

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 398**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2015** **PCT/IB2015/052098**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015** **WO15145322**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2015** **E 15714957 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018** **EP 3122741**

54 Título: **Derivados de 8-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina**

30 Prioridad:

24.03.2014 WO PCT/IB2014/060092

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

20.09.2018

73 Titular/es:

IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)
Hegenheimermattweg 91
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

CAROFF, EVA;
CASTRO, REMY;
KIMMERLIN, THIERRY y
MEYER, EMMANUEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 682 398 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 8-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

La presente invención se refiere a derivados de 8-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina novedosos de Fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I) y, especialmente, su uso como moduladores del receptor CXCR3.

Los receptores de quimioquina son un grupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) que se unen a ligandos de quimioquina peptídicos con alta afinidad. La función predominante de los receptores de quimioquina consiste en guiar el tráfico de leucocitos a los órganos y tejidos linfoides en condiciones de reposo, así como también durante la inflamación, pero también se ha reconocido un papel para determinados receptores de quimioquina en células no hematopoyéticas y sus progenitores.

El receptor de quimioquina CXCR3 es un receptor acoplado a la proteína G que se une a las quimioquinas inflamatorias CXCL9 (inicialmente denominadas MIG, monoquina inducida por interferón- γ [INF- γ]), CXCL10 (IP-10, proteína INF- γ -inducible 10) y CXCL11 (I-TAC, quimioatrayente de células T α INF- γ -inducible). CXCR3 se expresa, principalmente, en linfocitos del tipo 1 T helper activados (Th1), pero también está presente en células asesinas naturales, macrófagos, células dendríticas y un subconjunto de linfocitos B. Los tres ligandos de CXCR3 se expresan, principalmente, en condiciones inflamatorias, siendo la expresión en tejido sano muy baja. Las células que pueden expresar ligandos del CXCR3, por ejemplo, después de la exposición a citoquinas inflamatorias, tales como interferón- γ o TNF- α , incluyen diversas células estromales, tales como células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales, queratinocitos, pero, además, incluye células hematopoyéticas, tales como macrófagos y monocitos. La interacción de CXCR3 y sus ligandos (en adelante denominados el eje de CXCR3) está implicada en la guía de células portadoras de receptor a sitios específicos en el cuerpo, particularmente a sitios de inflamación, lesión inmune y disfunción inmune, y está también asociada al daño tisular, la inducción de apoptosis, crecimiento celular y angiostasis. CXCR3 y sus ligandos se regulan ascendentemente y se expresan altamente en diversas situaciones patológicas que incluyen trastornos autoinmunitarios, inflamación, infección, rechazo de trasplante, fibrosis, neurodegeneración y cáncer.

Un papel del eje de CXCR3 en los trastornos autoinmunitarios se corrobora mediante las diversas observaciones preclínicas y clínicas. Los trastornos autoinmunitarios en los que el análisis histológico de lesiones inflamatorias o los niveles séricos de pacientes revelaron niveles elevados de ligandos de CXCR3 o aumento de las cantidades de células CXCR3 positivas incluyen artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés), lupus eritematoso sistémico (SLE, por sus siglas en inglés), nefritis lúpica, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés; que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y diabetes mellitus de tipo I (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 310). Como la expresión de los ligandos de CXCR3 es muy baja en tejido sano, la prueba correlativa citada anteriormente sugiere fuertemente un papel para CXCR3 en enfermedades autoinmunitarias humanas.

Los modelos de enfermedad preclínicos realizados con ratones deficientes en CXCR3, ratones deficientes de uno de los ligandos de CXCR3, o el uso de anticuerpos que bloquean la función ya sea de CXCR3 o de uno de sus ligandos corroboran, adicionalmente, un papel del eje de CXCR3 en la patología inmunitaria. Por ejemplo, se ha demostrado que los ratones deficientes en ya sea CXCR3 o el ligando de CXCR3 CXCL9 muestran una patología reducida en un modelo para nefritis lúpica (Menke, J. y *col.* *J Am Soc Nephrol* 2008, 19, 1177). En un modelo animal para otra forma de inflamación renal, cistitis intersticial, la administración de un anticuerpo que bloquea la función de CXCL10 se demostró que reduce la patología en la cistitis inducida con ciclofosfamida (Sakthivel, S. K. y *col.* *J Immune Based Ther Vaccines* 2008, 6, 6). Similarmente, el bloqueo de CXCL10 con un anticuerpo redujo la patología en un modelo de rata de artritis reumatoide (Mohan, K. & Issekutz, T. B. *J Immunol* 2007, 179, 8463). Similarmente, en un modelo murino de enfermedad intestinal inflamatoria, un anticuerpo de bloqueo contra CXCL10 podría prevenir la patología en un entorno terapéutico (Singh, U. P. y *col.* *J Interferon Cytokine Res* 2008, 28, 31). Adicionalmente, los experimentos realizados con tejido de ratones deficientes en CXCR3 sugieren un papel de CXCR3 en la enfermedad celíaca, otro trastorno de tipo autoinmunitario (Lammers, K. M. y *col.* *Gastroenterology* 2008, 135, 194).

Las enfermedades inflamatorias que están asociadas a una elevación de la expresión del eje de CXCR3 incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD, por sus siglas en inglés), asma, sarcoidosis, aterosclerosis y miocarditis (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620).

Un estudio ha demostrado que las células CXCR3 positivas están en aumento en los pulmones de fumadores con COPD, en comparación con los sujetos sanos y la inmunoreactividad para el ligando de CXCR3 CXCL10 estaba presente en el epitelio bronquiolar de fumadores con COPD, pero no en el epitelio bronquiolar de sujetos de control fumadores y no fumadores (Saetta, M. y *col.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165, 1404). Estos hallazgos sugieren que el eje de CXCR3 puede estar implicado en el reclutamiento celular inmunitario que se produce en las vías respiratorias periféricas de fumadores con COPD. En concordancia con estas observaciones, un estudio preclínico

de COPD reveló una atenuación de la inflamación pulmonar aguda inducida por el humo del cigarrillo en ratones deficientes en CXCR3 (Nie, L. y col. *Respir Res* 2008, 9, 82).

En una investigación de aterosclerosis, se descubrió la expresión de CXCR3 en todas las células T dentro de lesiones ateroscleróticas humanas. Los ligandos de CXCR3 CXCL9, CXCL10 y CXCL11 se encontraron todos en células endoteliales y musculares lisas asociadas a esas lesiones, sugiriendo que están implicadas en el reclutamiento y retención de células CXCR3 positivas, particularmente linfocitos T activados, observados dentro de las lesiones de paredes vasculares durante la aterogénesis (Mach, F. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 1041).

Los estudios preclínicos respaldan, además, un papel de CXCR3 en el desarrollo de la aterosclerosis. La delección genética de CXCR3 en ratones carentes de ApoE da como resultado un desarrollo de lesión aterosclerótica significativamente reducido dentro de las aortas abdominales (Veillard, N. R. y col. *Circulation* 2005, 112, 870).

También se ha sugerido un papel fundamental para el eje de CXCR3 en las reacciones de rechazo después del trasplante de órgano y la toxicidad relacionada con trasplante de médula ósea (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620.). Preclínicamente, los ratones deficientes en CXCR3 muestran una resistencia significativa al rechazo de aloinjerto (Hancock, W. W. y col. *J Exp Med* 2000, 192, 1515).

Las concentraciones plasmáticas de ligando de CXCR3 también se correlacionan positivamente con diversas patologías hepáticas, incluyendo cirrosis hepática y fibrosis en seres humanos (Tacke, F., y col. *Liver Int* 2011, 31, 840).

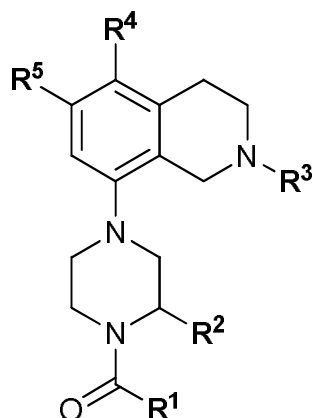
En el campo de la oncología, se ha propuesto el bloqueo del eje de CXCR3 para ayudar a limitar la diseminación metastásica de células cancerígenas. Por ejemplo, la administración del antagonista del receptor CXCR3 de molécula pequeña AMG487 podría limitar la metástasis de células tumorales a los pulmones (Pradelli, E. y col. *Int J Cancer* 2009, 125, 2586). Trentin y sus colaboradores informaron sobre la prueba funcional de un papel de CXCR3 en la regulación de la leucemia linfocítica crónica (CLL, según sus siglas en inglés) de células B (Trentin, L. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 115).

En el sistema nervioso central, el bloqueo del eje de CXCR3 puede tener efectos beneficiosos y prevenir la neurodegeneración. El aumento de la expresión de CXCL10 en el SNC se ha demostrado en la isquemia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) y encefalitis por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Por ejemplo, los experimentos *ex vivo* han demostrado que el tejido derivado de ya sea ratones deficientes en CXCR3 o CXCL10 disminuyó la muerte de células neuronales después del tratamiento con NMDA neurotóxico, en comparación con el tejido derivado de ratones de tipo salvaje (van Weering, H. R. y col. *Hippocampus* 2011, 21, 220). En un estudio que busca identificar moléculas del tipo fármaco que proporcionan neuroprotección contra la neurodegeneración inducida por el fragmento HTT en un modelo para la enfermedad de Huntington, se identificaron dos antagonistas del receptor CXCR3 (Reinhart, P. H. y col. *Neurobiol Dis* 2011, 43, 248.)

Se han desvelado derivados de 1-(piperazin-1-il)-2-heteroaril-etanona en los documentos WO 2007/100610, WO 2010/126811, WO 2010/126851, WO 2013/114332, WO 2015/011099 y en una presentación en póster (A. Prokopowicz y col., *Optimization of a biaryl series of CXCR3 antagonists*, 244th ACS National Meeting, Filadelfia, EE.UU., 19-23 de agosto de 2012).

Actualmente, se ha descubierto que los derivados de 8-(piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de Fórmula (I) son potentes moduladores del CXCR3, que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades que están mediadas o sostenidas a través del eje de CXCR3, incluyendo trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus sistémico eritematoso, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca), trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, COPD, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplante, fibrosis (por ejemplo, cirrosis hepática), neurodegeneración y afecciones que implican la muerte neuronal (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington) y cáncer.

1) En una primera realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en los que

R¹ representa heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heterocicilil-alquilo(C₁₋₂), en el que el heterocicilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo y en el que el heterocicilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;

R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa arilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) y ciano; aril-alquilo(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos con halógeno; heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, hidroxilo, ciano, fenilo, piridinilo y heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; aril-alquil(C₁₋₂)-sulfonilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo; o **R⁶**-carbonilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo(C₁₋₂) o ciano;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o fluoroalquilo(C₁₋₂); y

R⁶ representa alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆), en el que el cicloalquilo está no sustituido o monosustituido con fenilo; cicloalquilo(C₅₋₆), en el que el cicloalquilo está anillado a un anillo de fenilo; alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂); arilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂) y di-alquil(C₁₋₂)-amino; aril-alquilo(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi(C₁₋₄); ariloxi-alquilo(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo; aril-alcoxi(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo; heterocicilil-alquilo(C₁₋₂), en el que el heterocicilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

Las definiciones proporcionadas en el presente documento están destinadas a aplicarse, de manera uniforme, a los compuestos de las Fórmulas (I) y (I_{Ar}), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición que exponga expresamente lo contrario proporcione una definición más amplia o más limitada. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar al término respectivo, independientemente

de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o todos los otros términos, según lo definido en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I), por ende, pueden estar presentes como mezclas de estereoisómeros o en forma estereoisoméricamente enriquecida, preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas en una forma conocida por un experto en la materia.

