 1,6 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Se preparó a partir de la Preparación 2 del Intermedio 92. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,49 min, m+H = 548; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 - 8,59 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,29 - 7,27 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 4,95 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 3,14 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 2,95 - 2,84 (m, 3H), 2,61 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

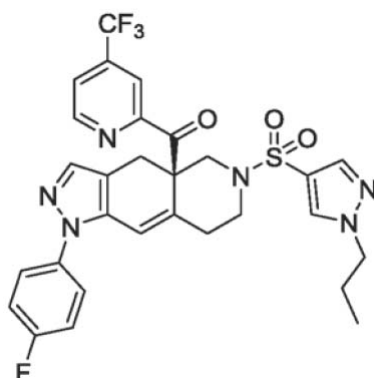
Se preparó a partir de la Preparación 3 del Intermedio 92. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,43 min, m+H = 548,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 7,91 - 7,86 (2H, m), 7,83 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,50 - 7,41 (3H, m), 7,31 (1H, s), 7,21 - 7,13 (2H, m), 6,52 (1H, s a), 5,61 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,86 (1H, hept., J = 6,7 Hz), 4,32 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97 - 3,89 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,94 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,91 - 2,78 (2H, m), 2,58 - 2,44 (1H, m), 1,61 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz).

Ejemplo 11CW. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona



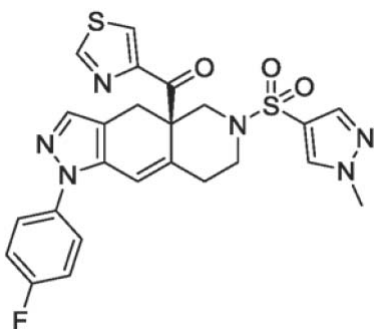
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,32 min, m+H = 539,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,7, 2,0 Hz), 4,34-4,17 (2H, m), 4,16 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,94-3,89 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 12,9 Hz), 2,92-2,75 (3H, m), 2,60-2,56 (1H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz).

Ejemplo 11CX. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazo-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



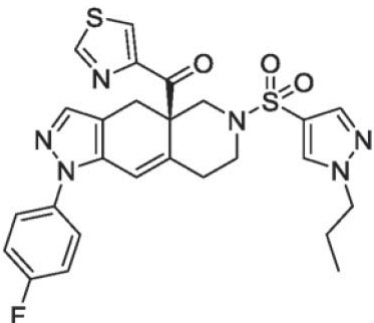
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,58 min, m+H = 615,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,17 - 8,13 (1H, m), 7,73 - 7,66 (3H, m), 7,47 - 7,40 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,22 - 7,12 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,1, 2,1 Hz), 4,21 (1H, d, J = 17,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 11,3 Hz), 3,78 (1H, ddd, J = 10,6, 5,3, 3,1 Hz), 2,93 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,83 (1H, dddd, J = 14,9, 12,5, 6,0, 2,4 Hz), 2,65 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,50 (1H, dd a, J = 15,6 Hz), 2,41 (1H, ddd, J = 12,8, 10,8, 3,5 Hz), 1,90 (2H, sextuplete, J = 7,4 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz).

10 **Ejemplo 11CY. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(tiazol-4-il)metanona**



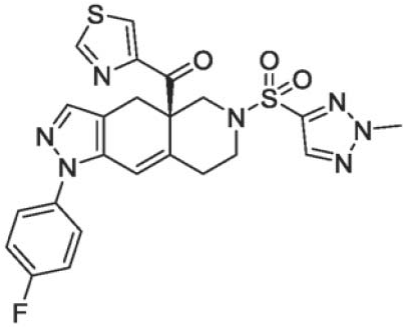
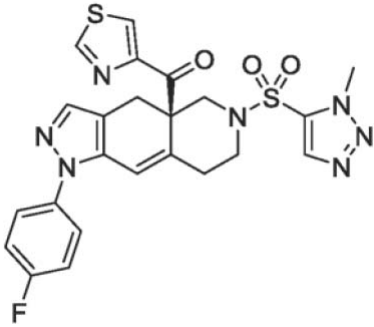
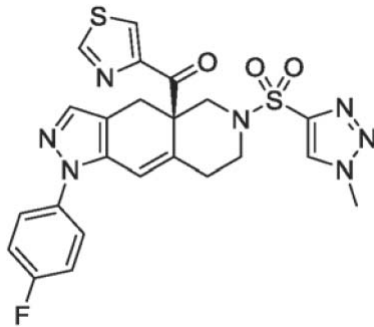
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,02 min, m+H = 525,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,88 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,47 - 7,40 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,21 - 7,12 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,41 (1H, dd, J = 12,2, 2,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,80 (1H, ddt, J = 8,5, 4,4, 1,9 Hz), 2,94 - 2,80 (2H, m), 2,63 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,56 - 2,38 (2H, m).

20 **Ejemplo 11CZ. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(tiazol-4-il)metanona**



25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,31 min, m+H = 553,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,46-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,15 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,82-3,78 (1H, m), 2,94-2,81 (2H, m), 2,61 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,53-2,48 (1H, m), 2,44-2,37 (1H, m), 1,91 (2H, sext., J = 7,2 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz).

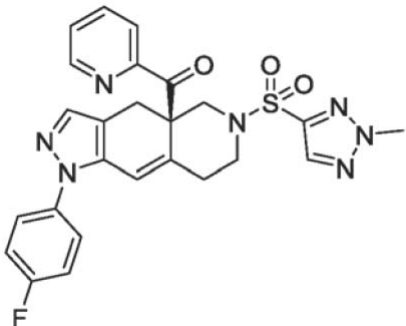
Ejemplo 11DA.

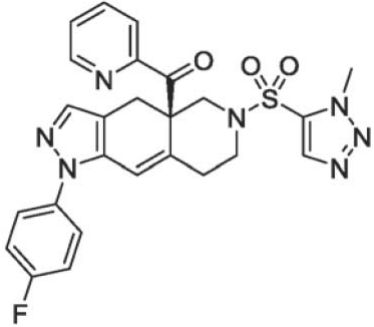
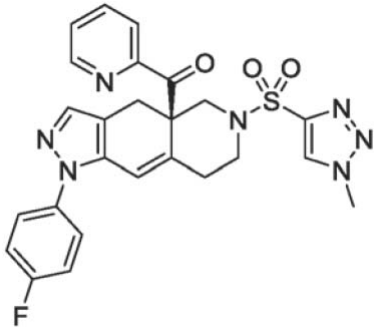
Isómero A	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona	
Isómero B	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona	
Isómero C	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona	

5 Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 89. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,16 min, m+H = 526,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,82 (1H, s), 7,47-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,25 (3H, s), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96-3,90 (1H, m), 2,93-2,85 (3H, m), 2,73-2,66 (1H, m), 2,54-2,49 (1H, m).

Ejemplo 11DB.

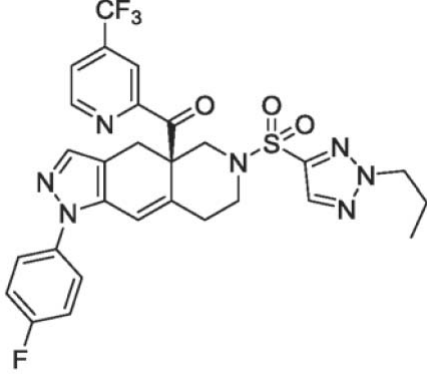
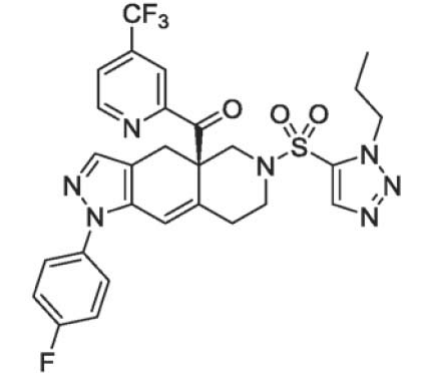
10

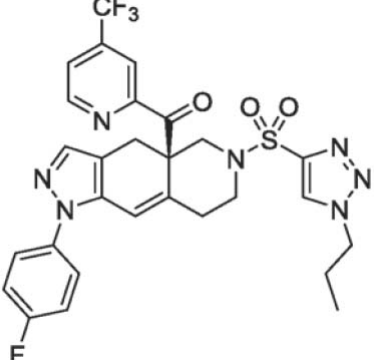
Isómero A	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona	
------------------	--	---

<p>Isómero B</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	
<p>Isómero C</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il) sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona</p>	

Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 89. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,26 min, m+H = 520,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,67 (1H, ddd, J = 4,9, 1,6, 1,0 Hz), 7,88 (1H, ddd, J = 8,0, 1,6, 1,0 Hz), 7,83 (1H, dt, J = 7,4, 1,6 Hz), 7,80 (1H, s), 7,49-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,31 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,24 (3H, s), 3,92-3,87 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,93 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,89-2,80 (1H, m), 2,74-2,68 (1H, m), 2,53-2,48 (1H, m).

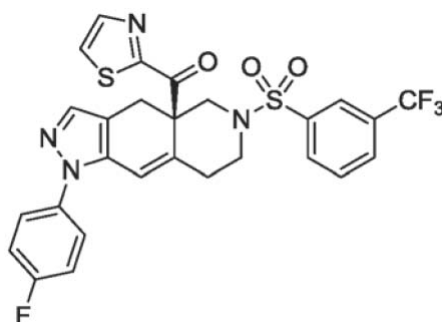
Ejemplo 11DC.

<p>Isómero A</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il) metanona</p>	
<p>Isómero B</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il) metanona</p>	

<p>Isómero C</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g] isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il) metanona</p>	
-------------------------	--	--

Se preparó a partir de la Preparación 1 del Intermedio 91. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,75 min, m+H = 616,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,89 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,14 (1H, m), 7,82 (1H, s), 7,71-7,70 (1H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,21-7,15 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,58 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,42 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,92-3,87 (1H, m), 2,96 (1H, s a), 2,93-2,92 (1H, m), 2,88-2,79 (1H, m), 2,70-2,64 (1H, m), 2,54-2,50 (1H, m), 2,01 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz).

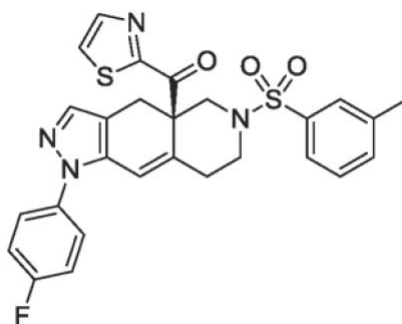
Ejemplo 12. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



Se añadió 2-bromotiazol (187 mg, 1,139 mmol) en éter seco (2 ml) a butilitio (1,6 M en hexanos) (729 ml, 1,167 mmol) en éter seco (4 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (200 mg, 0,373 mmol) en éter seco (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: de 0 a 40 % de isohexano en acetato de etilo) seguido de HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 μm, 19 x 50 mm, 40-65 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona (127 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,73 min, m+H = 589,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,97 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,70 - 7,59 (2H, m), 7,46 - 7,39 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,13 - 7,19 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,93 - 3,89 (1H, m), 2,95 - 2,84 (2H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,61 - 2,52 (2H, m).

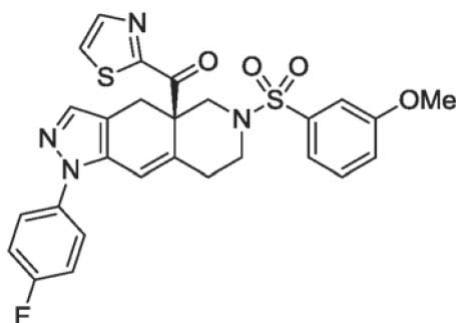
Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir de los intermedios adecuados:

Ejemplo 12A. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



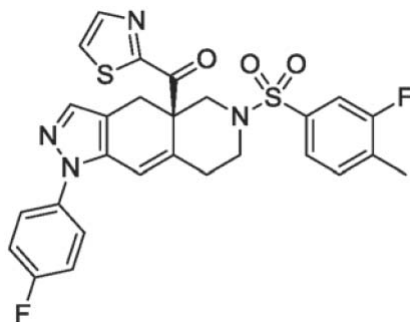
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 535,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,54 - 7,47 (2H, m), 7,44 - 7,40 (2H, m), 7,36 - 7,34 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,19 - 7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,89 - 3,84 (1H, m), 2,93 - 2,84 (2H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,56 - 2,43 (2H, m), 2,41 (3H, s).

Ejemplo 12B. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(tiazol-2-il)metanona

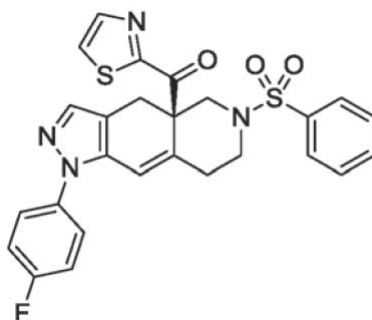


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,57 min, m+H = 551,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,44 - 7,35 (3H, m), 7,31 - 7,27 (2H, m), 7,21 - 7,14 (3H, m), 7,07 (1H, ddd, J = 8,2, 2,6, 1,0 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,89 - 3,83 (4H, m), 2,93 - 2,82 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,53 - 2,47 (2H, m).

Ejemplo 12C. (R)-6-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(tiazol-2-il)metanona

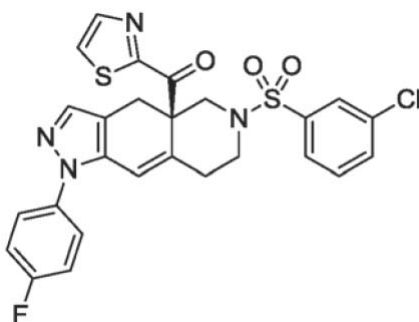


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,70 min, m+H = 552,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,43 - 7,38 (3H, m), 7,34 - 7,26 (3H, m), 7,19 - 7,13 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,50 (1H, dd, J = 12,4, 2,2 Hz), 4,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,87 (1H, ddt, J = 8,5, 4,3, 1,9 Hz), 2,93 - 2,83 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,54 - 2,48 (2H, m), 2,32 (3H, d, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 12D. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

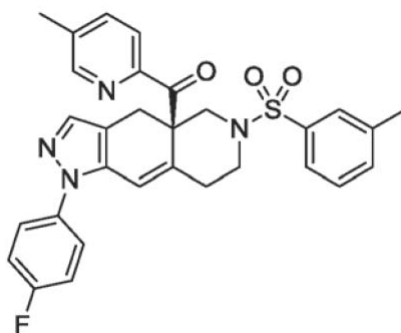
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 521,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,74-7,71 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,59-7,55 (1H, m), 7,51-7,47 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,3, 2,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,91-3,85 (1H, m), 2,93-2,84 (2H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,53-2,43 (2H, m).

10 **Ejemplo 12E. (R)-(6-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]-isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona**



15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,71 min, m+H = 555,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,61-7,58 (1H, m), 7,54-7,51 (1H, m), 7,45-7,40 (3H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,6, 1,5 Hz), 4,21 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,91-3,87 (1H, m), 2,93-2,83 (2H, m), 2,78 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,58-2,52 (2H, m).

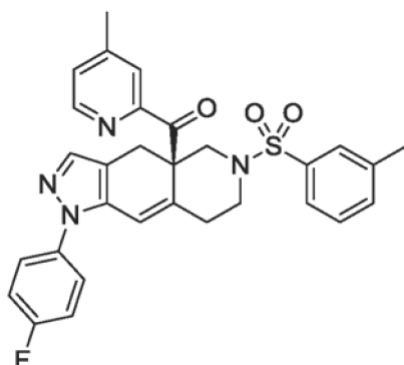
20 **Ejemplo 12F. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4,g]isoquinolin-4a-il)(5-metilpiridin-2-il)metanona**



25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,77 min, m+H = 543,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,61 (1H, ddd, J = 8,0, 2,3, 0,9 Hz), 7,51-7,48 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,35-7,33 (2H, m), 7,27 (1H, s), 7,18-7,12 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,79 (1H, m), 2,90-2,78 (2H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,48-2,39 (8H, m).

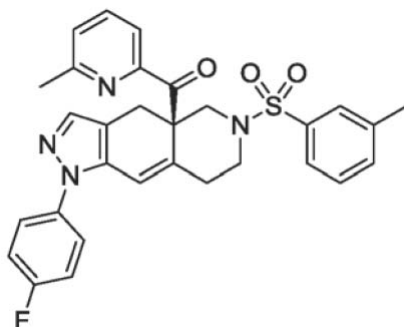
30

Ejemplo 12G, (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona



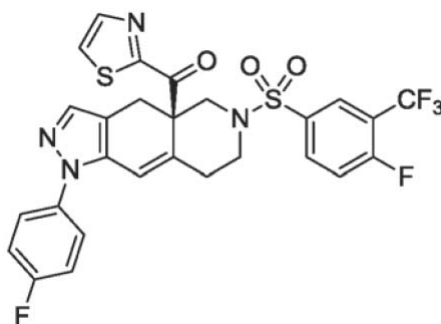
5
 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,75 min, m+H = 543,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (1H, dd, J = 3,9, 0,4 Hz), 7,71 (1H, m), 7,51-7,48 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,35-7,33 (2H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 7,18-7,12 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84-3,80 (1H, m), 2,90-2,77 (2H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,48-2,42 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,39 (3H, s).

10
Ejemplo 12H. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona



15
 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,77 min, m+H = 543,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 - 7,68 (2H, m), 7,42 - 7,36 (4H, m), 7,34 - 7,30 (4H, m), 7,18 - 7,13 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,84 - 3,80 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,83 - 2,73 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,62 (3H, s), 2,54 - 2,42 (2H, m), 2,39 (3H, s).

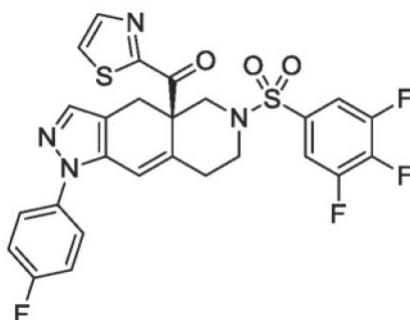
20
Ejemplo 12I. (R)-(6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



25
 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,77 min, m+H = 606,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 6,4, 2,3 Hz), 7,90 (1H, ddd, J = 8,5, 4,3, 2,3 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,47 - 7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,27 - 7,25 (1H, m), 7,20 - 7,14 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,94 (1H, ddd, J = 8,9, 5,1, 2,1 Hz), 2,93 - 2,84 (3H, m), 2,66 - 2,55 (2H, m).

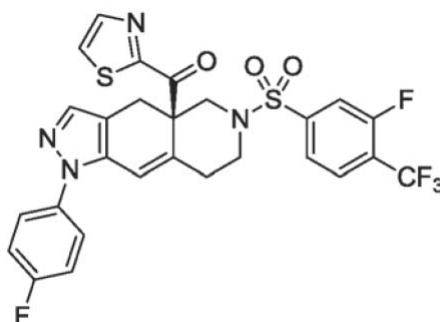
30

Ejemplo 12J. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



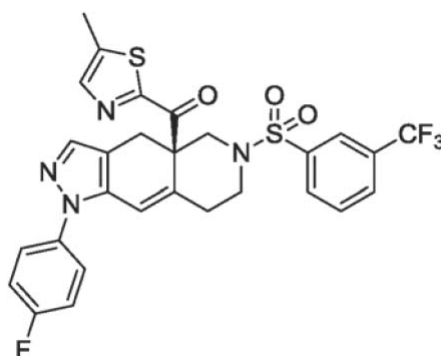
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,75 min, m+H = 575,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,37-7,34 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,93-3,88 (1H, m), 2,92-2,83 (3H, m), 2,67-2,55 (2H, m).

10 **Ejemplo 12K. (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona**



15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,94 min, m+H = 607,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,73-7,69 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,59 (1H, dd a, J = 8,2 Hz), 7,53 (1H, dd a, J = 9,4 Hz), 7,45-7,40 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96-3,92 (1H, m), 2,93-2,84 (3H, m), 2,67-2,62 (1H, m), 2,59-2,55 (1H, m).

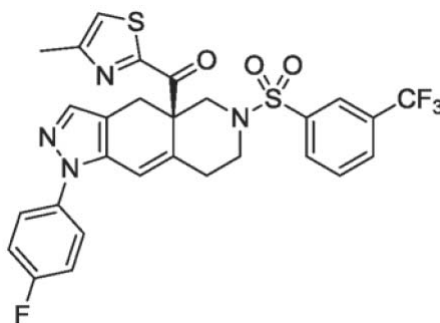
20 **Ejemplo 12L. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona**



25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,83 min, m+H = 603; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (1H, s), 7,91 (1H, dd a, J = 7,9 Hz), 7,84 - 7,80 (1H, m), 7,68 - 7,61 (2H, m), 7,46 - 7,39 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20 - 7,12 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,4, 2,1 Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,93 - 3,89 (1H, m), 2,95 - 2,77 (3H, m), 2,60 - 2,49 (5H, m).

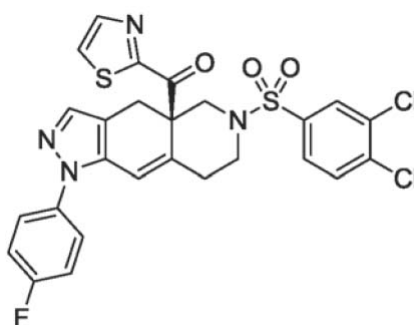
30

Ejemplo 12M. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metiltiazol-2-il)metanona



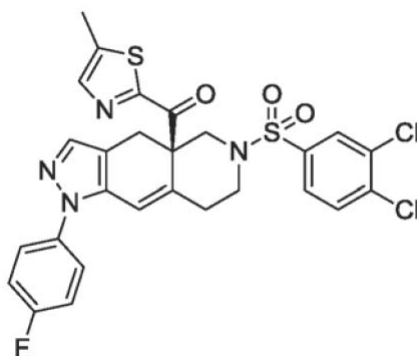
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,80 min, m+H = 603,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,96 (1H, s), 7,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,42 (2H, ddt, J = 8,1, 5,6, 2,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,20 - 7,12 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,56 (1H, dd, J = 12,4, 2,2 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,95 - 3,88 (1H, m), 2,91 - 2,80 (3H, m), 2,63 - 2,50 (5H, m).