El término "enriquecido/a", por ejemplo, cuando se usa en el contexto de los enantiómeros, se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el enantiómero respectivo está presente en una relación (*mutatis mutandis*: pureza) de al menos 70:30 y notablemente de al menos 90:10 (*mutatis mutandis*: pureza de 70 %/90 %) con respecto al otro enantiómero respectivo. Preferentemente, el término se refiere al respectivo enantiómero esencialmente puro. El término "esencialmente", por ejemplo, cuando se usa en un término, tal como "esencialmente puro/a", se entiende en el contexto de la presente invención que significa especialmente que el respectivo estereoisómero/composición/compuesto, etc. consiste en una cantidad de al menos 90, especialmente de al menos 95 y notablemente de al menos 99 por ciento en peso del respectivo estereoisómero puro/composición/compuesto, etc.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En el caso de que un "halógeno" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa " R^3 ", el término "halógeno" significa preferentemente flúor o cloro. En el caso de que un "halógeno" sea un sustituyente de un "grupo arilo" de un "grupo aril-alquilo(C_{1-2})" que representa " R^3 ", el término "halógeno" significa preferentemente cloro. En el caso de que un "halógeno" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa " R^3 ", el término "halógeno" significa preferentemente flúor, cloro o bromo y más preferentemente flúor o cloro. En el caso de que R^4 represente "halógeno", el término significa preferentemente flúor, cloro o bromo y más preferentemente flúor. En el caso de que R^5 represente "halógeno", el término significa preferentemente flúor. En el caso de que un "halógeno" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa " R^6 ", el término "halógeno" significa preferentemente flúor o cloro y más preferentemente cloro. En el caso de que un "halógeno" sea un sustituyente de un "grupo arilo" de un "grupo aril-alquilo(C_{1-2})" que representa " R^6 ", el término "halógeno" significa preferentemente cloro.

El término "alquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. El término "alquilo(C_{x-y})" (siendo x e y, cada uno, un número entero), se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C_{1-4}) contiene entre uno y cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo(C_{1-4}) son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo(C_{1-3}) son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Los ejemplos de grupos alquilo(C_{1-2}) son metilo y etilo. En el caso de que un grupo "alquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" de un "grupo heteroaril-alquilo(C_{1-2})" que representa " R^1 ", el término "alquilo(C_{x-y})" significa preferentemente metilo o etilo y más preferentemente metilo. En el caso de que un grupo "alquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo heterociclil-alquilo(C_{1-2})" que representa " R^1 ", el término "alquilo(C_{x-y})" significa preferentemente metilo o etilo y más preferentemente metilo. En el caso de que un grupo "alquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa " R^3 ", el término "alquilo(C_{x-y})" significa preferentemente metilo. En el caso de que un grupo "alquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa " R^3 ", el término "alquilo(C_{x-y})" significa preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo y *terc*-butilo y más preferentemente metilo, etilo y *n*-propilo. En el caso de que R^6 represente "alquilo(C_{x-y})", el término significa preferentemente *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo y más preferentemente *iso*-propilo. En el caso de que un grupo "alquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa " R^6 ", el término "alquilo(C_{x-y})" significa preferentemente metilo. En el caso de que un grupo "alquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa " R^6 ", el término "alquilo(C_{x-y})" significa preferentemente metilo.

El término "alcoxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es según lo definido anteriormente. El término "alcoxi(C_{x-y})" (siendo x e y, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alcoxi, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi(C_{1-4}) significa un grupo de Fórmula alquil(C_{1-4})-O- en el que el término "alquilo(C_{1-4})" tiene la importancia previamente dada. Los ejemplos de grupos alcoxi(C_{1-4}) son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi (C_{1-2}) son metoxi y etoxi. En el caso de que un grupo "alcoxi(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa " R^3 ", el término "alcoxi(C_{x-y})" significa preferentemente metoxi. En el caso de que un grupo "alcoxi(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa " R^3 ", el término "alcoxi(C_{x-y})" significa preferentemente metoxi, etoxi e *iso*-propoxi. En el caso de que un grupo "alcoxi(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa " R^6 ", el término "alcoxi(C_{x-y})" significa preferentemente metoxi. En el caso de que un grupo "alcoxi(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo aril-alquilo(C_{1-2})" que representa " R^6 ", el término "alcoxi(C_{x-y})" significa preferentemente metoxi. El término "alcoxi(C_{xa-ya})-alquilo(C_{x-y})" (siendo x, xa, y e ya, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con alcoxi(C_{xa-ya}), según lo definido anteriormente, que contiene de xa a ya átomos de carbono. Por ejemplo, un "grupo alcoxi(C_{1-2})-alquilo(C_{1-2})" se refiere a un grupo alquilo(C_{1-2}), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con alcoxi(C_{1-2}), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi(C_{1-2})-alquilo(C_{1-2}) son metoxi-metilo, 1-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, etoxi-metilo, 1-etoxi-etilo y 2-etoxi-etilo. En el caso de que R^6 represente "alcoxi(C_{1-2})-alquilo(C_{1-2})", el término significa preferentemente metoxi-metilo.

El término "di-alquil(C_{x-y})-amino" (siendo x e y, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo amino (-NH₂) en el que cada átomo de hidrógeno se ha reemplazado independientemente con alquilo(C_{x-y}), según lo definido anteriormente, que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo "di-alquil(C₁₋₂)-amino" se refiere a un grupo amino (-NH₂) en el que cada átomo de hidrógeno se ha reemplazado independientemente con alquilo(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono. Los ejemplos de grupos di-alquil(C₁₋₂)-amino son *N,N*-dimetilamino, *N*-etil-*N*-metil-amino y *N,N*-dietilamino. En el caso de que un grupo "di-alquil(C_{x-y})-amino" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R³", el término "di-alquil(C_{x-y})-amino" significa preferentemente *N,N*-dimetilamino. En el caso de que un grupo "di-alquil(C_{x-y})-amino" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa "R⁶", el término "di-alquil(C_{x-y})-amino" significa preferentemente *N,N*-dimetilamino.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. El término "fluoroalquilo(C_{x-y})" (siendo x e y, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo(C₁₋₂) contiene uno o dos átomos de carbono, en el que de uno a cinco átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo(C₁₋₂) incluyen difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo(C₁), tales como trifluorometilo o difluorometilo. En el caso de que un grupo "fluoroalquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa "R³", el término "fluoroalquilo(C_{x-y})" significa preferentemente trifluorometilo. En el caso de que un grupo "fluoroalquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R³", el término "fluoroalquilo(C_{x-y})" significa preferentemente trifluorometilo. En el caso de que "R⁴" represente "fluoroalquilo(C_{x-y})", el término significa preferentemente trifluorometilo. En el caso de que "R⁵" represente "fluoroalquilo(C_{x-y})", el término significa preferentemente trifluorometilo. En el caso de que un grupo "fluoroalquilo(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa "R⁶", el término "fluoroalquilo(C_{x-y})" significa preferentemente trifluorometilo.

El término "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi, según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. El término "fluoroalcoxi(C_{x-y})" (siendo x e y, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalcoxi(C₁₋₂) contiene uno o dos átomos de carbono, en el que de uno a cinco átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi (C₁₋₂) incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. En el caso de que un grupo "fluoroalcoxi(C_{x-y})" sea un sustituyente de un "grupo arilo" que representa "R³", el término "fluoroalcoxi(C_{x-y})" significa preferentemente trifluorometoxi. En el caso de que un grupo "fluoroalcoxi(C_{x-y})" sea un sustituyente de un grupo "heteroarilo" que representa "R³", el término "fluoroalcoxi(C_{x-y})" significa preferentemente trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi y más preferentemente 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "oxo" se refiere a un átomo de oxígeno que está unido a un átomo de carbono de la parte remanente de la molécula por medio de un enlace doble.

El término "cicloalquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de tres a seis átomos de carbono. El término "cicloalquilo(C_{x-y})" (siendo x e y, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo cicloalquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo(C₃₋₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En el caso de que un grupo "cicloalquilo(C₃₋₆)" sea un sustituyente de un grupo "heteroarilo" que representa "R³", el término "cicloalquilo(C₃₋₆)" significa preferentemente ciclopropilo. En el caso de que "R⁶" represente un grupo "cicloalquilo(C₃₋₆)" no sustituido, el término significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y más preferentemente ciclopentilo. En el caso de que "R⁶" represente un grupo "cicloalquilo(C₃₋₆) monosustituido", el término significa preferentemente ciclopropilo monosustituido. En el caso que sea definido específicamente, un grupo cicloalquilo(C₅₋₆) puede estar anillado a un anillo de fenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo (C₅₋₆) anillados son indanilo y tetrahidronaftilo. En el caso de que "R⁶" represente "cicloalquilo(C₅₋₆)", en el que el cicloalquilo está anillado a un anillo de fenilo, el término significa preferentemente tetrahidronaftilo (y notablemente 1-tetrahidronaftilo).

El término "arilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o puede estar sustituido, según lo definido específicamente. Los ejemplos preferidos de "grupos arilo no sustituidos o sustituidos" que representan "R³" son fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo y 4-trifluorometoxi-fenilo; más preferidos son fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo y 4-ciano-fenilo. Los ejemplos preferidos de "grupos arilo no sustituidos o sustituidos" que representan "R⁶" son fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo y 3-dimetilamino-fenilo; más preferidos son 4-cloro-fenilo y 3,4-dicloro-fenilo.

El término "aril-alquilo(C_{x-y})" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con arilo no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Por ejemplo, un "grupo aril-alquilo(C₁₋₂)" se refiere a un grupo alquilo(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con arilo no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Los ejemplos son aril-metilo, 1-aril-etilo y 2-aril-etilo, en los que arilo se refiere a un grupo arilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Un ejemplo preferido de "aril-alquilo(C₁₋₂)" que representa "R³" es (4-cloro-fenil)-metilo. Los ejemplos preferidos de "aril-alquilo(C₁₋₂)" que representa "R⁶" son fenil-metilo, 1-fenil-etilo, 2-fenil-etilo, 2-(4-cloro-fenil)-etilo, 2-(3,4-dicloro-fenil)-etilo y 2-(4-metoxi-fenil)-etilo.

El término "aril-alcoxi(C_{x-y})" se refiere a un grupo alcoxi, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con arilo no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Por ejemplo, un "grupo aril-alcoxi(C₁₋₂)" se refiere a un grupo alcoxi(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con arilo no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Los ejemplos son aril-metoxi, 1-aril-etoxi y 2-aril-etoxi, en los que arilo se refiere a un grupo arilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Un ejemplo preferido de "aril-alcoxi(C₁₋₂)" que representa "**R**⁶" es benciloxi.

El término "ariloxi-alquilo(C_{x-y})" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con ariloxi no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente, en el que ariloxi se refiere a un grupo "aril-O-". Por ejemplo, un "grupo ariloxi-alquilo(C₁₋₂)" se refiere a un grupo alquilo(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con ariloxi no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Los ejemplos son ariloxi-metilo, 1-ariloxi-etilo y 2-ariloxi-etilo, en los que ariloxi se refiere a un grupo "aril-O-", según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Un ejemplo preferido de "ariloxi-alquilo(C₁₋₂)" que representa "**R**⁶" es feniloxi-metilo.

El término "aril-alquil(C_{x-y})-sulfonilo" se refiere a un grupo aril-alquilo(C_{x-y}), según lo definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula por medio de un grupo sulfonilo. Por ejemplo, un "grupo aril-alquil(C₁₋₂)-sulfonilo" se refiere a un grupo aril-alquilo(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que está unido al resto de la molécula por medio de un grupo sulfonilo. Los ejemplos son aril-metilsulfonilo, 1-aril-etilsulfonilo y 2-aril-etilsulfonilo, en los que arilo se refiere a un grupo arilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Un ejemplo preferido de "aril-alquil(C₁₋₂)-sulfonilo" que representa "**R**³" es fenil-metilsulfonilo (bencilsulfonilo).

El término "heteroarilo", usado por si solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente. Los ejemplos de "grupos heteroarilo, en los que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre" son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo e imidazopiridinilo. En el caso de un grupo heteroarilo que tiene una definición más restringida, la lista de ejemplos puede construirse a partir de la lista antes mencionada tomando en cuenta las respectivas restricciones. A modo de ejemplo, los ejemplos de "grupos heteroarilo, en los que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre" son furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo y pirazinilo. Los ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo" que representan "**R**³" son oxazolilo (notablemente, oxazol-2-ilo), tiazolilo (notablemente, tiazol-2-ilo), piridinilo (notablemente, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo), pirimidinilo (notablemente, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo y pirimidin-5-ilo), piridazinilo (notablemente, piridazin-3-ilo), pirazinilo (notablemente, pirazin-2-ilo), triazinilo (notablemente, triazin-2-ilo), benzoxazolilo (notablemente, benzoxazol-2-ilo) y benzotiazolilo (notablemente, benzotiazol-2-ilo); el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente; los ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos" que representan "**R**³" son 5-fenil-oxazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 4-etil-tiazol-2-ilo, 4-*terc*-butil-tiazol-2-ilo, 4-trifluorometil-tiazol-2-ilo, 4-ciano-tiazol-2-ilo, 4-fenil-tiazol-2-ilo, 4-(piridin-2-il)-tiazol-2-ilo, 5-cloro-tiazol-2-ilo, 5-ciano-tiazol-2-ilo, 5-fenil-tiazol-2-ilo, 5-(pirazol-1-ilmetil)-tiazol-2-ilo, 4,5-dimetil-tiazol-2-ilo, piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 5-trifluorometil-piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, pirimidin-2-ilo, 5-bromo-pirimidin-2-ilo, 5-metil-pirimidin-2-ilo, 2-metoxi-pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-etil-pirimidin-5-ilo, 2-propil-pirimidin-5-ilo, 2-ciclopropil-pirimidin-5-ilo, 2-metoxi-pirimidin-5-ilo, 2-etoxi-pirimidin-5-ilo, 2-*iso*-propoxi-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 6-metoxi-pirazin-2-ilo, 4,6-dimetoxi-triazin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, 6-fluoro-benzotiazol-2-ilo, 6-metil-benzotiazol-2-ilo y 6-ciano-benzotiazol-2-ilo. Los ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo" que representan "**R**⁶" son oxazolilo (notablemente, oxazol-4-ilo), pirazolilo (notablemente, pirazol-5-ilo) y quinolinilo (notablemente, quinolin-6-ilo); el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido según lo definido específicamente; los ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos" que representan "**R**⁶" son oxazol-4-ilo, 1-metil-pirazol-5-ilo y quinolin-6-ilo.