10 **Ejemplo 12N.** (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



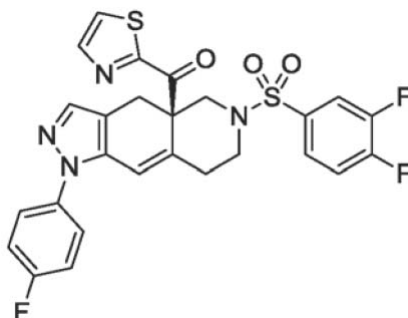
15 CLEM (Método F, EN-API): TR 3,34 min, m+H = 589,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 1,8, 0,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,54-7,48 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,46 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,94-3,90 (1H, m), 2,92-2,84 (3H, m), 2,66-2,54 (2H, m).

20 **Ejemplo 12O.** (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona



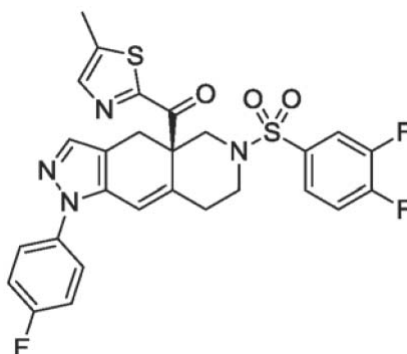
25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,92 min, m+H = 603,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,56 - 7,48 (2H, m), 7,45 - 7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,21 - 7,13 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,5, 2,1 Hz), 4,13 (1H, d, J = 16,6 Hz), 3,94 (1H, ddt, J = 8,5, 3,9, 2,0 Hz), 2,93 - 2,84 (3H, m), 2,68 - 2,61 (1H, m), 2,57 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,58 - 2,52 (1H, m).

Ejemplo 12P. (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8 hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona



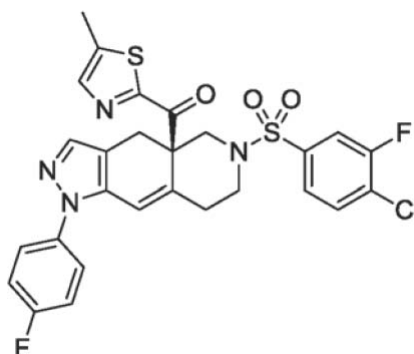
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,62 min, m+H = 556,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,55-7,47 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,27-7,21 (1H, m), 7,20-7,13 (2H, m), 6,54 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,93-3,86 (1H, m), 2,93-2,79 (3H, m), 2,63-2,52 (2H, m).

10 **Ejemplo 12Q.** (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona



15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,67 min, m+H = 571,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (1H, m), 7,54-7,49 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,27-7,21 (1H, m), 7,19-7,13 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,93-3,89 (1H, m), 2,91-2,80 (3H, m), 2,64-2,52 (5H, m).

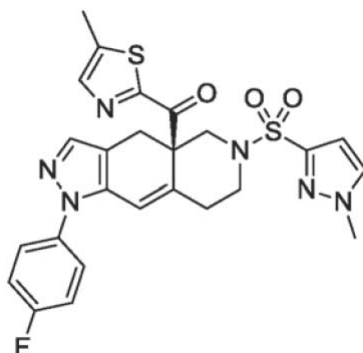
20 **Ejemplo 12R.** (R)-(6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona



25 Usando tetrahidrofurano como disolvente de reacción en lugar de éter dietílico. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,78 min, m+H = 587,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,62 (1H, m), 7,50-7,40 (5H, m), 7,28 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,4, 2,0 Hz), 4,14 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,94-3,90 (1H, m), 2,91-2,82 (3H, m), 2,67-2,53 (5H, m).

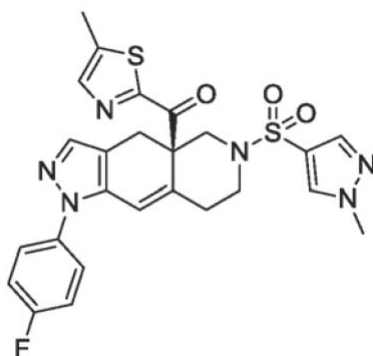
30

Ejemplo 12S. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona



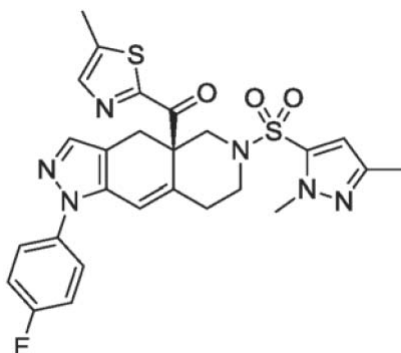
5 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,27 min, m+H = 539,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,30 (1H, s), 7,19-7,13 (2H, m), 6,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,59 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 4,22 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96 (3H, s), 3,92-3,88 (1H, m), 2,94-2,86 (3H, m), 2,69-2,62 (1H, m), 2,55 (3H, d, J = 0,9 Hz), 2,52-2,48 (1H, m).

10 **Ejemplo 12T. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona**



15 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,25 min, m+H = 539,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,72 - 7,65 (3H, m), 7,43 (2H, ddt, J = 8,2, 5,6, 2,8 Hz), 7,30 (1H, s), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,19 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,93 (3H, s), 3,84 - 3,79 (1H, m), 2,95 - 2,83 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,56 - 2,43 (5H, m).

20 **Ejemplo 12U. (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona**

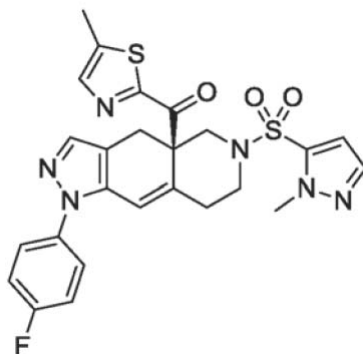


25 Usando tetrahidrofurano como disolvente de reacción en lugar de éter dietílico. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,46 min, m+H = 553,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61-7,60 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,46 (1H, s), 5,42 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,96-3,92 (1H, m), 3,84

(3H, s), 3,01 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,92-2,76 (3H, m), 2,61-2,56 (4H, m), 2,20 (3H, s).

Ejemplo 12V. (R)-(-1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona

5

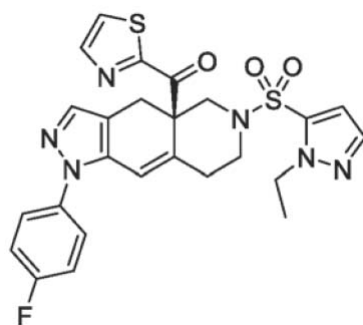


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,40 min, m+H = 539,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (1H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 1,9 Hz), 5,45 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 4,20 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97-3,93 (4H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,92-2,76 (3H, m), 2,61-2,55 (4H, m).

10

Ejemplo 12W. (R)-(-6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

15

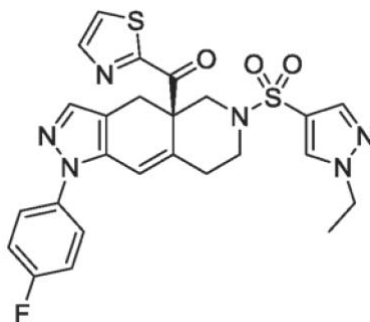


CLEM (Método F, EN-API): TR 2,40 min, m+H = 539,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,47-7,41 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 12,7, 2,1 Hz), 4,33-4,16 (3H, m), 3,96-3,91 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,92-2,77 (3H, m), 2,62-2,58 (1H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz).

20

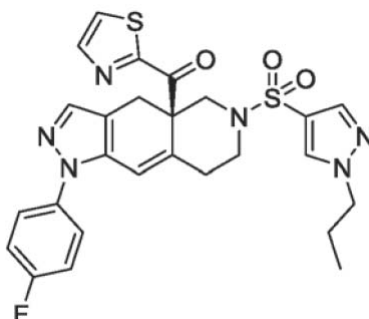
Ejemplo 12X. (R)-(-6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

25



CLEM (Método F, EN-API): TR 2,24 min, m+H = 539,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,73 (1H, s), 7,68-7,67 (2H, m), 7,46-7,41 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,19 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,85-3,80 (1H, m), 2,95-2,86 (2H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,55-2,44 (2H, m), 1,52 (3H, t, J = 7,3 Hz).

30

Ejemplo 12Y. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona

5

CLEM (Método F, EN-API): TR 2,45 min, m+H = 553; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,50 (dd, J = 12,1, 2,1 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 2,97 - 2,84 (m, 2H), 2,68 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,39 (m, 2H), 1,91 (sext., J = 7,3 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

10

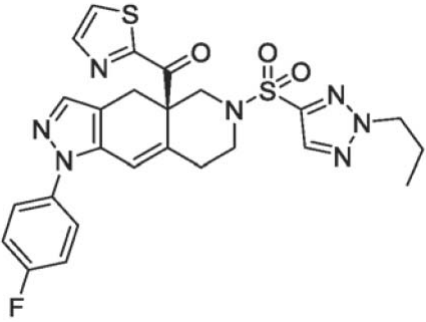
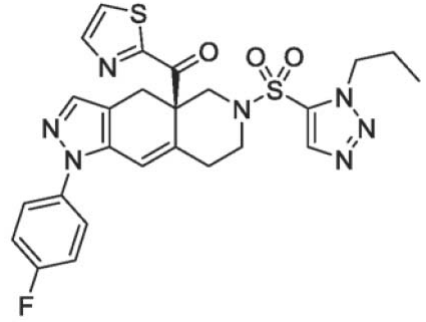
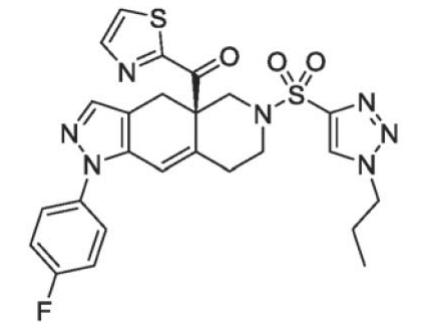
Ejemplo 12Z.

Isómero A	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona	
Isómero B	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona	
Isómero C	(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona	

15 Se preparó a partir de Intermedio 94. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,26 min, m+H = 526,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,63 (1H, dd, J = 12,6, 2,1 Hz), 4,25 (3H, s), 4,24 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97-3,93 (1H, m),

2,99 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,99-2,86 (2H, m), 2,77-2,70 (1H, m), 2,57-2,52 (1H, m).

Ejemplo 12AA.

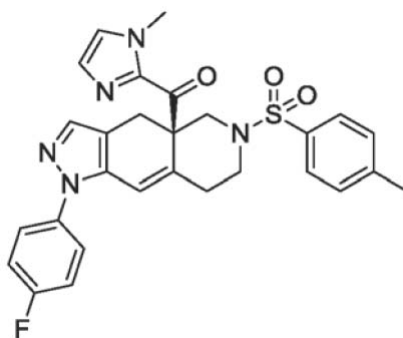
<p>Isómero A</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-propil-2H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona</p>	
<p>Isómero B</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona</p>	
<p>Isómero C</p>	<p>(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-1,2,3-triazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona</p>	

5

Se preparó a partir de Intermedio 95. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,54 min, m+H = 554,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,82 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,64 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 4,43 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,25 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,97-3,92 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 12,9 Hz), 2,94-2,86 (2H, m), 2,74-2,67 (1H, m), 2,56-2,52 (1H, m), 2,01 (2H, sextuplete, J = 7,1 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz).