El término "heteroaril-alquilo(C_{x-y})" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heteroarilo sustituido o no sustituido según lo definido específicamente. Por ejemplo, un "grupo heteroaril-alquilo(C₁₋₂)" se refiere a un grupo alquilo(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heteroarilo no sustituido o sustituido según lo definido específicamente. Los ejemplos son heteroaril-metilo, 1-heteroaril-etilo y 2-heteroaril-etilo, en los que heteroarilo se refiere a un grupo heteroarilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido según lo definido específicamente. Los ejemplos preferidos de "heteroaril-alquilo(C₁₋₂)" que representan "**R**¹" son pirazolil-metilo (notablemente, pirazol-1-il-metilo), pirazolil-etilo (notablemente, 2-(pirazol-1-il)-etilo), triazolil-metilo (notablemente, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il-metilo y 1*H*-1,2,4-triazol-1-il-metilo), pirrolo[2,3-*b*]piridinil-metilo (notablemente, 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-il-metilo),

pirazolo[3,4-b]piridinil-metilo (notablemente, 1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-metilo y 2*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-metilo), e imidazo[4,5-b]piridinil-metilo (notablemente, 3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-metilo); el grupo heteroarilo de un "grupo heteroaril-alquilo(C₁₋₂)" que representa "**R**¹" puede estar no sustituido o sustituido según lo definido específicamente; los ejemplos preferidos de dichos grupos no sustituidos o sustituidos son 1*H*-pirazol-1-il-metilo, (3-metil-1*H*-pirazol-1-il)-metilo, (5-metil-1*H*-pirazol-1-il)-metilo, (3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-metilo, 2-(1*H*-pirazol-1-il)-etilo, 2*H*-1,2,3-triazol-2-il-metilo, (3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-metilo, 1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-metilo, 1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-metilo, 2*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-metilo y 3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-metilo. Un ejemplo preferido de "heteroaril-alquilo(C₁₋₂)", si es un sustituyente de un grupo heteroarilo que representa "**R**³", es pirazolil-metilo (notablemente, 1*H*-pirazol-1-il-metilo). Los ejemplos preferidos de "heteroaril-alquilo(C₁₋₂)" que representa "**R**⁶" son pirazolil-metilo (notablemente, 1*H*-pirazol-1-il-metilo), piridinil-metilo (notablemente, piridin-3-il-metilo), indolil-metilo (notablemente, 1*H*-indol-1-il-metilo) y bencimidazolil-metilo (notablemente, 1*H*-bencimidazol-1-il-metilo).

El término "heterociclil-alquilo(C_{x-y})" se refiere a un grupo alquilo, según lo definido anteriormente, que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heterociclilo no sustituido o sustituido según lo definido específicamente. Por ejemplo, un "grupo heterociclil-alquilo(C₁₋₂)" se refiere a un grupo alquilo(C₁₋₂), según lo definido anteriormente, que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con heterociclilo no sustituido o sustituido según lo definido específicamente. Los ejemplos son heterociclil-metilo, 1-heterociclil-etilo y 2-heterociclil-etilo, en los que heterociclilo se refiere a un grupo heterociclilo, según lo definido específicamente, grupo que puede estar no sustituido o sustituido según lo definido específicamente. Los ejemplos de "grupos heterociclilo", como se usa en "heterociclil-alquilo(C₁₋₂)", que representan "**R**¹" son pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, hexahidropirimidinilo y piperazinilo, que están independientemente anillados a un anillo de fenilo o piridinilo. Los ejemplos preferidos de "heterociclil-alquilo(C₁₋₂)" que representan "**R**¹" son indolin-1-il-metilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-metilo y 2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il-metilo; el grupo heterociclilo de un "grupo heterociclil-alquilo(C₁₋₂)" que representa "**R**¹" puede estar no sustituido o sustituido, según lo definido específicamente; los ejemplos preferidos de dichos grupos no sustituidos o sustituidos son 2-oxo-indolin-1-il-metilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-metilo y 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il-metilo. Los ejemplos de "grupos heterociclilo", como se usa en "heterociclil-alquilo(C₁₋₂)", que representan "**R**⁶" son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo y dioxanilo. Un ejemplo preferido de "heterociclil-alquilo(C₁₋₂)" que representa "**R**⁶" es morfolin-4-il-metilo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según la realización 1), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heterociclil-metilo, en el que el heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo y en el que el heterociclilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;

R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa arilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en los que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) y ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, ciano, fenilo, piridinilo y 1*H*-pirazol-1-il-metilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo(C₁₋₂) o ciano; y

R⁵ representa hidrógeno o halógeno;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según la realización 1), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo; o heterociclil-metilo seleccionado entre 2-oxo-indolin-1-il-metilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il-metilo y 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il-metilo;

R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa fenilo, que está no sustituido o monosustituido con flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, *n*-propilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi, dimetil-amino, ciano, fenilo, piridinilo y 1*H*-pirazol-1-il-metilo;

R⁴ representa hidrógeno, flúor, trifluorometilo o ciano; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 5 4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según la realización 1), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄);

R² representa hidrógeno o metilo;

- 10 **R³** representa fenilo, que está no sustituido o monosustituido con halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆),
15 alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, ciano, fenilo, piridinilo y 1*H*-pirazol-1-il-metilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno o (C₁₋₂)fluoroalquilo; y

R⁵ representa hidrógeno o halógeno;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 20 5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según la realización 1), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo;

- 25 **R²** representa hidrógeno o metilo;

R³ representa fenilo que está no sustituido o monosustituido con flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido con flúor, cloro, metilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi o dimetil-amino;

- 30 **R⁴** representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 35 6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄);

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 40 7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo se selecciona entre pirazolilo, triazolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo e imidazo[4,5-*b*]piridinilo y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo;

- 45 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en los que

R¹ representa (3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-metilo;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 50 9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en los que

R¹ representa heterociclil-metilo, en el que el heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo, y en el que el heterociclilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan

independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1), 2) o 6) a 9), en los que

- 5 **R³** representa fenilo que está no sustituido o monosustituido con halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi (C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, ciano, fenilo, piridinilo y 1*H*-pirazol-1-il-metilo;
10 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) o 6) a 9), en los que

- 15 **R³** representa fenilo que está no sustituido o monosustituido con halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo se selecciona entre piridinilo y pirimidinilo y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido con halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o di-alquil(C₁₋₂)-amino;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) o 6) a 9), en los que

R³ representa fenilo que está no sustituido o monosustituido con halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo (C₁₋₂), fluoroalcoxi (C₁₋₂) o ciano;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) o 6) a 9), en los que

- R³** representa heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, ciano, fenilo, piridinilo y 1*H*-pirazol-1-il-metilo;
30 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 9), en los que

- R³** representa heteroarilo, en el que el heteroarilo se selecciona entre piridinilo y pirimidinilo y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido con flúor, metilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi o dimetil-amino;
35 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) o 6) a 9), en los que

- 40 **R³** representa **R⁶**-carbonilo;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que

- 45 **R⁴** representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 15), en los que

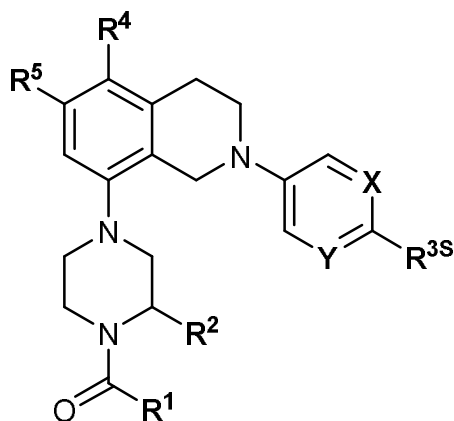
R⁴ representa flúor o trifluorometilo;
y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

- 50 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 4) o 6) a 17), en los que

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según la realización 1), que también son compuestos de Fórmula (I_{Ar})



Fórmula (I_{Ar})

en los que

R¹ representa heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heterociclil-alquilo(C₁₋₂), en el que el heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo, y en el que el heterociclilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;

R² representa hidrógeno o metilo;

X e **Y** representan =CH- y **R^{3s}** representa hidrógeno, halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi (C₁₋₂) o ciano; o **X** representa =CH- o =N-, **Y** representa =N- y

R^{3s} representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi (C₁₋₂) o di-alquil(C₁₋₂)-amino;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno o fluoroalquilo(C₁₋₂); y

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o fluoroalquilo(C₁₋₂);

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según la realización 19), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo; o heterociclil-metilo seleccionado entre 2-oxo-indolin-1-il-metilo y 2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il-metilo;

R² representa hidrógeno o metilo;

X e **Y** representan =CH- y **R^{3s}** representa hidrógeno, flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi o ciano; o **X** representa =CH- o =N-, **Y** representa =N- y **R^{3s}** representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, *iso*-propoxi, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetoxi o dimetil-amino;

R⁴ representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según la realización 19), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo;

R² representa hidrógeno o metilo;

X representa =N-;

Y representa =N-;

R^{3S} representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o di-alquil(C₁₋₂)-amino;

R⁴ representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

5 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según una cualquiera de las realizaciones 19) a 21), en los que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo se selecciona entre pirazolilo, triazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o

10 disustituido con metilo;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según una cualquiera de las realizaciones 19) a 21), en los que

R¹ representa (3,5-dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-metilo;

15 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según una cualquiera de las realizaciones 19), 20), 22) o 23), en los que

X e **Y** representan =CH-;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

20 25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según una cualquiera de las realizaciones 19), 20), 22) o 23), en los que

X representa =CH- e **Y** representa =N-;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según una cualquiera de las realizaciones 19), 20), 22) o 23), en los que

25

X representa =N- e **Y** representa =N-;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{Ar}) según una cualquiera de las realizaciones 25) o 26), en los que

30 **R^{3S}** representa alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 27), en los que el átomo de carbono del anillo de piperazina, que está unido a **R²**, es aquiral en caso de que **R²** represente hidrógeno y (*R*)-configurado en caso de que **R²** represente metilo;

35 y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) según una cualquiera de las realizaciones 1) a 27), en los que el átomo de carbono del anillo de piperazina, que está unido a **R²**, es aquiral en caso de que **R²** represente hidrógeno y (*S*)-configurado en caso de que **R²** represente metilo;

y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

40 30) Los ejemplos de compuestos de Fórmula (I), según lo definido en la realización 1), se seleccionan entre el grupo que consiste en:

2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((*R*)-2-metil-4-[2-(5-pirazol-1-ilmetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-

isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

45 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((*R*)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-

isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((*R*)-4-[2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-

piperazin-1-il)-etanona;

1-((*R*)-4-[2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-

50 dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((*R*)-2-metil-4-[2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-

8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

1-((*R*)-4-[2-(5-cloro-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-

dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

2-(8-((*R*)-4-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolin-2-il)-

55 tiazol-4-carbonitrilo;

- 2-(8-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-
tiazol-5-carbonitrilo;
- 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-metil-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-
isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 5 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-(8-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-
benzotiazol-6-carbonitrilo;
- 1-((R)-4-(2-benzooxazol-2-il-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-
10 pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-
2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(5-bromo-pirimidin-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-
15 dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-
(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
- 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-
etanona;
- 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-
20 metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-
piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-
2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 25 1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-
imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-
b]piridin-3-il-etanona;
- 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-propil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-
8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 30 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-
il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-
metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 35 1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-
pirazol-1-il-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-
[1,2,3]triazol-2-il-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-3-
40 pirazol-1-il-propan-1-ona;
- 1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-
b]piridin-3-il-etanona;
- 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
piperazin-1-il)-etanona;
- 45 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-
piperazin-1-il)-etanona;
- 1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-
b]piridin-1-il-etanona;
- 1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-
50 b]piridin-2-il-etanona;
- 1-(2-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-1,3-
dihidro-indol-2-ona;
- 1-((S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-
imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
- 55 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-
metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-
metil-pirazol-1-il)-etanona;
- 2-(2,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-1-((S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-
60 isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-
8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-
pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona;
- 65 1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-
metil-pirazol-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 5 1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona;
 2-(3-metil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 10 2-(5-metil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona;
 15 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 20 1-((R)-4-[2-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 25 1-((R)-4-[2-(2-dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 30 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
 35 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 40 1-((R)-4-(2-ciclopropancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(4-metoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 45 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-piridin-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(oxazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 50 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-metil-propan-1-ona;
 55 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-ciclopentancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 60 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-metil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 65 1-((R)-4-[2-(4-cloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-

- etanona;
 1-((R)-4-[2-(3,4-dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[2-(3-dimetilamino-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 (R)-1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-fenil-propan-1-ona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(1-fenil-ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 3-(4-cloro-fenil)-1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1-ona;
 1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-3-fenil-propan-1-ona;
 3-(3,4-dicloro-fenil)-1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1-ona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(quinolin-6-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-benzoimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-pirazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-morfolin-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-metil-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(4-cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 4-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-benzonitrilo;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-pirimidin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-metil-pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-metil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

- il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-propil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-tiazol-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 2-[8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-tiazol-4-carbonitrilo;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[5-fluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-etanona;
 éster bencílico del ácido 8-((R)-3-metil-4-(2-pirazol-1-il-acetil)-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-((R)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-[4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-[4-(2-pirrol-2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 éster bencílico del ácido 8-[4-[2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 1-[2-[4-(2-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
 1-metil-3-[2-oxo-2-[4-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;
 2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[4-(2-fenilmetansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(4-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-

etanona;

éster bencílico del ácido 5-bromo-8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

éster bencílico del ácido 5-ciano-8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y

1-[(R)-4-[5,6-difluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

o las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

31) La invención, por tanto, se refiere a compuestos de Fórmula (I), según lo definido en la realización 1), compuestos de Fórmula (I_{Ar}), según lo definido en la realización 19), y a dichos compuestos adicionalmente limitados por las características de una cualquiera de las realizaciones 2) a 18) y 20) a 30), todos bajo consideración de sus respectivas dependencias, en la medida en que están cubiertos por las reivindicaciones; a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y a tales compuestos para su uso como medicamentos, especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR3 o disfunción de ligandos que señalizan a través de CXCR3, tales como, especialmente, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer. Especialmente, las siguientes realizaciones relacionadas con los compuestos de las Fórmulas (I) y (I_{Ar}) son, por ende, posibles y se describen, en el presente documento, en forma individualizada: 1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 6+2+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+5+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+1, 8+5+1, 9+1, 9+2+1, 10+1, 10+2+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+7+1, 10+7+2+1, 10+7+3+1, 10+7+4+1, 10+7+5+1, 10+8+1, 10+8+2+1, 10+8+3+1, 10+8+4+1, 10+8+5+1, 10+9+1, 10+9+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+4+1, 11+6+1, 11+6+2+1, 11+7+1, 11+7+2+1, 11+7+3+1, 11+7+4+1, 11+7+5+1, 11+8+1, 11+8+2+1, 11+8+3+1, 11+8+4+1, 11+8+5+1, 11+9+1, 11+9+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+4+1, 12+6+1, 12+6+2+1, 12+7+1, 12+7+2+1, 12+7+3+1, 12+7+4+1, 12+7+5+1, 12+8+1, 12+8+2+1, 12+8+3+1, 12+8+4+1, 12+8+5+1, 12+9+1, 12+9+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+4+1, 13+6+1, 13+6+2+1, 13+7+1, 13+7+2+1, 13+7+3+1, 13+7+4+1, 13+7+5+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+1, 13+8+5+1, 13+9+1, 13+9+2+1, 14+1, 14+2+1, 14+3+1, 14+4+1, 14+5+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+7+1, 14+7+2+1, 14+7+3+1, 14+7+4+1, 14+7+5+1, 14+8+1, 14+8+2+1, 14+8+3+1, 14+8+4+1, 14+8+5+1, 14+9+1, 14+9+2+1, 15+1, 15+6+1, 15+6+2+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+7+3+1, 15+7+4+1, 15+7+5+1, 15+8+1, 15+8+2+1, 15+8+3+1, 15+8+4+1, 15+8+5+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+1, 16+5+1, 16+6+1, 16+6+2+1, 16+7+1, 16+7+2+1, 16+7+3+1, 16+7+4+1, 16+7+5+1, 16+8+1, 16+8+2+1, 16+8+3+1, 16+8+4+1, 16+8+5+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+10+1, 16+10+2+1, 16+10+6+1, 16+10+6+2+1, 16+10+7+1, 16+10+7+2+1, 16+10+7+3+1, 16+10+7+4+1, 16+10+7+5+1, 16+10+8+1, 16+10+8+2+1, 16+10+8+3+1, 16+10+8+4+1, 16+10+8+5+1, 16+10+9+1, 16+10+9+2+1, 16+11+1, 16+11+2+1, 16+11+4+1, 16+11+6+1, 16+11+6+2+1, 16+11+7+1, 16+11+7+2+1, 16+11+7+3+1, 16+11+7+4+1, 16+11+7+5+1, 16+11+8+1, 16+11+8+2+1, 16+11+8+3+1, 16+11+8+4+1, 16+11+8+5+1, 16+11+9+1, 16+11+9+2+1, 16+12+1, 16+12+2+1, 16+12+4+1, 16+12+6+1, 16+12+6+2+1, 16+12+7+1, 16+12+7+2+1, 16+12+7+3+1, 16+12+7+4+1, 16+12+7+5+1, 16+12+8+1, 16+12+8+2+1, 16+12+8+3+1, 16+12+8+4+1, 16+12+8+5+1, 16+12+9+1, 16+12+9+2+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+6+1, 16+13+7+1, 16+13+7+2+1, 16+13+7+3+1, 16+13+7+4+1, 16+13+7+5+1, 16+13+8+1, 16+13+8+2+1, 16+13+8+3+1, 16+13+8+4+1, 16+13+8+5+1, 16+13+9+1, 16+13+9+2+1, 16+14+1, 16+14+2+1, 16+14+3+1, 16+14+4+1, 16+14+5+1, 16+14+6+1, 16+14+6+2+1, 16+14+7+1, 16+14+7+2+1, 16+14+7+3+1, 16+14+7+4+1, 16+14+7+5+1, 16+14+8+1, 16+14+8+2+1, 16+14+8+3+1, 16+14+8+4+1, 16+14+8+5+1, 16+14+9+1, 16+14+9+2+1, 16+15+1, 16+15+6+1, 16+15+6+2+1, 16+15+7+1, 16+15+7+2+1, 16+15+7+3+1, 16+15+7+4+1, 16+15+7+5+1, 16+15+8+1, 16+15+8+2+1, 16+15+8+3+1, 16+15+8+4+1, 16+15+8+5+1, 16+15+9+1, 16+15+9+2+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+4+1, 17+5+1, 17+6+1, 17+6+2+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+7+3+1, 17+7+4+1, 17+7+5+1, 17+8+1, 17+8+2+1, 17+8+3+1, 17+8+4+1, 17+8+5+1, 17+9+1, 17+9+2+1, 17+10+1, 17+10+2+1, 17+10+6+1, 17+10+6+2+1, 17+10+7+1, 17+10+7+2+1, 17+10+7+3+1, 17+10+7+4+1, 17+10+7+5+1, 17+10+8+1, 17+10+8+2+1, 17+10+8+3+1, 17+10+8+4+1, 17+10+8+5+1, 17+10+9+1, 17+10+9+2+1, 17+11+1, 17+11+2+1, 17+11+4+1, 17+11+6+1, 17+11+6+2+1, 17+11+7+1, 17+11+7+2+1, 17+11+7+3+1, 17+11+7+4+1, 17+11+7+5+1, 17+11+8+1, 17+11+8+2+1, 17+11+8+3+1, 17+11+8+4+1, 17+11+8+5+1, 17+11+9+1, 17+11+9+2+1, 17+12+1, 17+12+2+1, 17+12+4+1, 17+12+6+1, 17+12+6+2+1, 17+12+7+1, 17+12+7+2+1, 17+12+7+3+1, 17+12+7+4+1, 17+12+7+5+1, 17+12+8+1, 17+12+8+2+1, 17+12+8+3+1, 17+12+8+4+1, 17+12+8+5+1, 17+12+9+1, 17+12+9+2+1, 17+13+1, 17+13+2+1, 17+13+4+1, 17+13+6+1, 17+13+6+2+1, 17+13+7+1, 17+13+7+2+1, 17+13+7+3+1, 17+13+7+4+1, 17+13+7+5+1, 17+13+8+1, 17+13+8+2+1, 17+13+8+3+1, 17+13+8+4+1, 17+13+8+5+1, 17+13+9+1, 17+13+9+2+1, 17+14+1, 17+14+2+1, 17+14+3+1, 17+14+4+1, 17+14+5+1, 17+14+6+1, 17+14+6+2+1, 17+14+7+1, 17+14+7+2+1, 17+14+7+3+1, 17+14+7+4+1, 17+14+7+5+1, 17+14+8+1, 17+14+8+2+1, 17+14+8+3+1, 17+14+8+4+1, 17+14+8+5+1, 17+14+9+1, 17+14+9+2+1, 17+15+1, 17+15+6+1, 17+15+6+2+1, 17+15+7+1, 17+15+7+2+1, 17+15+7+3+1, 17+15+7+4+1, 17+15+7+5+1, 17+15+8+1, 17+15+8+2+1, 17+15+8+3+1, 17+15+8+4+1, 17+15+8+5+1, 17+15+9+1, 17+15+9+2+1, 18+1, 18+2+1, 18+4+1, 18+6+1, 18+6+2+1, 18+7+1, 18+7+2+1, 18+7+3+1, 18+7+4+1, 18+7+5+1, 18+8+1, 18+8+2+1, 18+8+3+1, 18+8+4+1, 18+8+5+1, 18+9+1, 18+9+2+1, 18+10+1, 18+10+2+1, 18+10+6+1, 18+10+6+2+1, 18+10+7+1, 18+10+7+2+1, 18+10+7+3+1, 18+10+7+4+1, 18+10+7+5+1, 18+10+8+1, 18+10+8+2+1, 18+10+8+3+1, 18+10+8+4+1, 18+10+8+5+1, 18+10+9+1, 18+10+9+2+1, 18+11+1, 18+11+2+1, 18+11+4+1, 18+11+6+1, 18+11+6+2+1, 18+11+7+1, 18+11+7+2+1, 18+11+7+3+1, 18+11+7+4+1, 18+11+7+5+1, 18+11+8+1, 18+11+8+2+1,