10

Ejemplo 13. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona



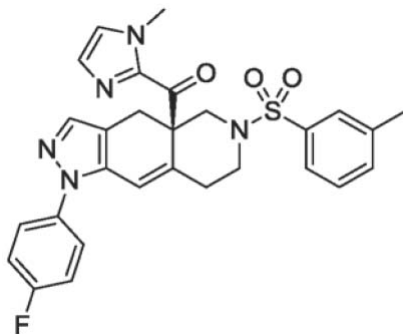
15

Se añadió 1-metil-1H-imidazol (104 mg, 1,267 mmol) en éter seco (5 ml) a butillitio (2,5 M en hexanos) (519 µl, 1,298

mmol) en éter seco (2 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (200 mg, 0,415 mmol) en éter seco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a -78 °C, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se retiró para dar un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-60 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,52 min, m+H = 532,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,61 - 7,58 (2H, m), 7,46 - 7,40 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,29 - 7,27 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,17 - 7,12 (2H, m), 6,99 (1H, s a), 6,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,53 (1H, dd, J = 12,2, 2,2 Hz), 4,45 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,88 - 3,84 (4H, m), 2,92 - 2,78 (2H, m), 2,60 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,50 - 2,37 (5H, m).

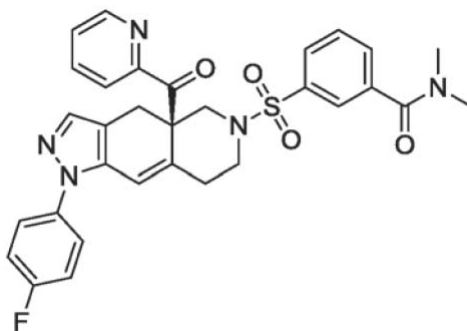
15 Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir de los materiales de partida apropiados:

Ejemplo 13A. (R)-1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonyl)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona



20 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,52 min, m+H = 532,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,49 (2H, m), 7,46-7,36 (4H, m), 7,32 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,18-7,12 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 0,4 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,89-3,85 (4H, m), 2,91-2,80 (2H, m), 2,62 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,51-2,40 (5H, m).

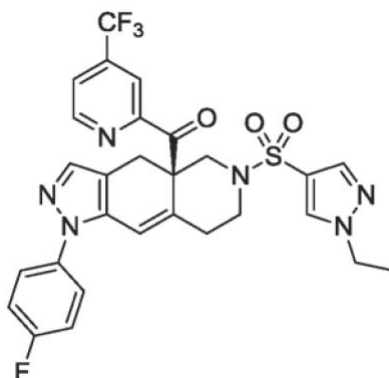
Ejemplo 14. (R)-3-((1-(4-fluorofenil)4a-picolinoil-4a,5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida



30 Se añadió metanaminio hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (42,7 mg, 0,112 mmol) a una solución de ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonyl)benzoico (57 mg, 0,102 mmol), dimetilamina (51,0 µl, 0,102 mmol) y trietilamina (28,4 µl, 0,204 mmol) en diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con diclorometano (5 ml) y se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (acuosa, 5 ml). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y el disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-100 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonyl)-N,N-dimetilbenzamida (7 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,24 min, m+H = 586,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 7,90 (1H, dt, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,84 (1H, td, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,74 - 7,71 (2H, m), 7,61 (1H, dt, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,57 - 7,39 (4H, m), 7,28

(1H, s), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 12,1, 2,0 Hz), 4,27 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,86 - 3,77 (1H, m), 3,14 (3H, s), 2,94 - 2,76 (5H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,50 - 2,43 (2H, m).

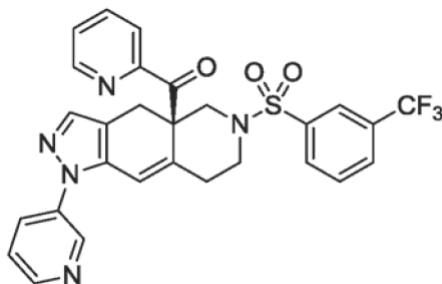
Ejemplo 15. (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]-isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona



Se añadió 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (171 μ l, 1,382 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) a butilitio (2,5 M en Hexanos) (885 μ l, 1,416 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) a -78 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante 45 minutos, después se añadió gota a gota una solución de 6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-carboxilato de (R)-metilo (220 mg, 0,453 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 $^{\circ}$ C. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-80 % de acetato de etilo en isohexano) y HPLC preparativa (Waters, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Waters X-Select Prep-C18, 5 μ m, 19 x 50 mm, 35-70 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona (23 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 3,00 min, m+H = 601,2; RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,88-8,87 (1H, m), 8,15 (1H, m), 7,71-7,69 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,47-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,20-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 4,22-4,16 (3H, m), 3,80-3,76 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,52-2,40 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7,3 Hz).

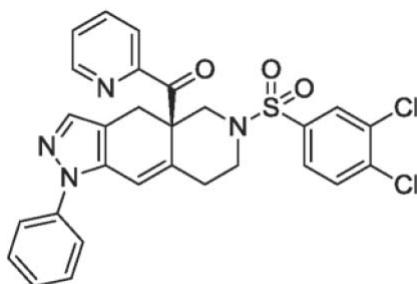
Los siguientes ejemplos se prepararon de un modo similar a partir de los intermedios adecuados:

Ejemplo 15A. (R)-piridin-2-il(1-(piridin-3-il)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona



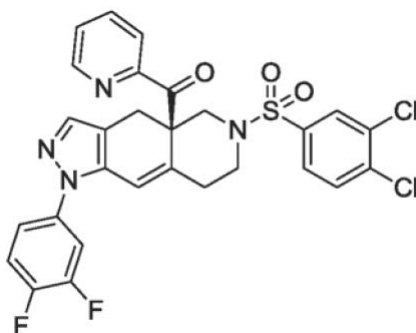
CLEM (Método F, EN-API): TR 2,33 min, m+H = 566,0; RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,78 - 8,76 (1H, m), 8,66 (1H, ddd, J = 4,7, 1,6, 0,9 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,94 (1H, s), 7,90 - 7,79 (5H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,48 (1H, ddd, J = 8,8, 6,2, 1,5 Hz), 7,44 (1H, ddd, J = 8,8, 4,8, 0,7 Hz), 7,36 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 12,3, 2,0 Hz), 4,30 (1H, d, J = 17,0 Hz), 3,92 - 3,85 (1H, m), 2,93 - 2,78 (3H, m), 2,62 - 2,50 (2H, m).

Ejemplo 15B. (R)-(6-((3A-diclorofenil)sulfonyl)-1-fenil)-1-fenil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



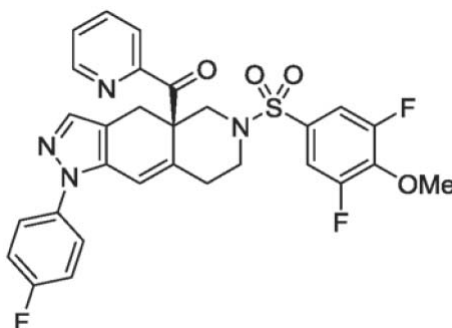
5 Inactivando la reacción con ácido acético en lugar de agua. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,83 min, m+H = 565,0; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,62-8,60 (1H, m), 7,88-7,81 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J = 1,8, 0,4 Hz), 7,52-7,44 (7H, m), 7,38-7,34 (1H, m), 7,29 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,54 (1H, dd, J = 12,3, 1,9 Hz), 4,26 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,91-3,85 (1H, m), 2,92-2,75 (3H, m), 2,64-2,49 (2H, m).

10 **Ejemplo 15C.** (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonyl)-1-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



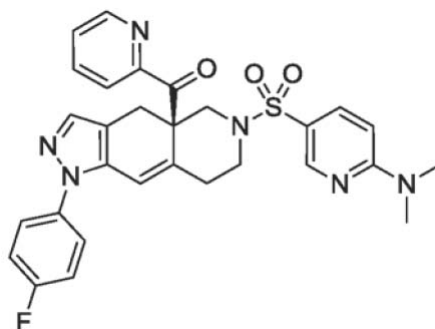
15 Inactivando la reacción con ácido acético en lugar de agua. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,93 min, m+H = 600,9; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (1H, dt, J = 4,7, 1,4 Hz), 7,86 - 7,79 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,52 - 7,43 (3H, m), 7,34 (1H, ddd, J = 10,7, 6,9, 2,5 Hz), 7,29 - 7,24 (2H, m), 7,22 - 7,18 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,50 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,90 - 3,84 (1H, m), 2,93 - 2,80 (3H, m), 2,64 (1H, td, J = 11,7, 3,4 Hz), 2,53 (1H, dt, J = 14,8, 2,3 Hz).

20 **Ejemplo 15D.** (R)-(6-((3,5-difluoro-4-metoxifenil)sulfonyl)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il(piridin-2-il)metanona



25 CLEM (Método F, EN-API): TR 2,65 min, m+H = 581,2; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,72 (1H, ddd, J = 4,7, 1,7, 0,9 Hz), 8,00 (1H, dt, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,76 (1H, dt, J = 7,7, 0,9 Hz), 7,66 (1H, ddd, J = 7,7, 4,7, 1,2 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,44-7,42 (2H, m), 7,40-7,36 (3H, m), 6,65 (1H, s), 5,30 (1H, dd, J = 12,5, 1,7 Hz), 4,09 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,04 (3H, m), 3,75-3,73 (1H, m), 2,97-2,90 (2H, m), 2,64-2,54 (3H, m).

30

Ejemplo 16. (R)-(6-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona

5

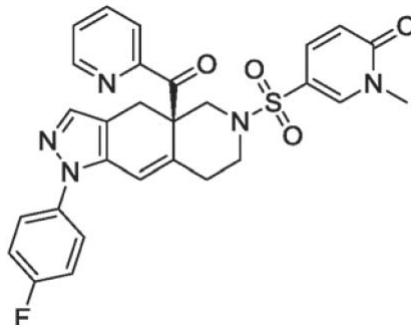
Se disolvió (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona (30 mg, 0,055 mmol) en una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano (2 M, 545 μ l, 1,091 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 10-100 % de acetato de etilo en isohexano) para proporcionar (R)-(6-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona (25 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,38 min, m+H = 559,3; RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,62 (1H, ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,88 (1H, dt, J = 8,0, 1,1 Hz), 7,81 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,1, 2,5 Hz), 7,46 - 7,40 (3H, m), 7,28 (1H, s), 7,20 - 7,12 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 9,1, 0,8 Hz), 5,47 (1H, dd, J = 12,0, 2,2 Hz), 4,29 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,84 - 3,79 (1H, m), 3,14 (6H, s), 2,92 - 2,75 (2H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,51 - 2,44 (2H, m).

10

15

Ejemplo 17. (R)-5-((1-(4-fluorofenil)4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

20



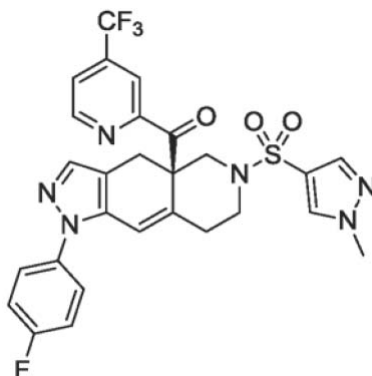
Se suspendió ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-sulfónico, sal de amonio (1 g, 4,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) y se añadió cloruro de tionilo (2,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, dando una solución de color pardo transparente, antes de la evaporación al vacío para dar cloruro de sulfonilo en forma de un aceite viscoso de color pardo pálido. Se disolvió 1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,2 g, 0,421 mmol) en HCl (4 M en dioxano) (2,107 ml, 8,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después se evaporó para dar un sólido de color amarillo. Este intermedio se disolvió en diclorometano (8 ml) y trietilamina (1,175 ml, 8,43 mmol) y se añadió un 25 % del cloruro de sulfonilo en bruto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, después se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (2 x 50 ml) y la fase orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se evaporó para dar una goma de color pardo. El producto en bruto se purificó en primer lugar por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 50-100 % de acetato de etilo en isohexano), seguido de HPLC preparativa (Gilson, Ácida (ácido fórmico al 0,1 %), columna Agilent Prep C-18, 5 μ m, 21, 2 x 50 mm, 25-40 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar (R)-5-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (5 mg) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,08 min, m+H = 546,2; RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,56 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,88-7,79 (3H, m), 7,50-7,40 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,29-7,27 (1H, m), 7,17 (2H, t, J = 8,3 Hz), 6,52 (1H, s), 6,35 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,52 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 16,7 Hz), 3,91-3,84 (1H, m), 3,51 (3H, s), 3,02-2,70 (4H, m), 2,55 (1H, d, J = 14,4 Hz).