18+11+8+3+1, 18+11+8+4+1, 18+11+8+5+1, 18+11+9+1, 18+11+9+2+1, 18+12+1, 18+12+2+1, 18+12+4+1,
 18+12+6+1, 18+12+6+2+1, 18+12+7+1, 18+12+7+2+1, 18+12+7+3+1, 18+12+7+4+1, 18+12+7+5+1, 18+12+8+1,
 18+12+8+2+1, 18+12+8+3+1, 18+12+8+4+1, 18+12+8+5+1, 18+12+9+1, 18+12+9+2+1, 18+13+1, 18+13+2+1,
 18+13+4+1, 18+13+6+1, 18+13+6+2+1, 18+13+7+1, 18+13+7+2+1, 18+13+7+3+1, 18+13+7+4+1, 18+13+7+5+1,
 5 18+13+8+1, 18+13+8+2+1, 18+13+8+3+1, 18+13+8+4+1, 18+13+8+5+1, 18+13+9+1, 18+13+9+2+1, 18+14+1,
 18+14+2+1, 18+14+3+1, 18+14+4+1, 18+14+5+1, 18+14+6+1, 18+14+6+2+1, 18+14+7+1, 18+14+7+2+1,
 18+14+7+3+1, 18+14+7+4+1, 18+14+7+5+1, 18+14+8+1, 18+14+8+2+1, 18+14+8+3+1, 18+14+8+4+1,
 18+14+8+5+1, 18+14+9+1, 18+14+9+2+1, 18+15+1, 18+15+6+1, 18+15+6+2+1, 18+15+7+1, 18+15+7+2+1,
 18+15+7+3+1, 18+15+7+4+1, 18+15+7+5+1, 18+15+8+1, 18+15+8+2+1, 18+15+8+3+1, 18+15+8+4+1,
 10 18+15+8+5+1, 18+15+9+1, 18+15+9+2+1, 18+16+1, 18+16+2+1, 18+16+3+1, 18+16+4+1, 18+16+5+1, 18+16+6+1,
 18+16+6+2+1, 18+16+7+1, 18+16+7+2+1, 18+16+7+3+1, 18+16+7+4+1, 18+16+7+5+1, 18+16+8+1, 18+16+8+2+1,
 18+16+8+3+1, 18+16+8+4+1, 18+16+8+5+1, 18+16+9+1, 18+16+9+2+1, 18+16+10+1, 18+16+10+2+1,
 18+16+10+6+1, 18+16+10+6+2+1, 18+16+10+7+1, 18+16+10+7+2+1, 18+16+10+7+3+1, 18+16+10+7+4+1,
 18+16+10+7+5+1, 18+16+10+8+1, 18+16+10+8+2+1, 18+16+10+8+3+1, 18+16+10+8+4+1, 18+16+10+8+5+1,
 15 18+16+10+9+1, 18+16+10+9+2+1, 18+16+11+1, 18+16+11+2+1, 18+16+11+4+1, 18+16+11+6+1,
 18+16+11+6+2+1, 18+16+11+7+1, 18+16+11+7+2+1, 18+16+11+7+3+1, 18+16+11+7+4+1, 18+16+11+7+5+1,
 18+16+11+8+1, 18+16+11+8+2+1, 18+16+11+8+3+1, 18+16+11+8+4+1, 18+16+11+8+5+1, 18+16+11+9+1,
 18+16+11+9+2+1, 18+16+12+1, 18+16+12+2+1, 18+16+12+4+1, 18+16+12+6+1, 18+16+12+6+2+1,
 18+16+12+7+1, 18+16+12+7+2+1, 18+16+12+7+3+1, 18+16+12+7+4+1, 18+16+12+7+5+1, 18+16+12+8+1,
 20 18+16+12+8+1, 18+16+12+8+2+1, 18+16+12+8+3+1, 18+16+12+8+4+1, 18+16+12+8+5+1, 18+16+12+9+1, 18+16+12+9+2+1,
 18+16+13+1, 18+16+13+2+1, 18+16+13+4+1, 18+16+13+6+1, 18+16+13+6+2+1, 18+16+13+7+1, 18+16+13+7+2+1,
 18+16+13+7+3+1, 18+16+13+7+4+1, 18+16+13+7+5+1, 18+16+13+8+1, 18+16+13+8+2+1, 18+16+13+8+3+1,
 18+16+13+8+4+1, 18+16+13+8+5+1, 18+16+13+9+1, 18+16+13+9+2+1, 18+16+14+1, 18+16+14+2+1,
 18+16+14+3+1, 18+16+14+4+1, 18+16+14+5+1, 18+16+14+6+1, 18+16+14+6+2+1,
 25 18+16+14+7+1, 18+16+14+7+2+1, 18+16+14+7+3+1, 18+16+14+7+4+1, 18+16+14+7+5+1, 18+16+14+8+1,
 18+16+14+8+2+1, 18+16+14+8+3+1, 18+16+14+8+4+1, 18+16+14+8+5+1, 18+16+14+9+1, 18+16+14+9+2+1,
 18+16+15+1, 18+16+15+6+1, 18+16+15+6+2+1, 18+16+15+7+1, 18+16+15+7+2+1, 18+16+15+7+3+1,
 18+16+15+7+4+1, 18+16+15+7+5+1, 18+16+15+8+1, 18+16+15+8+2+1, 18+16+15+8+3+1, 18+16+15+8+4+1,
 18+16+15+8+5+1, 18+16+15+9+1, 18+16+15+9+2+1, 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+3+1, 18+17+4+1, 18+17+5+1,
 30 18+17+6+1, 18+17+6+2+1, 18+17+7+1, 18+17+7+2+1, 18+17+7+3+1, 18+17+7+4+1, 18+17+7+5+1, 18+17+8+1,
 18+17+8+2+1, 18+17+8+3+1, 18+17+8+4+1, 18+17+8+5+1, 18+17+9+1, 18+17+9+2+1, 18+17+10+1,
 18+17+10+2+1, 18+17+10+6+1, 18+17+10+6+2+1, 18+17+10+7+1, 18+17+10+7+2+1, 18+17+10+7+3+1,
 18+17+10+7+4+1, 18+17+10+7+5+1, 18+17+10+8+1, 18+17+10+8+2+1, 18+17+10+8+3+1, 18+17+10+8+4+1,
 18+17+10+8+5+1, 18+17+10+9+1, 18+17+10+9+2+1, 18+17+11+1, 18+17+11+2+1, 18+17+11+4+1,
 35 18+17+11+6+1, 18+17+11+6+2+1, 18+17+11+7+1, 18+17+11+7+2+1, 18+17+11+7+3+1, 18+17+11+7+4+1, 18+17+11+7+5+1,
 18+17+11+8+1, 18+17+11+8+2+1, 18+17+11+8+3+1, 18+17+11+8+4+1, 18+17+11+8+5+1, 18+17+11+9+1,
 18+17+11+9+2+1, 18+17+12+1, 18+17+12+2+1, 18+17+12+4+1, 18+17+12+6+1, 18+17+12+6+2+1,
 18+17+12+7+1, 18+17+12+7+2+1, 18+17+12+7+3+1, 18+17+12+7+4+1, 18+17+12+7+5+1, 18+17+12+8+1,
 18+17+12+8+2+1, 18+17+12+8+3+1, 18+17+12+8+4+1, 18+17+12+8+5+1, 18+17+12+9+1,
 40 18+17+12+9+2+1, 18+17+13+1, 18+17+13+2+1, 18+17+13+4+1, 18+17+13+6+1, 18+17+13+6+2+1,
 18+17+13+7+1, 18+17+13+7+2+1, 18+17+13+7+3+1, 18+17+13+7+4+1, 18+17+13+7+5+1, 18+17+13+8+1,
 18+17+13+8+2+1, 18+17+13+8+3+1, 18+17+13+8+4+1, 18+17+13+8+5+1, 18+17+13+9+1, 18+17+13+9+2+1,
 18+17+14+1, 18+17+14+2+1, 18+17+14+3+1, 18+17+14+4+1, 18+17+14+5+1, 18+17+14+6+1, 18+17+14+6+2+1,
 18+17+14+7+1, 18+17+14+7+2+1, 18+17+14+7+3+1, 18+17+14+7+4+1, 18+17+14+7+5+1, 18+17+14+8+1,
 45 18+17+14+8+1, 18+17+14+8+2+1, 18+17+14+8+3+1, 18+17+14+8+4+1, 18+17+14+8+5+1, 18+17+14+9+1, 18+17+14+9+2+1,
 18+17+15+1, 18+17+15+6+1, 18+17+15+6+2+1, 18+17+15+7+1, 18+17+15+7+2+1, 18+17+15+7+3+1,
 18+17+15+7+4+1, 18+17+15+7+5+1, 18+17+15+8+1, 18+17+15+8+2+1, 18+17+15+8+3+1, 18+17+15+8+4+1,
 18+17+15+8+5+1, 18+17+15+9+1, 18+17+15+9+2+1, 19+1, 20+19+1, 21+19+1, 22+19+1, 22+20+19+1,
 22+21+19+1, 23+19+1, 23+20+19+1, 23+21+19+1, 24+19+1, 24+20+19+1, 24+22+19+1, 24+22+20+19+1,
 50 24+22+21+19+1, 24+23+19+1, 24+23+20+19+1, 24+23+21+19+1, 25+19+1, 25+20+19+1, 25+22+19+1,
 25+22+20+19+1, 25+22+21+19+1, 25+23+19+1, 25+23+20+19+1, 25+23+21+19+1, 26+19+1, 26+20+19+1,
 26+22+19+1, 26+22+20+19+1, 26+22+21+19+1, 26+23+19+1, 26+23+20+19+1, 26+23+21+19+1, 27+25+19+1,
 27+25+20+19+1, 27+25+22+19+1, 27+25+22+20+19+1, 27+25+22+21+19+1, 27+25+23+19+1,
 27+25+23+20+19+1, 27+25+23+21+19+1, 27+26+19+1, 27+26+20+19+1, 27+26+22+19+1, 27+26+22+20+19+1,
 55 27+26+22+21+19+1, 27+26+23+19+1, 27+26+23+20+19+1, 27+26+23+21+19+1, 28+1, 28+2+1, 28+3+1, 28+4+1,
 28+5+1, 28+6+1, 28+6+2+1, 28+7+1, 28+7+2+1, 28+7+3+1, 28+7+4+1, 28+7+5+1, 28+8+1, 28+8+2+1, 28+8+3+1,
 28+8+4+1, 28+8+5+1, 28+9+1, 28+9+2+1, 28+10+1, 28+10+2+1, 28+10+6+1, 28+10+6+2+1, 28+10+7+1,
 28+10+7+2+1, 28+10+7+3+1, 28+10+7+4+1, 28+10+7+5+1, 28+10+8+1, 28+10+8+2+1, 28+10+8+3+1,
 28+10+8+4+1, 28+10+8+5+1, 28+10+9+1, 28+10+9+2+1, 28+11+1, 28+11+2+1, 28+11+4+1, 28+11+6+1,
 60 28+11+6+2+1, 28+11+7+1, 28+11+7+2+1, 28+11+7+3+1, 28+11+7+4+1, 28+11+7+5+1, 28+11+8+1, 28+11+8+2+1,
 28+11+8+3+1, 28+11+8+4+1, 28+11+8+5+1, 28+11+9+1, 28+11+9+2+1, 28+14+1, 28+14+2+1, 28+14+3+1,
 28+14+4+1, 28+14+5+1, 28+14+6+1, 28+14+6+2+1, 28+14+7+1, 28+14+7+2+1, 28+14+7+3+1, 28+14+7+4+1,
 28+14+7+5+1, 28+14+8+1, 28+14+8+2+1, 28+14+8+3+1, 28+14+8+4+1, 28+14+8+5+1, 28+14+9+1, 28+14+9+2+1,
 28+17+1, 28+17+2+1, 28+17+3+1, 28+17+4+1, 28+17+5+1, 28+17+6+1, 28+17+6+2+1, 28+17+7+1, 28+17+7+2+1,
 65 28+17+7+3+1, 28+17+7+4+1, 28+17+7+5+1, 28+17+8+1, 28+17+8+2+1, 28+17+8+3+1, 28+17+8+4+1,
 28+17+8+5+1, 28+17+9+1, 28+17+9+2+1, 28+17+10+1, 28+17+10+2+1, 28+17+10+6+1, 28+17+10+6+2+1,

28+17+10+7+1, 28+17+10+7+2+1, 28+17+10+7+3+1, 28+17+10+7+4+1, 28+17+10+7+5+1, 28+17+10+ 8+1, 28+17+10+8+2+1, 28+17+10+8+3+1, 28+17+10+8+4+1, 28+17+10+8+5+1, 28+17+10+9+1, 28+17+10+9+2+1, 28+17+11+1, 28+17+11+2+1, 28+17+11+4+1, 28+17+11+6+1, 28+17+11+6+2+1, 28+17+11+7+1, 28+17+11+7+2+1, 28+17+11+7+3+1, 28+17+11+7+4+1, 28+17+11+7+5+1, 28+17+11+8+1, 28+17+11+8+2+1, 28+17+11+8+ 3+1, 28+17+11+8+4+1, 28+17+11+8+5+1, 28+17+11+9+1, 28+17+11+9+2+1, 28+17+12+1, 28+17+12+2+1, 28+17+12+4+1, 28+17+12+6+1, 28+17+12+6+2+1, 28+17+12+7+1, 28+17+12+7+2+1, 28+17+12+7+3+1, 28+17+12+7+4+1, 28+17+12+7+ 5+1, 28+17+12+8+1, 28+17+12+8+2+1, 28+17+12+8+3+1, 28+17+12+8+4+1, 28+17+12+8+5+1, 28+17+12+9+1, 28+17+12+9+2+1, 28+17+13+1, 28+17+13+2+1, 28+17+13+4+1, 28+17+13+6+1, 28+17+13+6+2+1, 28+17+13+7+1, 28+17+13+7+2+1, 28+17+13+7+3+1, 28+17+13+7+4+1, 28+17+13+7+5+1, 28+17+13+8+1, 28+17+13+8+ 2+1, 28+17+13+8+3+1, 28+17+13+8+4+1, 28+17+13+8+5+1, 28+17+13+9+1, 28+17+13+9+2+1, 28+17+14+1, 28+17+14+2+1, 28+17+14+3+1, 28+17+14+4+1, 28+17+14+5+1, 28+17+14+6+1, 28+17+14+6+2+1, 28+17+14+7+1, 28+17+14+7+2+1, 28+17+14+7+3+1, 28+17+14+7+4+1, 28+17+14+7+5+1, 28+17+14+8+1, 28+17+14+8+ 2+1, 28+17+14+8+3+1, 28+17+14+8+4+1, 28+17+14+8+5+1, 28+17+14+9+1, 28+17+14+9+2+1, 28+17+15+1, 28+17+15+6+1, 28+17+15+7+1, 28+17+15+7+2+1, 28+17+15+7+3+1, 28+17+15+7+4+1, 28+17+15+7+5+1, 28+17+15+ 8+1, 28+17+15+8+2+1, 28+17+15+8+3+1, 28+17+15+8+4+1, 28+17+15+8+5+1, 28+17+15+9+1, 28+17+15+9+2+1, 28+19+1, 28+20+19+1, 28+21+19+1, 28+22+19+1, 28+22+20+19+1, 28+22+21+19+1, 28+23+19+1, 28+23+20+19+1, 28+23+21+19+1, 28+24+19+1, 28+24+20+19+1, 28+24+22+19+1, 28+24+22+20+19+1, 28+24+22+21+ 19+1, 28+24+23+19+1, 28+24+23+20+19+1, 28+24+23+21+19+1, 28+25+19+1, 28+25+20+19+1, 28+25+22+19+1, 28+25+22+20+19+1, 28+25+22+21+19+1, 28+25+23+ 19+1, 28+25+23+20+19+1, 28+25+23+21+19+1, 28+26+19+1, 28+26+20+19+1, 28+26+22+19+1, 28+26+22+20+19+1, 28+26+22+21+19+1, 28+26+23+19+1, 28+26+23+20+19+1, 28+26+23+21+19+1, 29+1, 29+2+1, 29+3+1, 29+4+1, 29+5+1, 29+6+1, 29+6+2+1, 29+7+1, 29+7+2+1, 29+7+3+1, 29+7+4+1, 29+7+5+1, 29+8+1, 29+8+2+1, 29+8+3+1, 29+8+4+1, 29+8+5+1, 29+9+1, 29+9+2+1, 29+10+1, 29+10+2+1, 29+10+6+1, 29+10+6+2+1, 29+10+7+1, 29+10+7+2+1, 29+10+7+3+1, 29+10+7+4+1, 29+10+7+5+1, 29+10+8+1, 29+10+8+2+1, 29+10+8+3+1, 29+10+8+4+1, 29+10+8+5+1, 29+10+9+1, 29+10+9+2+1, 29+11+1, 29+11+2+1, 29+11+4+1, 29+11+6+1, 29+11+6+2+1, 29+11+7+1, 29+11+7+2+1, 29+11+7+3+1, 29+11+7+4+1, 29+11+7+5+1, 29+11+8+1, 29+11+8+2+1, 29+11+8+3+1, 29+11+8+4+1, 29+11+8+5+1, 29+11+9+1, 29+11+9+2+1, 29+14+1, 29+14+2+1, 29+14+3+1, 29+14+4+1, 29+14+5+1, 29+14+6+1, 29+14+6+2+1, 29+14+7+1, 29+14+7+2+1, 29+14+7+3+1, 29+14+7+4+1, 29+14+7+5+1, 29+14+8+1, 29+14+8+2+1, 29+14+8+3+1, 29+14+8+4+1, 29+14+8+5+1, 29+14+9+1, 29+14+9+2+1, 29+17+1, 29+17+2+1, 29+17+3+1, 29+17+4+1, 29+17+5+1, 29+17+6+1, 29+17+6+2+1, 29+17+7+1, 29+17+7+2+1, 29+17+7+3+1, 29+17+7+4+1, 29+17+7+5+1, 29+17+8+1, 29+17+8+2+1, 29+17+8+3+1, 29+17+8+4+1, 29+17+8+5+1, 29+17+9+1, 29+17+9+2+1, 29+17+10+1, 29+17+10+2+1, 29+17+10+6+1, 29+17+10+6+2+1, 29+17+10+7+1, 29+17+10+7+2+1, 29+17+10+7+3+1, 29+17+10+7+4+1, 29+17+10+7+5+1, 29+17+10+ 8+1, 29+17+10+8+2+1, 29+17+10+8+3+1, 29+17+10+8+4+1, 29+17+10+8+5+1, 29+17+10+9+1, 29+17+10+9+2+1, 29+17+11+1, 29+17+11+2+1, 29+17+11+4+1, 29+17+11+6+1, 29+17+11+6+2+1, 29+17+11+7+1, 29+17+11+7+2+1, 29+17+11+7+3+1, 29+17+11+7+4+1, 29+17+11+7+5+1, 29+17+11+8+1, 29+17+11+8+2+1, 29+17+11+8+ 3+1, 29+17+11+8+4+1, 29+17+11+8+5+1, 29+17+11+9+1, 29+17+11+9+2+1, 29+17+12+1, 29+17+12+2+1, 29+17+12+4+1, 29+17+12+6+1, 29+17+12+6+2+1, 29+17+12+7+1, 29+17+12+7+2+1, 29+17+12+7+3+1, 29+17+12+7+4+1, 29+17+12+7+ 5+1, 29+17+12+8+1, 29+17+12+8+2+1, 29+17+12+8+3+1, 29+17+12+8+4+1, 29+17+12+8+5+1, 29+17+12+9+1, 29+17+12+9+2+1, 29+17+13+1, 29+17+13+2+1, 29+17+13+4+1, 29+17+13+6+1, 29+17+13+6+2+1, 29+17+13+7+1, 29+17+13+7+2+1, 29+17+13+7+3+1, 29+17+13+7+4+1, 29+17+13+7+5+1, 29+17+13+8+1, 29+17+13+8+2+1, 29+17+13+8+3+1, 29+17+13+8+4+1, 29+17+13+8+5+1, 29+17+13+9+1, 29+17+13+9+2+1, 29+17+14+1, 29+17+14+2+1, 29+17+14+3+1, 29+17+14+4+1, 29+17+14+5+1, 29+17+14+6+1, 29+17+14+6+2+1, 29+17+14+7+1, 29+17+14+7+2+1, 29+17+14+7+3+1, 29+17+14+7+4+1, 29+17+14+7+5+1, 29+17+14+8+1, 29+17+14+ 8+2+1, 29+17+14+8+3+1, 29+17+14+8+4+1, 29+17+14+8+5+1, 29+17+14+9+1, 29+17+14+9+2+1, 29+17+15+1, 29+17+15+6+1, 29+17+15+6+2+1, 29+17+15+7+1, 29+17+15+7+2+1, 29+17+15+7+3+1, 29+17+15+7+4+1, 29+17+15+7+5+1, 29+17+15+ 8+1, 29+17+15+8+2+1, 29+17+15+8+3+1, 29+17+15+8+4+1, 29+17+15+8+5+1, 29+17+15+9+1, 29+17+15+9+2+1, 29+19+1, 29+20+19+1, 29+21+19+1, 29+22+19+1, 29+22+20+19+1, 29+22+21+19+1, 29+23+19+1, 29+23+20+19+1, 29+23+21+19+1, 29+24+19+1, 29+24+20+19+1, 29+24+22+19+1, 29+24+22+20+19+1, 29+24+22+21+ 19+1, 29+24+23+19+1, 29+24+23+20+19+1, 29+24+23+21+19+1, 29+25+19+1, 29+25+20+19+1, 29+25+22+19+1, 29+25+22+20+19+1, 29+25+22+21+19+1, 29+25+23+ 19+1, 29+25+23+20+19+1, 29+25+23+21+19+1, 29+26+19+1, 29+26+20+19+1, 29+26+22+19+1, 29+26+22+20+19+1, 29+26+22+21+19+1, 29+26+23+19+1, 29+26+23+20+19+1, 29+26+23+21+19+1 y 30+1; en la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones según su numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “6+2+1”, por ejemplo, se refiere a la realización 6), que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir, la realización “6+2+1” corresponde a los compuestos de la realización 1) adicionalmente limitados por las características de las realizaciones 2) y 6).

Cuando se usa la forma plural para los compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, esto quiere decir también un solo compuesto, sal, composición farmacéutica, enfermedad o similar.

Cualquier referencia a un compuesto de Fórmula (I), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), debe entenderse como que hace referencia también a las sales (y, especialmente, a las sales

farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según lo adecuado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido y/o base inorgánicas u orgánicas que dependen de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para una referencia, véase, por ejemplo, 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 y 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

La presente invención incluye, además, compuestos isotópicamente marcados, especialmente marcados con ^2H (deuterio) de Fórmula (I), compuestos que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I), excepto en que uno o más átomos se han reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos isotópicamente marcados, especialmente aquellos marcados con ^2H (deuterio) de Fórmula (I) y las sales de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, dando como resultado, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, o puede conducir a una reducción de la inhibición de enzimas del citocromo P450, dando como resultado, por ejemplo, un perfil mejorado de seguridad. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula (I) no están isotópicamente marcados o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una subrealización, los compuestos de Fórmula (I) no están isotópicamente marcados de modo alguno. Los compuestos isotópicamente marcados de Fórmula (I) pueden prepararse en analogía a los procedimientos descritos más adelante en el presente documento, pero usando la variación isotópica adecuada de reactivos o materiales de partida adecuados.

Siempre que se use la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe entenderse que los puntos extremos del intervalo indicado quedan incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se describe un intervalo de temperatura como entre 40 °C y 80 °C, esto quiere decir que los puntos extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si se define una variable como que es un número entero entre 1 y 4, esto quiere decir que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

A menos que se use con respecto a las temperaturas, el término "aproximadamente" (o, como alternativa, "alrededor") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de X menos el 10 % de X a X más el 10 % de X y, preferentemente, a un intervalo que se extiende de X menos el 5 % de X a X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o, como alternativa, "alrededor") colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende de la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y, preferentemente, a un intervalo que se extiende de Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Además, el término "temperatura ambiente" usado en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Los compuestos de Fórmula (I), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (tal como, especialmente, oral) o parenteral (incluyendo la aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas puede realizarse de una manera que sea conocida por cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, Edición n.º 21 (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) dando forma a los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente, en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas de administración galénica, junto con materiales portadores sólidos o líquidos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, adecuados y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales. También se describe un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31).

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está comprendida entre 1 mg y 1000 mg al día, particularmente entre 5 mg y 500 mg al día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg al día, especialmente entre 50 mg y 200 mg al día.

Para evitar cualquier tipo de duda, si se describen los compuestos como útiles para la prevención o tratamiento de determinadas enfermedades, dichos compuestos son igualmente adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades. También se describe un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno, según lo mencionado más adelante, en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos según la Fórmula (I), según lo definido en una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para la prevención o tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR3 o disfunción de ligandos que señalizan a través de CXCR3.

Tales trastornos relacionados con una disfunción del receptor CXCR3 o de sus ligandos son enfermedades o trastornos en los que se requiere un modulador de un receptor CXCR3 humano. Los trastornos mencionados anteriormente pueden definirse, en particular, como que comprenden trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

Los trastornos autoinmunitarios pueden definirse como que comprenden artritis reumatoide (RA, por sus siglas en inglés); esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés); enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, por sus siglas en inglés); que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); lupus sistémico eritematoso (SLE, por sus siglas en inglés); soriasis; artritis soriásica; nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; síndrome antifosfolípido; tiroiditis, tal como tiroiditis de Hashimoto; tiroiditis linfocítica; miastenia grave; diabetes de tipo 1; uveítis; epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada a la enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomiелitis alérgica; enfermedades atópicas, tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; y enfermedades autoinmunitarias posinfecciosas, incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis posinfecciosa.

Las enfermedades inflamatorias pueden definirse como que comprenden asma; COPD; aterosclerosis; miocarditis; síndrome de sequedad ocular (que comprende el síndrome de sequedad ocular de Sjögren); miopatías (que comprenden miopatías inflamatorias); sarcoidosis; hipertensión arterial pulmonar, especialmente asociada a sarcoidosis; y obesidad.