25

30

35

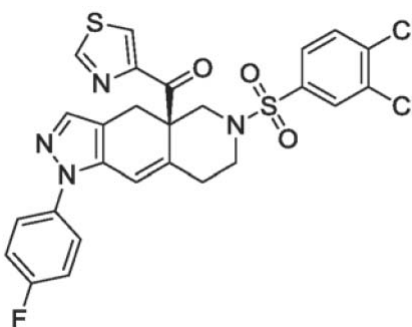
40

Ejemplo 18. (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona

5

Se añadió HCl/Dioxano (4 M) (25,3 ml, 101 mmol) a 1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinolil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,75 g, 5,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío para dar una goma de color naranja. Esto se disolvió en diclorometano (75 ml) y se añadió base de Hunig (4,43 ml, 25,3 mmol) seguido de cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo (1,099 g, 6,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un aceite de color naranja. El producto en bruto se purificó dos veces por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 0-70 % de acetato de etilo en isohexano, seguido de 0-60 % de acetato de etilo en diclorometano), para dar (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona (1,89 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,39 min, m+H = 587,2; ; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16-8,15 (1H, m), 7,72-7,70 (1H, m), 7,69-7,66 (2H, m), 7,47-7,42 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,21-7,14 (2H, m), 6,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 12,0, 2,1 Hz), 4,21 (1H, d, J = 16,9 Hz), 3,93 (3H, s), 3,80-3,76 (1H, m), 2,94 (1H, J = 16,9 Hz), 2,88-2,79 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,53-2,48 (1H, m), 2,43 (1H, ddd, J = 12,6, 10,5, 3,5 Hz).

20

Ejemplo 19. (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona

25

A HCl 2 M en éter (2809 µl, 5,62 mmol) se añadió 1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-4-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (135 mg, 0,281 mmol) en forma de una solución en éter (1 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco. Esto se disolvió en diclorometano (1,4 ml) y base de Hunig (245 µl, 1,405 mmol) y se añadió cloruro de 3,4-diclorobenceno-1-sulfonilo (76 mg, 0,309 mmol) a la solución. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente: 5-95 % de acetato de etilo en isohexano para proporcionar (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona (111 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CLEM (Método F, EN-API): TR 2,76 min, m+H = 588,8; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,77 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 1,2 Hz), 7,45 - 7,40 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,20 - 7,13 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 2,2 Hz), 5,44 (1H, dd, J = 12,6, 2,2 Hz), 4,13 (1H, d, J = 16,8 Hz), 3,90 - 3,87 (1H, m), 2,92 - 2,81 (2H, m), 2,78 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,62 - 2,50 (2H, m).

30

35

40

Ejemplo 20. Ensayo de unión de polarización de la fluorescencia (FP) del receptor de glucocorticoides (GR) humano

Lo siguiente es una descripción de un ensayo de FP para medir la inhibición por el compuesto de la unión de glucocorticoides marcados al GR recombinante humano.

5 La afinidad de unión de los compuestos de ensayo se determinó usando un ensayo de unión de FP usando GR recombinante humano (PanVera P2812) y un ligando de glucocorticoides marcado de forma fluorescente (Fluorome GS Red) (PanVera P2894). La presencia de inhibidores evita la formación de un complejo de GS Red/GR que provoca una disminución en el valor de polarización medido. El cambio en el valor de polarización en presencia de compuestos de ensayo se usa para calcular la afinidad de unión del compuesto por GR.

10 Este ensayo se realizó en placas de microvaloración de polipropileno de fondo redondo negras de 384 pocillos en un volumen final de 20 µl. El ensayo contenía 5 µl de GR 1 nM (concentración final), 5 µl de Fluorome GS Red 0,5 nM (concentración final) en presencia de 10 µl de compuestos de ensayo. Los pocillos de control positivo (alta polarización) reciben 10 µl de vehículo de DMSO al 2 % (v:v) (concentración final del 1 % (v/v) + 5 µl de GR 1 nM y 5 µl de Fluorome GS Red 0,5 nM. Los pocillos de control negativo (baja polarización) reciben 10 µl de dexametasona 2 µM (concentración final 1 µM) + 5 µl de GR 1 nM y 5 µl de Fluorome GS Red 0,5 nM. Los pocillos del fondo en blanco del ensayo (usados para la normalización) reciben 15 µl de tampón de cribado de GS 1x + 5 µl de GR.

20 Para la determinación de la CI_{50} (concentración del compuesto que desplaza un 50 % del GS Red unido), los compuestos se ensayaron a ocho diferentes concentraciones por duplicado en dos experimentos realizados independientemente. Los compuestos se prepararon como sólidos solubilizados a 10 mM en DMSO. En el día del ensayo, se preparó una dilución en serie semilogarítmica de 8 puntos (55 µl de DMSO + 25 µl de solución de compuesto). Se preparó una dilución 1:50 (1 µl de solución de compuesto + 49 µl de tampón de cribado de GR 1x) para cada compuesto. Los compuestos se prepararon a una concentración de ensayo final 2x.

25 Los reactivos se añadieron a las placas de microvaloración de 384 pocillos en el siguiente orden: 10 µl de compuesto de ensayo/vehículo/dexametasona 1 µM, 5 µl de Fluorome GS Red y 5 µl de GR. Las placas se mezclaron y se incubaron durante 4 horas a temperatura ambiente. La FP se midió usando un lector de placa Envision Excite con filtros de interferencia de excitación a 535 nm y emisión a 590 nm.

30 Los valores de milipolarización (mP) se calcularon usando la siguiente ecuación:

$$mP = 1000 * (S-G*P) / (S+G*P)$$

35 donde S y P son las unidades de fluorescencia a las que ha restado el fondo en blanco del ensayo, G= factor-G (1,07).

40 Los valores de CI_{50} del compuesto se calcularon representando una curva de [compuesto] frente a % de inhibición y ajustando los datos a una ecuación logística de ajuste de 4 parámetros. Los valores de K_i del compuesto (constante de disociación en equilibrio) se determinaron a partir de los valores de CI_{50} experimentales usando una ecuación de corrección de reducción de ligando (véase a continuación) asumiendo que los antagonistas eran inhibidores competitivos con respecto a dexametasona (Pharmacologic Analysis of Drug Receptor Interactions, 2.ª Ed., pág. 385-410, 1993, Raven Press, Nueva York).

$$K_i = \frac{(L_b) * (IC_{50}) * (K_d)}{(L_o) * (R_o) + L_b * (R_o - L_o + L_b - K_d)}$$

Constante de disociación en equilibrio del ligando GS red (K_d)	0,3 nM
Concentración de indicador unido (L_b)	0,3 nM
Concentración de indicador total (L_o)	0,5 nM
Concentración de receptor total (R_o)	1,0 nM

45 Reactivos:

50 Tampón de cribado de GR 10x (fosfato de potasio 100 mM pH 7,4, Na_2MoO_4 200 mM, EDTA 1 mM, DMSO al 20 % (v/v)). Para preparar tampón de cribado de GR 1x, se combina 1 ml de tampón de cribado de GR 10x (PanVera P2814) + 1 ml de péptido estabilizante (PanVera P2815) + 7,95 ml de agua MQ a 4 °C. Se añaden 50 µl de DTT 1 M, se agita con vórtice y se pone en hielo hasta su uso.

Ejemplo 21. Ensayo de tirosina aminotransferasa (TAT) en HepG2

55 La activación mediada por glucocorticoides de TAT se produce por transactivación de elementos de respuesta a glucocorticoides en el promotor TAT por el complejo de receptor de glucocorticoides-agonista. El siguiente protocolo

describe un ensayo para medir la inducción de TAT por dexametasona en células HepG2 (una línea celular de carcinoma hepatocelular de hígado humano; ECACC, RU).

5 La actividad TAT se midió como se resume en la bibliografía por A. Ali et al., J. Med. Chem., 2004, 47: 2441-2452. La dexametasona indujo la producción de TAT con un valor de CE_{50} promedio (efecto semi-máximo) de 20 nM.

10 Las células HepG2 se cultivaron usando medio MEME enriquecido con suero bovino fetal al 10 % (v/v); L-glutamina 2 mM y NEAA al 1 % (v/v) a 37 °C, CO_2 /aire al 5 %/95 % (v/v). Las células HepG2 se contaron y ajustaron para producir una densidad de $0,125 \times 10^6$ células/ml en RPMI 1640 sin rojo fenol, FBS en tiras de carbón vegetal al 10 % (v/v), L-glutamina 2 mM y se sembraron a 25 000 células/pocillo en 200 μ l en placas de microvaloración de cultivo tisular estériles de 96 pocillos, y se incubaron a 37 °C, CO_2 al 5 % durante 24 horas.

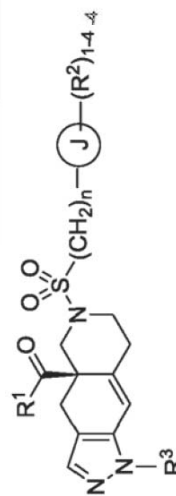
15 Se retiró el medio de cultivo y se reemplazó con medio de ensayo {RPMI 1640 sin rojo fenol, L-glutamina 2 mM + forskolina 10 μ M}. Los compuestos de ensayo se cribaron frente a una exposición de dexametasona 100 nM. Los compuestos se diluyeron en serie de forma semilogarítmica en dimetilsulfóxido un 100 % (v/v) a partir de una solución madre 10 mM. Después se generó una curva de dilución semilogarítmica de 8 puntos seguida por una dilución 1:100 en medio de ensayo para dar una [compuesto] de ensayo final 10x: esto produjo una [compuesto] de ensayo final que variaba de 10 a 0,003 μ M en dimetilsulfóxido al 0,1 % (v/v).

20 Los compuestos de ensayo se preincubaron con células en placas de microvaloración durante 30 minutos a 37 °C, 5/95 (v/v) de CO_2 /aire, antes de la adición de dexametasona 100 nM y entonces posteriormente durante 20 horas para permitir la inducción óptima de TAT.

25 Las células HepG2 entonces se lisaron con 30 μ l de tampón de lisis celular que contenía un cóctel de inhibidor de proteasa durante 15 minutos a 4 °C. Después se añadieron 155 μ l de mezcla de sustrato que contenía sal de sodio de tirosina 5,4 mM, alfa cetoglutarato 10,8 mM y piridoxal 5' fosfato 0,06 mM en tampón fosfato de potasio 0,1 M (pH 7,4). Después de 2 horas de incubación a 37 °C se terminó la reacción por la adición de 15 μ l de solución acuosa de hidróxido de potasio 10 M, y las placas se incubaron durante 30 minutos adicionales a 37 °C. El producto con actividad TAT se midió por absorbancia a λ 340 nm.