Las enfermedades infecciosas pueden definirse como que comprenden enfermedades mediadas por diversos agentes infecciosos y complicaciones que son el resultado de las mismas; tales como malaria, malaria cerebral, lepra, tuberculosis, gripe, toxoplasma gondii, dengue, hepatitis B y C, herpes simple, leishmania, clamidia trachomatis, enfermedad de Lyme, virus del Nilo occidental.

El rechazo de trasplante puede definirse como que comprende el rechazo de órganos trasplantados, tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped; y vasculopatía de aloinjerto crónica.

La fibrosis puede definirse como que comprende cirrosis hepática (que comprende cirrosis biliar primaria (PBC, por sus siglas en inglés) y hepatitis autoinmunitaria), fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis endomiocárdica, esclerosis sistémica y atrofibrosis.

Los trastornos neurodegenerativos pueden definirse como que comprenden neurodegeneración y afecciones que implican la muerte neuronal, tales como esclerosis múltiple (incluyendo esclerosis múltiple remitente recidivante y esclerosis múltiple progresiva), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia asociada al VIH, neurodegeneración mediada por priones, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, neuromielitis óptica, síndrome clínicamente aislado, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, traumatismo de médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, narcolepsia, neuralgia del glosofaríngeo, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo, atrofia muscular espinal y malaria cerebral.

El cáncer puede definirse como que comprende todo tipo de cánceres, tales como cáncer de intestino grueso, cáncer rectal, cáncer mamario, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer estomacal, cáncer hepático, cáncer del ducto biliar, cáncer del bazo, cáncer renal, cáncer de vejiga urinaria, cáncer uterino, cáncer ovárico, cáncer de cuello uterino, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, tumor cerebral, tumor de sangre, adenoma de basófilos, prolactinoma, hiperprolactinemia, adenomas, cáncer de endometrio, cáncer de colon; leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés); y, especialmente, la diseminación metastásica de esos cánceres.

Especialmente, los compuestos de Fórmula (I), según una cualquiera de las realizaciones 1) a 31), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas entre una, varias o todas de los grupos siguientes de enfermedades y trastornos:

1) trastornos autoinmunitarios seleccionados entre artritis reumatoide (RA); esclerosis múltiple (MS); enfermedad intestinal inflamatoria (IBD; que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); lupus sistémico eritematoso (SLE); soriasis; nefritis lúpica; y diabetes de tipo I;

2) enfermedades inflamatorias seleccionadas entre COPD; síndrome de sequedad ocular (que comprende el síndrome de Sjögren de sequedad ocular); miopatías (que comprenden miopatías inflamatorias); y sarcoidosis;

3) rechazo de trasplante seleccionado entre enfermedades de injerto contra huésped;

4) fibrosis seleccionada entre cirrosis hepática (que comprende cirrosis biliar primaria (PBC, por sus siglas en

inglés) y hepatitis autoinmunitaria); y

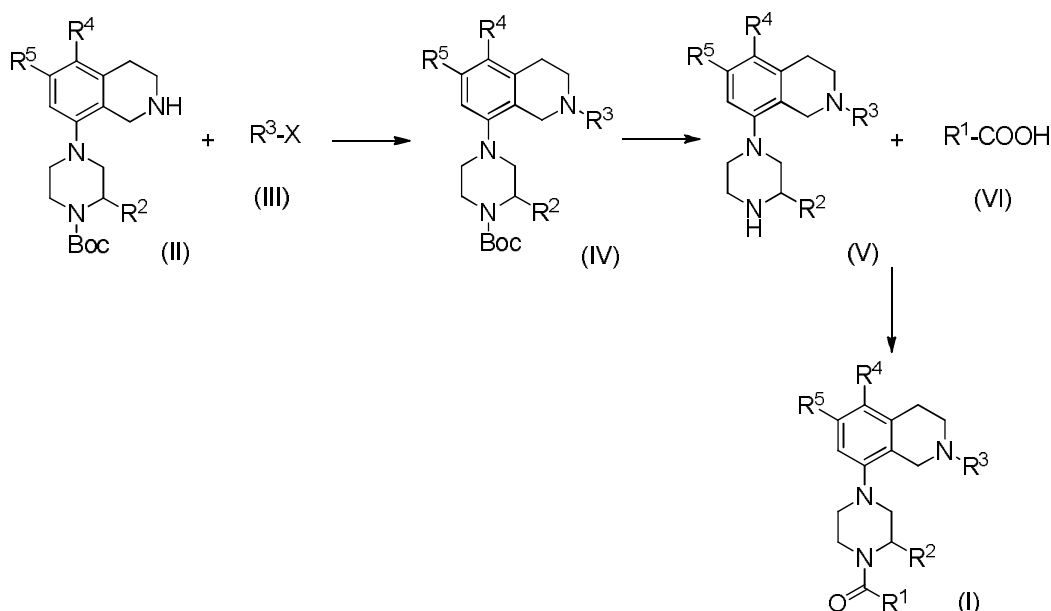
5) trastornos neurodegenerativos seleccionados entre síndrome de Guillain-Barré.

Preparación de los compuestos de Fórmula (I)

Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de Fórmula (I). Los compuestos según la Fórmula (I) de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o bien conocidos según los procedimientos descritos en la parte experimental; mediante procedimientos análogos; o según la secuencia general de reacciones expuesta más adelante, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son según lo definido para la Fórmula (I). Otras abreviaturas usadas en el presente documento se definen explícitamente o son según lo definido en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas que aparecen a continuación y, por ende, requieren el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de la presente discusión, se supondrá que dichos grupos protectores, según sean necesarios, están disponibles. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales, especialmente, en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de una manera conocida *per se*.

Rutas generales de preparación:

Preparación de los compuestos de Fórmula (I)

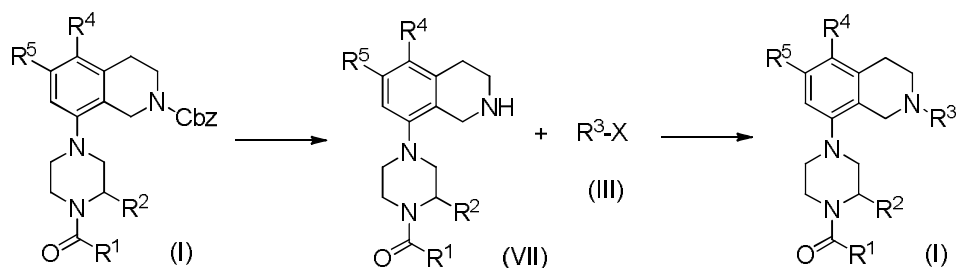


Esquema 1

Los compuestos de Fórmula (I), en los que R³ representa arilo, heterarilo, o Cbz, pueden obtenerse siguiendo la ruta sintética descrita en el Esquema 1. Un compuesto de Fórmula (II) puede estar acoplado a un compuesto de Fórmula (III) en el que R³ representa arilo o heterarilo y X representa cloro, bromo o yodo, llevando a cabo una reacción del tipo Buchwald, usando un catalizador, tal como Pd(dba)₂ o Pd(OAc)₂, en presencia de un ligando, tal como DavePhos o RuPhos, en presencia de una base, tal como KOtBu o NaOtBu, en tolueno y calentando a una temperatura entre 80 °C y 90 °C. Un compuesto de Fórmula (II) también puede protegerse en el átomo de nitrógeno con un grupo Cbz, usando condiciones convencionales conocidas por un experto en la materia, como hacer reaccionar con cloroformiato de bencilo en presencia de TEA en DCM y a una temperatura de aproximadamente 0 °C. El grupo protector Boc del producto intermedio de Fórmula (IV) puede disociarse, posteriormente, en condiciones ácidas convencionales, preferentemente usando HCl en un disolvente adecuado, tal como EA, dioxano, Et₂O, MeOH, EtOH o una mezcla de los mismos y a una temperatura de aproximadamente TA para dar el compuesto de Fórmula (V). Finalmente, el compuesto de Fórmula (I) puede prepararse mediante el acoplamiento del compuesto de Fórmula (V) con un derivado de ácido carboxílico de Fórmula (VI) usando procedimientos de acoplamiento de péptidos convencionales, tales como HOBt, EDCI, DCC, HATU, HOAT, o una combinación de los mismos, o una forma soportada por polímero del mismo, opcionalmente, en presencia de una base adecuada, tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina, y en un disolvente adecuado, tal como DCM, THF, DMF o una mezcla de los mismos, preferentemente a una temperatura de aproximadamente TA.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I), en los que R³ es diferente de Cbz, se pueden preparar a partir de

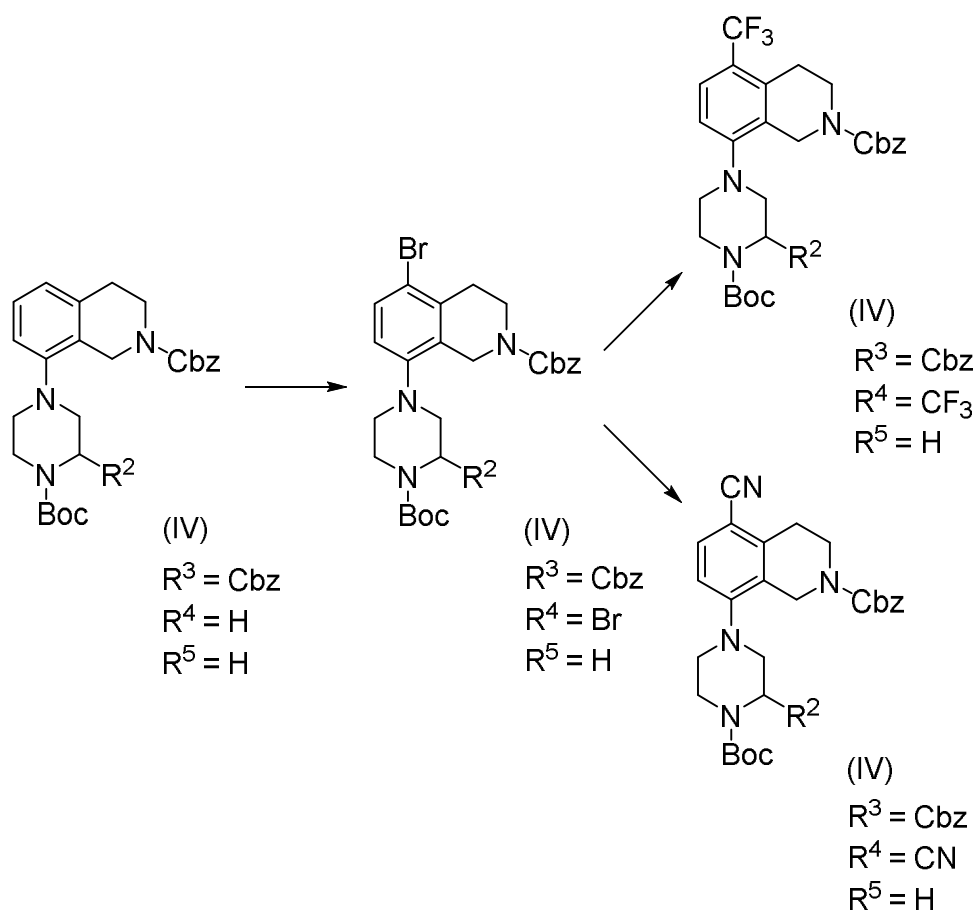
los compuestos de Fórmula (I), en los que R^3 representa Cbz, siguiendo la ruta descrita en el Esquema 2.



Esquema 2

- El compuesto de Fórmula (I), en el que R^3 es Cbz, puede tratarse con formiato de amonio y Pd/C en MeOH de reflujo. El compuesto resultante de Fórmula (VII) puede someterse a una reacción del tipo Buchwald con un compuesto de Fórmula (III), usando las condiciones ya descritas para el Esquema 1. Las condiciones alternativas para la reacción de Buchwald pueden ser $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como fuente de paladio en presencia de 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo como ligando, usando NaOtBu como base, en DME y calentando a una temperatura de aproximadamente 100 °C. El compuesto de Fórmula (VII) también puede someterse a una reacción del tipo sustitución nucleófila aromática con un compuesto de Fórmula (III) en el que R^3 representa heteroarilo y X representa cloro, en presencia de una base, tal como TEA o DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como MeCN, y calentando a una temperatura de aproximadamente 80 °C. Además, el compuesto de Fórmula (VII) puede hacerse reaccionar con un derivado de ácido carboxílico de Fórmula (III) en el que R^3 representa R^6 -carbonilo y X representa -OH, usando condiciones convencionales para una reacción del tipo acoplamiento de amida, tal como aquellas ya descritas para el Esquema 1. Adicionalmente, el compuesto de Fórmula (VII) puede hacerse reaccionar con un derivado de cloruro de sulfonilo de Fórmula (III) en el que R^3 representa aril-alkil(C_{1-2})-sulfonilo y X representa cloro, en presencia de una base, tal como DIPEA o TEA, en un disolvente, tal como DCM, THF o DMF, y a una temperatura de aproximadamente 0 °C. Como alternativa, el compuesto de Fórmula (VII) puede someterse a una reacción del tipo alquilación con un compuesto de Fórmula (III) en el que R^3 representa aril-alkilo(C_{1-2}) y X representa cloro, bromo o yodo, en presencia de una base, tal como TEA o DIPEA, en un disolvente, tal como DCM, THF, DMF o EtOH, y a una temperatura de aproximadamente TA.