30 Los valores de CI_{50} se calcularon representando el % de inhibición (normalizado a estimulación de TAT por dexametasona 100 nM) frente a [compuesto] y ajustando los datos a una ecuación logística de 4 parámetros. Los valores de CI_{50} se convirtieron en K_i (constante de disociación en equilibrio) usando la ecuación de Cheng y Prusoff, asumiendo que los antagonistas eran inhibidores competitivos con respecto a dexametasona.

Tabla 1. Datos de actividad



Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
Int. 13	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	6-Cl	0	4-F-fenilo		
Int. 14	tiazol-2-ilo		piridin-3-ilo	6-Cl	0	4-F-fenilo		
1	piridin-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
1A	1H-imidazol-2-ilo	1-Me	fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	++	++
1B	piridin-3-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	++	+
1C	tiazol-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
1D	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	5-Me	fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+	+
1E	oxazol-4-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
1F	oxazol-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
1G	furan-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
1H	tiofen-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
1I	oxazol-2-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
1J	pirimidin-2-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
1K	piridin-2-ilo	4-OMe	fenilo	3,5-difluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
1L	piridin-2-ilo	4-Et	fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
1M	piridin-2-ilo	4-OMe	fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
2	piridin-2-ilo		fenilo	4-F	0	4-F-fenilo	+++	+++
2A	tiazol-2-ilo		fenilo	3-F	1	4-F-fenilo	+++	+
2B	tiazol-2-ilo		tetrahydrofurano-2-ilo		1	4-F-fenilo	++	+
2C	piridin-2-ilo		fenilo	2-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
2D	piridin-2-ilo		fenilo	4-Et	0	4-F-fenilo	+++	+++
2E	piridin-2-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
2F	piridin-2-ilo		fenilo	3-C1	0	4-F-fenilo	+++	+++
2G	piridin-2-ilo		fenilo	3-OMe	0	4-F-fenilo	+++	+++
2H	piridin-2-ilo		fenilo	3-F, 4-Cl	0	4-F-fenilo	+++	+++
2I	piridin-2-ilo		fenilo	4-OMe	0	4-F-fenilo	+++	+++

Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
2J	piridin-2-ilo		fenilo	3-F, 4-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
2K	piridin-2-ilo		fenilo		0	4-F-fenilo	+++	+++
2L	piridin-2-ilo		fenilo	2-F	0	4-F-fenilo	+++	+++
2M	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
2N	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	6-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
2O	piridin-2-ilo		fenilo	4-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
2P	piridin-2-ilo		fenilo	3-CF ₃ ,4-F	0	4-F-fenilo	++	+++
2Q	piridin-2-ilo		fenilo	4-CN	0	4-F-fenilo	+++	++
2R	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	6-OMe	0	4-F-fenilo	+++	+++
2S	piridin-2-ilo		tetrahidro-2H-piran-4-ilo		0	4-F-fenilo	+	+
2T	piridin-2-ilo		ciclohexilo		0	4-F-fenilo	+	+
2U	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-5-ilo	1-Et	0	4-F-fenilo	+	+++
2V	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	3,5-dimetil	0	4-F-fenilo	+	++
2W	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-imidazol-4-ilo		0	4-F-fenilo	+	++
3	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	6-morfolina	0	4-F-fenilo	+++	++
4	tiazol-2-ilo		piridin-3-ilo	6-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	+
5	tiazol-2-ilo		fenilo	4-F	0	4-F-fenilo	+++	++
5A	tiazol-2-ilo		fenilo	3-F	0	4-F-fenilo	+++	+++
5B	tiazol-2-ilo		fenilo	4-CN	1	4-F-fenilo	+++	+
5C	piridin-2-ilo		fenilo	3-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
5D	1H-1,2,4-triazol-5-ilo	1-Me	fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+
5E	pirazin-2-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
5F	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	5-F	0	4-F-fenilo	+++	++
5G	piridin-2-ilo		fenilo	3-F	0	4-F-fenilo	+++	+++
5H	piridin-2-ilo	5-OMe	fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	++	+++
5I	tiazol-5-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+
5J	tiazol-2-ilo		piridin-3-ilo	5-F	0	4-F-fenilo		
6	tiazol-2-ilo		fenilo	4-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	++	++
6A	tiazol-2-ilo		fenilo	3-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	+
7	tiazol-2-ilo		piridin-3-ilo	5-piperidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	++
7A	tiazol-2-ilo		piridin-3-ilo	5-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	++
8	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	6-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	+

Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
9	tiazol-2-ilo		piridin-3-ilo	6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-ilo)	0	4-F-fenilo	+++	+
10	piridin-2-ilo		fenilo	4-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	+
10A	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	5-piperidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
10B	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	5-pirrolidin-1-ilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11	tiazol-4-ilo		fenilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
11A	piridin-2-ilo		fenilo	4-Cl	0	4-F-fenilo	+++	+++
11B	piridin-2-ilo		fenilo	3-Me, 4-OMe	0	4-F-fenilo	+++	+++
11C	piridin-2-ilo		fenilo	3-Cl, 4-OMe	0	4-F-fenilo	+++	++
11D	piridin-2-ilo		fenilo	3-F, 4-OMe	0	4-F-fenilo	+++	+++
11E	piridin-2-ilo		fenilo	2-F, 4-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
11F	tiazol-4-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
11G	piridin-2-ilo		fenilo	3-CN	0	4-F-fenilo	+++	+++
11H	piridin-2-ilo		fenilo	4-OCHF ₂	0	4-F-fenilo	+++	+++
11I	piridin-2-ilo		fenilo	3-OCF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11J	piridin-2-ilo		fenilo	3,5-difluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11K	tiazol-4-ilo		fenilo	4-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11L	piridin-2-ilo		fenilo	3-OCHF ₂	0	4-F-fenilo	+++	+++
11M	piridin-2-ilo		fenilo	3,4-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	+++
11N	piridin-2-ilo		fenilo	3,5-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	+++
11O	piridin-2-ilo		piridin-2-ilo	6-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11P	piridin-2-ilo		fenilo	3,4-difluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11Q	piridin-2-ilo		fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11R	piridin-2-ilo		fenilo	3-O, 4-F	0	4-F-fenilo	+++	+++
11S	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-CN	0	4-F-fenilo	+++	+++
11T	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-4-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11U	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3,4-difluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11V	piridin-2-ilo	4-Me	1H-imidazol-4-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
11W	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3,5-difluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11X	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11Y	piridin-2-ilo		fenilo	3-SO ₂ Me	0	4-F-fenilo	+++	++
11Z	piridin-2-ilo		fenilo	3-CO ₂ H	0	4-F-fenilo	+++	++
11AA	piridin-2-ilo		fenilo	3-CH ₂ OMe	0	4-F-fenilo	+++	++
11AB	piridin-2-ilo		4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo	3-CH ₂ OMe	0	4-F-fenilo	+++	++

Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
11AC	piridin-2-ilo		fenilo	2,3,4-trifluoro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AD	piridin-2-ilo		piridin-2-ilo	6-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AE	piridin-2-ilo	4-Me	piridin-2-ilo	6-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AF	piridin-2-ilo		fenilo	3,4-dicloro	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AG	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AH	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-4-ilo	1-Et	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AI	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-4-ilo	1,5-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AJ	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-5-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AK	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-3-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AL	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-Me, 4-F	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AM	piridin-2-ilo	4-Me	4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-ilo		0	4-F-fenilo	+++	+++
11AN	piridin-2-ilo	4-Me	2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo		0	4-F-fenilo	+++	+++
11AO	piridin-2-ilo	4-Me	1-metilindolin-2-ona-5-ilo		0	4-F-fenilo	+++	+++
11AP	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-SO ₂ Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AQ	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-4-ilo	1,3-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	++
11AR	piridin-2-ilo	4-Me	2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-ilo		0	4-F-fenilo	+++	+++
11AS	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-F, 4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AT	piridin-2-ilo		fenilo	3-F, 4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AU	piridin-2-ilo	4-Et	fenilo	3-CN	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AV	piridin-2-ilo	4-Et	piridin-2-ilo	6-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11AW	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-CO ₂ H	0	4-F-fenilo	+++	+
11AX	piridin-2-ilo	4-Me	isoxazol-4-ilo	3,5-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	++
11AY	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-Et	0	4-F-fenilo	+++	++
11AZ	piridin-2-ilo		fenilo	3-CF ₃	0	fenilo	+++	++
11BA	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-5-ilo	1,3-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BB	piridin-2-ilo	4-Me	piridin-4-ilo	2-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BC	piridin-2-ilo	4-Me	piridin-2-ilo	4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BD	piridin-2-ilo	4-Me	1H-pirazol-4-ilo	5-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
11BE	piridin-2-ilo		piridin-4-ilo	2-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
11BF	piridin-2-ilo		fenilo	3-CF ₃ , 4-C1	0	4-F-fenilo	+++	++
11BG	piridin-2-ilo		fenilo	3-C1,4-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BH	piridin-4-ilo	2-pirrolidin-1-ilo	fenilo	3,4-difluoro	0	4-F-fenilo	+	+

Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
11BI	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-3-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BJ	piridin-2-ilo		1H-pirazol-3-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
11BK	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	5-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BL	piridin-2-ilo	4-CF ₃	fenilo	3-CN	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BM	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-5-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BN	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	1,5-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	+++
11B0	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	1-Me, 3-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BP	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	fenilo	0	4-F-fenilo	+	+
11BQ	piridin-2-ilo	4-CF ₃	fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo	+	+++
11BR	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-3-ilo	1-Me	0	4-Cl-fenilo	++	+++
11BS	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo		0	4-F-fenilo	++	++
11BT	piridin-2-ilo		1H-pirazol-3-ilo	1-Me	0	4-CF ₃ -fenil	+	+
11BU	tiazol-4-ilo		fenilo	3,4-difluoro	0	4-F-fenilo	+	++
11BV	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-imidazol-4-ilo	1,2-dimetil	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BW	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-imidazol-5-ilo	1,2-dimetil	0	4-F-fenilo	+	++
11BX	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-imidazol-2-ilo	1-metilo	0	4-F-fenilo	++	+++
11BY	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-imidazol-4-ilo	1-etilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11BZ	tiazol-4-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-etilo	0	4-F-fenilo	+++	++
11CA	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-propilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11CB	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-(2-metoxietilo)	0	4-F-fenilo	+++	+++
11CC	pirazol-4-ilo	1-Me	fenilo	3,4-dicloro	0	4-F-fenilo	+	++
11CD	piridin-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-isopropilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11CE, 11CF, 11CG	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazolillo	metilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11CH, 11CI, 11CJ	piridin-2-ilo		1,2,3-triazolillo	etilo	0	4-F-fenilo	+	+++
11CK, 11CL, 11CM	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazolillo	etilo	0	4-F-fenilo	+	+++
11CN, 11CO, 11CP	piridin-2-ilo		1,2,3-triazolillo	propilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
							+	+++
							+++	+++

Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
11CQ, 11CR, 11CS	tiazol-4-ilo		1,2,3-triazolilo	propilo	0	4-F-fenilo	+++ ++ +++	+++ ++ +++
11CT, 11CU, 11CV	piridin-2-ilo		1,2,3-triazolilo	isopropilo	0	4-F-fenilo	+++ ++ +++	+++ ++ +++
11CW	tiazol-4-ilo		1H-pirazol-5-ilo	1-etilo	0	4-F-fenilo	+++	++
11CX	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	1-propilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11CY	tiazol-4-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-metilo	0	4-F-fenilo	++	++
11CZ	tiazol-4-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-propilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11DA	tiazol-4-ilo		1,2,3-triazolilo	metilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11DB	piridin-2-ilo		1,2,3-triazolilo	metilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
11DC	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1,2,3-triazolilo	propilo	0	4-F-fenilo	++	+++
12	tiazol-2-ilo		fenilo	3-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
12A	tiazol-2-ilo		fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
12B	tiazol-2-ilo		fenilo	3-OMe	0	4-F-fenilo	++	++
12C	tiazol-2-ilo		fenilo	4-Me, 3-F	0	4-F-fenilo	+++	++
12D	tiazol-2-ilo		fenilo		0	4-F-fenilo	+++	+++
12E	tiazol-2-ilo		fenilo	3-Cl	0	4-F-fenilo	+++	++
12F	piridin-2-ilo	5-Me	fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
12G	piridin-2-ilo	4-Me	fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
12H	piridin-2-ilo	6-Me	fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
12I	tiazol-2-ilo		fenilo	3-CF ₃ , 4-F	0	4-F-fenilo	+++	++
12J	tiazol-2-ilo		fenilo	3,4,5-trifluoro	0	4-F-fenilo	+++	++
12K	tiazol-2-ilo		fenilo	3-F, 4-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	++
12L	tiazol-2-ilo	5-Me	fenilo	3-CF ₃	0	4-F-fenilo	+++	+++
12M	tiazol-2-ilo	4-Me	fenilo	3-CF ₃	0	4-F-fenilo	++	++
12N	tiazol-2-ilo		fenilo	3,4-dicloro	0	4-F-fenilo	++	+++
12O	tiazol-2-ilo	5-Me	fenilo	3,4-dicloro	0	4-F-fenilo	+++	+++
12P	tiazol-2-ilo		fenilo	3,4-difluoro	0	4-F-fenilo	+++	++
12Q	tiazol-2-ilo	5-Me	fenilo	3,4-difluoro	0	4-F-fenilo	+	+++
12R	tiazol-2-ilo	5-Me	fenilo	3-F, 4-Cl	0	4-F-fenilo	++	+++
12S	tiazol-2-ilo	5-Me	1H-pirazol-3-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
12T	tiazol-2-ilo	5-Me	1H-pirazol-4-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++

Ejemplo	R ¹	R ^{1a}	Anillo J	R ²	n	R ³	Unión a GR	TAT
12U	tiazol-2-ilo	5-Me	1H-pirazol-5-ilo	1,3-dimetilo	0	4-F-fenilo	+	++
12V	tiazol-2-ilo	5-Me	1H-pirazol-5-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	++	++
12W	tiazol-2-ilo		1H-pirazol-5-ilo	1-etilo	0	4-F-fenilo	+	+
12X	tiazol-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-etilo	0	4-F-fenilo	+++	++
12Y	tiazol-2-ilo		1H-pirazol-4-ilo	1-propilo	0	4-F-fenilo	+++	+++
12Z	tiazol-2-ilo		1,2,3-triazolilo	metilo	0	4-F-fenilo	+++	+
12AA	tiazol-2-ilo		1,2,3-triazolilo	propilo	0	4-F-fenilo	+++	++
13	1H-imidazol-2-ilo	1-Me	fenilo	4-Me	0	4-F-fenilo	++	++
13A	1H-imidazol-2-ilo	1-Me	fenilo	3-Me	0	4-F-fenilo	+++	++
14	piridin-2-ilo		fenilo	3-CONMe2	0	4-F-fenilo	+++	++
15	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	1-Et	0	4-F-fenilo	+++	+++
15A	piridin-2-ilo		fenilo	3-CF ₃	0	piridin-3-ilo	+++	++
15B	piridin-2-ilo		fenilo	3,4-dicloro	0	fenilo	+++	+++
15C	piridin-2-ilo		fenilo	3,4-dicloro	0	3,4-difluorofenilo	+++	++
15D	piridin-2-ilo		fenilo	3,5-difluoro, 4-metoxi	0	4-F-fenilo	++	+++
16	piridin-2-ilo		piridin-3-ilo	6-NMe ₂	0	4-F-fenilo	+++	++
17	piridin-2-ilo		piridin-2(1H)-ona-5-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo		+
18	piridin-2-ilo	4-CF ₃	1H-pirazol-4-ilo	1-Me	0	4-F-fenilo	+++	+++
19	tiazol-4-ilo		fenilo	3,4-dicloro	0	4-F-fenilo	+++	+++

En la tabla 1, los compuestos de unión a GR con un valor de K_i de menos de 0,5 nM se designaron con +++; los compuestos con un valor de K_i de 0,5 nM a menos de 1,0 nM se designaron con ++; y los compuestos con un valor de K_i de al menos 1,0 nM se designaron con +. La actividad TAT con un valor de K_i de menos de 20 nM se designó con +++, los compuestos con un valor de K_i de 20 nM a menos de 100 nM se designaron con ++; y los compuestos con un valor de K_i de al menos 100 nM se designaron con +.

Ejemplo 22. Ensayos de transrepresión celular

El siguiente protocolo describe ensayos para medir el efecto de agonistas o antagonistas de GR sobre la producción de IL-6 estimulada por IL-1 β por células A549.

En el modo de antagonista de GR del ensayo, los compuestos se ensayan para su capacidad de revertir la supresión de la producción de IL-6 estimulada por IL-1 β por dexametasona. A la inversa, En el modo de agonista de GR del ensayo, los compuestos se ensayan para su capacidad de inhibir directamente la producción de IL-6 estimulada por IL-1 β . Estos ensayos se adaptaron de un protocolo resumido por Ali et al., J. Med. Chem. (2004), 47,2441-2452.

Las células A549 se cultivaron de forma rutinaria en medio DMEM enriquecido con suero bovino fetal al 10 % (v/v) y L-glutamina 2 mM a 37 °C, 5 %/95 % (v/v) de CO₂/aire (condiciones convencionales de incubación). Para su uso en ensayo, las células se contaron y la suspensión se diluyó en DMEM enriquecido con L-glutamina 2 mM (medio de ensayo) hasta $0,66 \times 10^6$ células/ml. Esta preparación celular entonces se usó para sembrar placas de 384 pocillos estériles tratadas con cultivo tisular (20 000 células/pocillo), que posteriormente se mantuvieron en condiciones convencionales de incubación durante 1 hora.

Los compuestos se solubilizaron en DMSO para generar una solución madre 10 mM. Se generó una gama de 8 concentraciones de ensayo diluyendo la solución madre en DMSO hasta 240 μ M, seguido por 7 diluciones semilogarítmicas en serie en DMSO. Estas soluciones de compuesto de ensayo se diluyeron 40 veces en medio de ensayo antes de la adición a las células para dar un intervalo de concentraciones finales del compuesto de ensayo de 10 a 0,003 μ M en DMSO al 0,25 % (v/v).

Obsérvese que el agonista de GR convencional dexametasona se ensayó a concentraciones que varían de 100 a 0,03 nM. Los compuestos se cribaron para el antagonismo de GR de una estimulación de dexametasona de CE₈₀ (10 nM).

Los compuestos se preincubaron con células durante 1 hora usando condiciones convencionales como se describe previamente, antes de la adición de dexametasona 10 nM (modo de antagonista) o medio de ensayo (modo de agonista) y después se incubaron durante una hora más.

Las células entonces se estimularon con IL-1 β (concentración final de ensayo 3 ng/ μ l) y se incubaron durante 18 horas para permitir que se produjera suficiente IL-6.

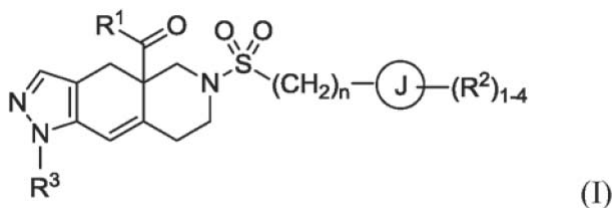
La IL-6 en el medio celular se midió usando un ensayo de detección AlphaLISA (Perkin Elmer). Los datos sin procesar se convirtieron en concentraciones de IL-6 por interpolación de los datos de ensayo frente a la curva patrón de IL-6 usando el software GraphPad Prism.

Para el ensayo en modo de agonista, los valores de IL-6 se normalizaron al efecto máximo del agonista completo dexametasona y las curvas del efecto de la concentración del compuesto se ajustaron a una ecuación logística de 4 parámetros para determinar la CE₅₀ y los valores de efecto máximo.

Para el ensayo en modo de antagonista, los valores de IL-6 se normalizaron al efecto de inhibición por dexametasona 10 nM de la producción de IL-6, de modo que la inhibición del 100 % representaba la reversión completa de la supresión por dexametasona de IL-6. Los valores de CI₅₀ del compuesto se determinaron representando las concentraciones del compuesto frente al % de inhibición y ajustando los datos a una ecuación logística de ajuste de 4 parámetros. Los valores de K_i del compuesto (constante de disociación del inhibidor) se estimaron correlacionando los valores de CI₅₀ usando la ecuación de Cheng-Prusoff, asumiendo que todos los compuestos eran antagonistas de GR competitivos con respecto a dexametasona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de piel, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, leucemia, linfoma, neuroblastoma y cáncer de huesos, teniendo el compuesto la fórmula:



10 en la que

- R¹ es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos cada uno seleccionado independientemente entre R^{1a};
- 15 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, N-óxido, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈;
- el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo y un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;
- 20 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c};
- como alternativa, dos grupos R² unidos al mismo carbono se combinan para formar un grupo oxo (=O);
- 25 como alternativa, dos grupos R² se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, en el que el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d};
- cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 30 cada R^{2c} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NR^{2a}R^{2b};
- cada R^{2d} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o dos grupos R^{2d} unidos al mismo átomo del anillo se combinan para formar (=O);
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a};
- 35 cada R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo C₁₋₆;
- el subíndice n es un número entero de 0 a 3;

o sales de los mismos.

- 40 2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que
- R¹ es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos cada uno seleccionado independientemente entre R^{1a};
- 45 cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈;
- el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo y un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S;
- 50 cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c};
- cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- 55 cada R^{2c} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y NR^{2a}R^{2b};
- R³ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a};
- cada R^{3a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo C₁₋₆; y

el subíndice n es un número entero de 0 a 3.

3. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que:

R¹ es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos cada uno seleccionado independientemente entre R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en tetrahidrofurano, fenilo y piridilo;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, NR^{2a}R^{2b}, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈;

cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo;

R^{3a} es F; y

el subíndice n es 0 o 1.

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

R¹ es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos cada uno seleccionado independientemente entre R^{1a};

cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, CN y heterocicloalquilo C₅₋₆;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y piridilo; y

R^{3a} es F.

5. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en pirrol, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, furano, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina;

opcionalmente en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 2-pirrol, 3-pirrol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-1-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 3-isoxazol, 4-isooxazol, 5-isooxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,5-tiadiazol-3-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina, 2-pirimidina, 4-pirimidina, 5-pirimidina, 6-pirimidina, 3-piridazina, 4-piridazina, 5-piridazina y 6-piridazina.

6. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en pirazol, imidazol, triazol, furano, oxazol, oxadiazol, tiofeno, tiazol, piridina, pirazina y pirimidina;

opcionalmente en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 1-pirazol, 3-pirazol, 4-pirazol, 5-pirazol, 2-imidazol, 4-imidazol, 5-imidazol, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 2-furano, 3-furano, 2-oxazol, 4-oxazol, 5-oxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,5-oxadiazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 2-tiofeno, 3-tiofeno, 2-tiazol, 4-tiazol, 5-tiazol, 2-piridina, 3-piridina, 4-piridina, pirazina, 2-pirimidina, 4-pirimidina, 5-pirimidina y 6-pirimidina.

7. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 y 6, en el que cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₃₋₈;

opcionalmente en el que cada R^{1a} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo y metoxi.

8. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 5 a 7, en el que el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

opcionalmente en el que el anillo J se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, piridina, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiadiazol, isotiazol, isoxazol, ciclohexilo, tetrahidrofurano y tetrahidro-2H-pirano.

9. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anillo J es fenilo.

10. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el anillo J es piridilo.

11. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5 a 10, en el que cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, NR^{2a}R^{2b}, C(O)OR^{2a}, S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que el grupo heterocicloalquilo tiene 5-6 miembros de anillo y de 1 a 2 heteroátomos;

opcionalmente en el que cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, F, Cl, -CF₃, CH₂OMe, OMe, OCHF₂, -CN, -NMe₂, -C(O)OH, -C(O)NMe₂, -S(O)₂Me, pirrolidina, piperidina y morfolina.

- 5 12. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R³ es 4-F-fenilo.
13. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 10 (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((6-cloropiridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 15 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-3-il)metanona,
 20 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanona,
 25 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-4-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(furan-2-il)metanona,
 30 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiofen-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(oxazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirimidin-2-il)metanona,
 35 (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)metanona,
 (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona,
 40 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metoxipiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-fluorobencil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 45 ((4aR)-1-(4-fluorofenil)-6-(((R/S)-tetrahidrofurano-2-il)metil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(o-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 50 (R)-(6-((4-etilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 55 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 60 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 65 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-

il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 5 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-4-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoniitrilo,
 10 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-metoxipiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-(ciclohexilsulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 15 (R)-(6-((etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 20 (R)-(6-((1H-imidazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-morfolinopiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 25 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 30 (R)-4-(((1-(4-fluorofenil)-4a-(tiazol-2-carbonil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)metil)benzoniitrilo,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metanona,
 35 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(pirazin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 40 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-fluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metoxipiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-5-il)metanona,
 45 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-fluoropiridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 50 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 55 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 ((R)-1-(4-fluorofenil)-6-((6-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 60 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(pirrolidin-1-il)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 65 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-

- il)(tiazol-4-il)metanona,
 (R)-(6-((4-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metoxi-3-metilfenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 5 (R)-(6-((3-cloro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-fluoro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 10 (R)-(6-((2-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzotrilo,
 15 (R)-(6-((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometoxi)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 20 (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 (R)-(6-((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 25 (R)-(6-((3,4-dimetilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3,5-dimetilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-metilpiridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 30 (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 35 (R)-(6-((3-cloro-4-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzotrilo,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 40 (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 45 (R)-(6-((3,5-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 50 ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoico,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metoximetil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 55 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2,3,4-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 60 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 65 (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-

- metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((4-fluoro-3-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-metil-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-7-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((2,3-dihidrobenzofuran-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-5-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-1-metilindolin-2-ona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(metilsulfonil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxin-6-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-3-((4a-(4-etilpicolinoil)-1-(4-fluorofenil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo,
 (R)-(4-etilpiridin-2-il)(1-(4-fluorofenil)-6-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona,
 ácido (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-metilpicolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzoico,
 (R)-(6-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-fenil-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((2-(trifluorometil)piridin-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-cloro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(2-pirrolidin-1-il)piridin-4-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-(4-(trifluorometil)picolinoil)-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)benzonitrilo,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-

g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,
 5 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,
 10 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-metoxifenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 15 (R)-(6-((3-fluoro-4-metilfenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(fenilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 20 (R)-(6-((3-clorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metilpiridin-2-il)metanona,
 25 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(6-metilpiridin-2-il)metanona,
 (R)-(6-((4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 30 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3,4,5-trifluorofenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 35 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 40 (R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 45 (R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((4-cloro-3-fluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 50 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 55 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 60 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-propil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-tosil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona,
 (R)-(1-(4-fluorofenil)-6-(m-tolilsulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo [3,4-g]isoquinolin-4a-il)(1-metil-1H-imidazol-2-il)metanona,
 65 (R)-3-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-N,N-

dimetilbenzamida,

(R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

(R)-piridin-2-il(1-(piridin-3-il)-6-((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-fenil-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(3,4-difluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,5-difluoro-4-metoxifenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(6-((6-(dimetilamino)piridin-3-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-5-((1-(4-fluorofenil)-4a-picolinoil-4a,5,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-6(4H)-il)sulfonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona y

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona,

o sales de los mismos

o el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-difluorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-2-il)metanona,

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(5-metiltiazol-2-il)metanona,

(R)-(6-((3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(piridin-2-il)metanona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

(R)-(1-(4-fluorofenil)-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona,

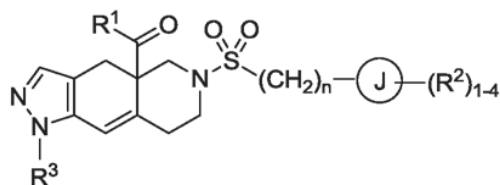
(R)-(6-((1-etil-1H-pirazol-5-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanona, o

(R)-(6-((3,4-diclorofenil)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)-4,4a,5,6,7,8-hexahidro-1H-pirazolo[3,4-g]isoquinolin-4a-il)(tiazol-4-il)metanona.

14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se administra en combinación con un agente antineoplásico.

15. El compuesto para el uso de la reivindicación 15, en el que dicho agente antineoplásico se selecciona entre el grupo de taxanos, taxol, docetaxel, paclitaxel, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, bleomicina y cisplatina.

16. Un compuesto para su uso en el tratamiento de un cáncer, en el que el compuesto se administra en combinación con un agente antineoplásico seleccionado entre el grupo de taxanos, taxol, docetaxel, paclitaxel, actinomicina, antraciclinas, doxorubicina, daunorubicina, valrubicina, bleomicina y cisplatina y el compuesto tiene la fórmula:



(I)

en la que

- 5 R¹ es un anillo heteroarilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos cada uno independientemente seleccionado de R^{1a};
- cada R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN, N-óxido, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈;
- 10 el anillo J se selecciona del grupo que consiste en un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo, en el que los anillos heterocicloalquilo y heteroarilo tienen de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 4 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
- cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-alcoxi C₁₋₆, -CN, -OH, -NR^{2a}R^{2b}, -C(O)R^{2a}, -C(O)OR^{2a}, -C(O)NR^{2a}R^{2b}, -SR^{2a}, -S(O)R^{2a}, -S(O)₂R^{2a}, cicloalquilo C₃₋₈ y heterocicloalquilo C₃₋₈, en el que los grupos heterocicloalquilo están
- 15 opcionalmente sustituidos con 1-4 grupos R^{2c};
- como alternativa, dos grupos R² unidos al mismo carbono se combinan para formar un grupo oxo (=O);
- como alternativa, dos grupos R² se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo que tiene de 5 a 6 miembros de anillo y de 1 a 3 heteroátomos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, en el que el anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos R^{2d};
- 20 R^{2a} y R^{2b} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆;
- cada R^{2c} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -CN y -NR^{2a}R^{2b};
- cada R^{2d} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆, o dos grupos R^{2d} unidos al mismo átomo del anillo se combinan para formar (=O);
- 25 cada R³ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{3a};
- cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y haloalquilo C₁₋₆;
- el subíndice n es un número entero de 0 a 3;
- 30 o las sales de los mismos.

Figura 1

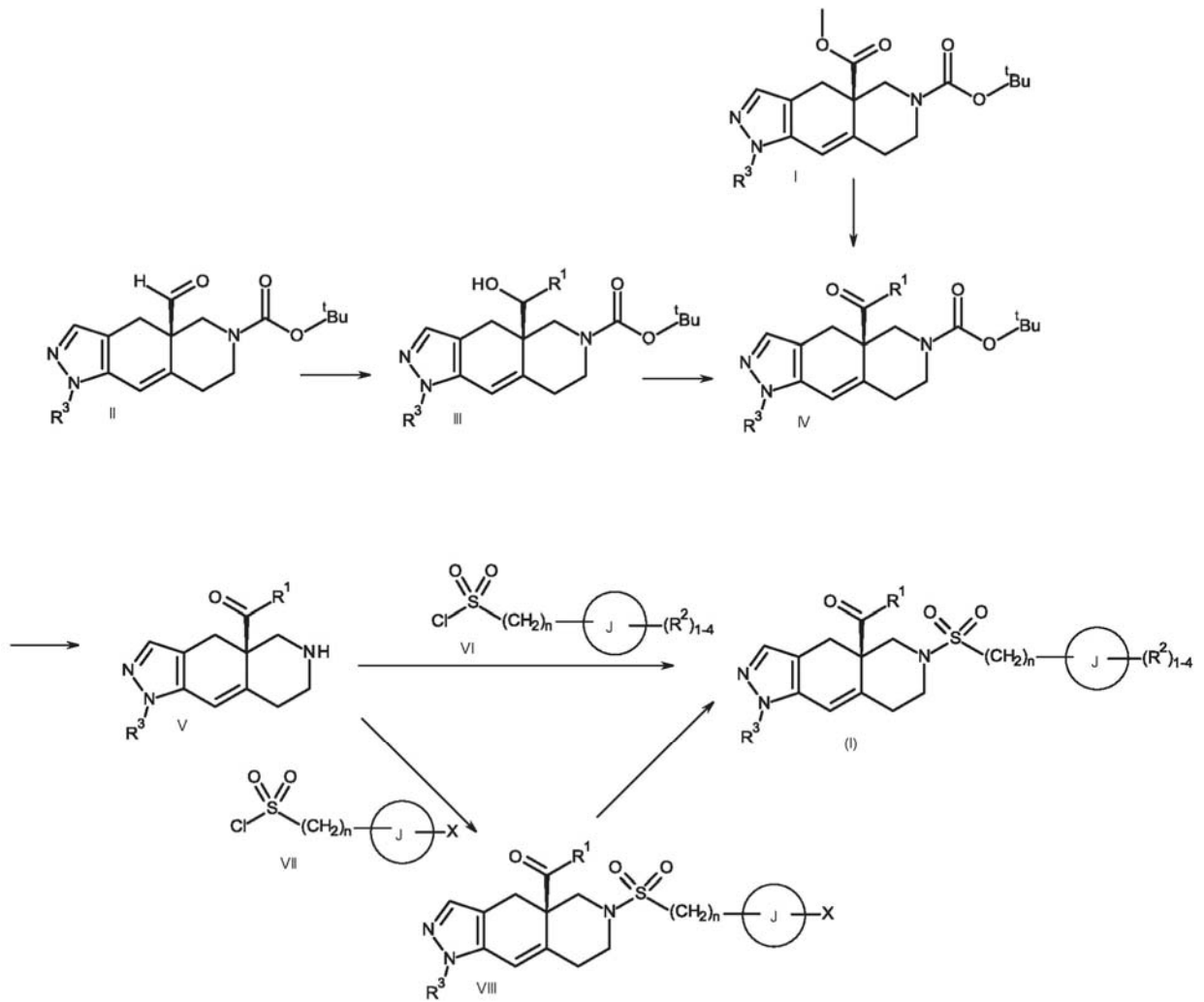


Figura 2