Los compuestos de Fórmula (IV) en los que R^4 representa bromo, ciano o trifluorometilo y R^5 representa hidrógeno se pueden preparar mediante una ruta alternativa comenzando a partir de un compuesto de Fórmula (IV) en el que R^4 y R^5 , ambos, representan hidrógeno, como se muestra en el Esquema 3.

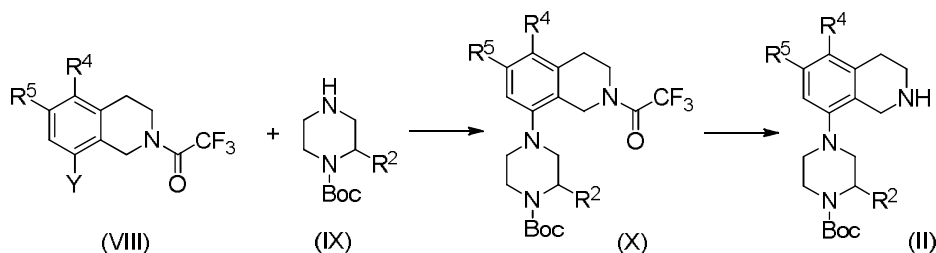


Esquema 3

Un compuesto de Fórmula (IV), en el que R^3 representa Cbz y R^4 y R^5 , ambos, representan hidrógeno, se puede tratar con bromo en posición *para* al anillo de piperazina usando NBS en MeCN a una temperatura de aproximadamente TA para dar un compuesto de Fórmula (IV) en el que R^3 representa Cbz, R^4 representa bromo y R^5 representa hidrógeno. Además, el compuesto de Fórmula (IV) en el que R^3 representa Cbz, R^4 representa bromo y R^5 representa hidrógeno se puede transferir a un compuesto de Fórmula (IV) en el que R^3 representa Cbz, R^4 representa trifluorometilo o ciano y R^5 representa hidrógeno. A modo de ejemplo, el átomo de bromo puede reemplazarse por un grupo éster borónico, usando condiciones convencionales, tales como bis(pinacolato)diboro en presencia de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(II), complejo de DCM y KOAc en dioxano y calentando a una temperatura de aproximadamente 80 °C. El grupo éster borónico puede convertirse, posteriormente, en un grupo trifluorometilo usando CuI, 1,10-fenantrolina, 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benciodoxol y K_2CO_3 en DME y calentando a una temperatura de aproximadamente 35 °C para dar un compuesto de Fórmula (IV) en el que R^3 representa Cbz, R^4 representa trifluorometilo y R^5 representa hidrógeno. Adicionalmente, el átomo de bromo del compuesto de Fórmula (IV), en el que R^3 representa Cbz, R^4 representa bromo y R^5 representa hidrógeno, puede reemplazarse por un grupo ciano usando condiciones convencionales, tales como CuCN en NMP, y calentando a una temperatura de aproximadamente 130 °C.

Preparación de los compuestos de Fórmula (II)

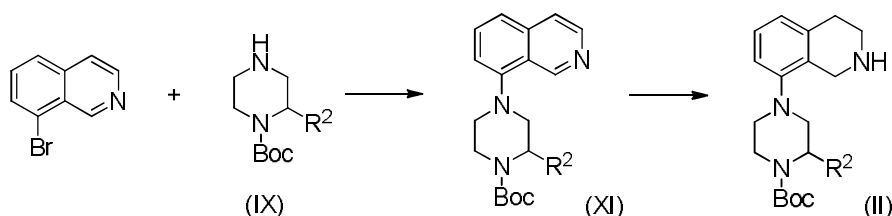
Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse siguiendo un procedimiento expuesto en el Esquema 4.



Esquema 4

Un compuesto de Fórmula (VIII) en el que Y representa cloro o bromo puede hacerse reaccionar con un derivado de amina de Fórmula (IX) en una reacción del tipo Buchwald, usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador, *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno como ligando y Cs_2CO_3 como base, en tolueno y calentando a una temperatura de aproximadamente 120 °C, para proporcionar el compuesto de Fórmula (X). El grupo protector trifluoroacetilo del compuesto de Fórmula (X) puede disociarse usando condiciones básicas convencionales, tales como K_2CO_3 en una mezcla de EtOH y agua, y calentando a una temperatura de aproximadamente 90 °C.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (II), en los que R^4 y R^5 , ambos, representan hidrógeno, pueden prepararse según el procedimiento descrito en el Esquema 5.

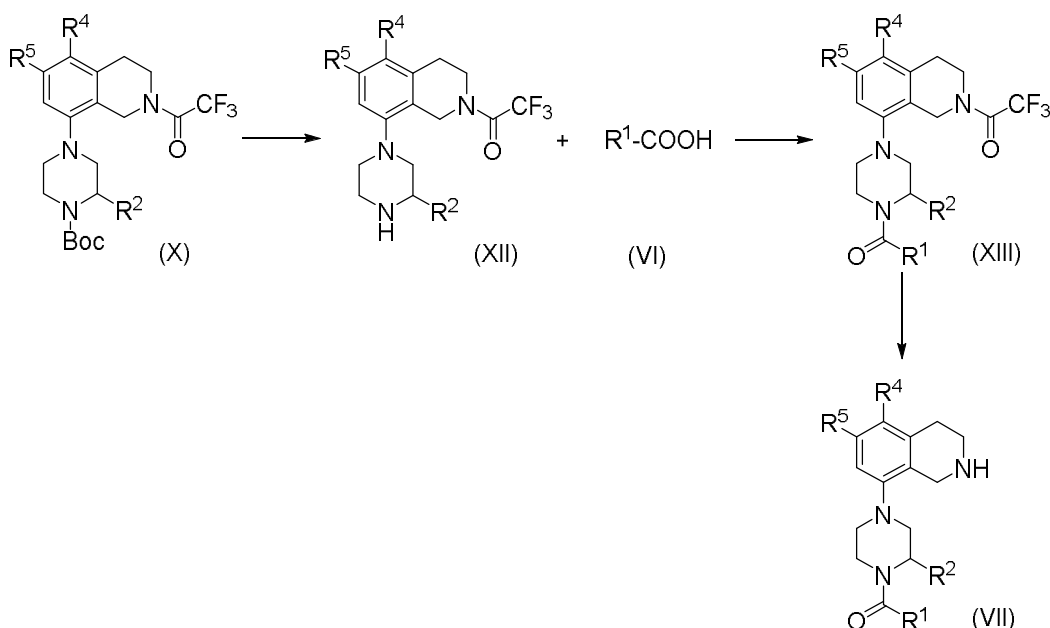


Esquema 5

La 8-bromoisoquinolina y un derivado de amina de Fórmula (IX) pueden someterse a una reacción del tipo Buchwald, usando un catalizador, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, en presencia de un ligando, tal como *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, en presencia de una base, tal como NaOtBu, en tolueno y calentando a una temperatura de aproximadamente 90 °C. El compuesto resultante de Fórmula (XI) puede reducirse al derivado de tetrahydroisoquinolina de Fórmula (II) usando óxido de platino(IV) en un disolvente, tal como isopropanol y con presión de hidrógeno de aproximadamente 0,6 MPa.

Preparación de los compuestos de Fórmula (VII)

Una ruta alternativa para sintetizar los compuestos de Fórmula (VII) se muestra, a continuación, en el Esquema 6.



Esquema 6

Los compuestos de Fórmula (VII) pueden obtenerse comenzando a partir de un compuesto de Fórmula (X) en tres etapas consecutivas, en concreto, disociación con Boc, seguida de una reacción de acoplamiento de amida con un derivado ácido carboxílico de Fórmula (VI) y, finalmente, de retirada de trifluoroacetilo, usando las condiciones de reacción, según lo descrito anteriormente.

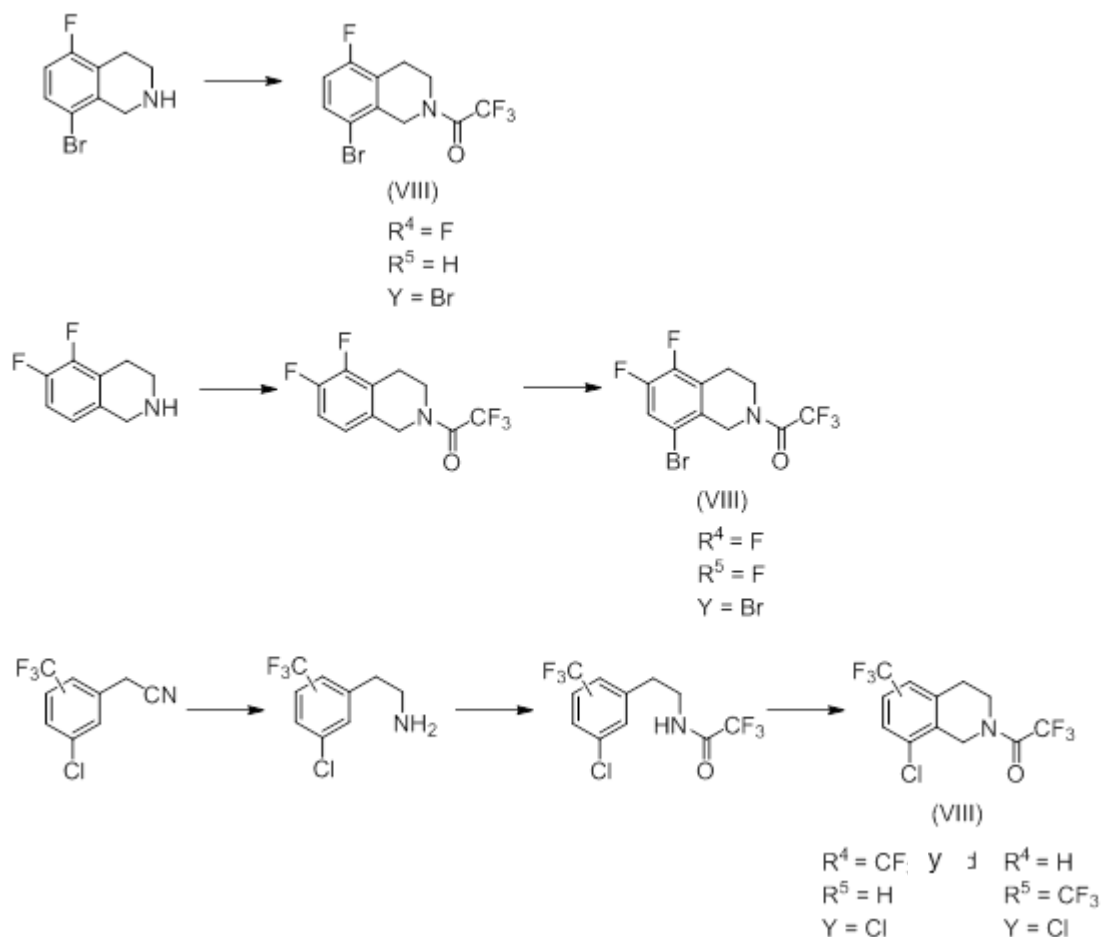
Preparación de los compuestos de Fórmula (VIII)

Los compuestos de Fórmula (VIII) pueden prepararse según las rutas sintéticas descritas en el Esquema 7.

Los compuestos de Fórmula (VIII), en los que R^4 representa flúor, R^5 representa hidrógeno e Y representa bromo,

pueden prepararse comenzando a partir de clorhidrato de 8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (documento WO2013/093842). La función amina está protegida como un grupo trifluoroacetilo, usando condiciones convencionales, usando anhídrido trifluoroacético en piridina y enfriando la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

- 5 Los compuestos de Fórmula (VIII), en los que R⁴ y R⁵, ambos, representan flúor e Y representa bromo, se pueden preparar en dos etapas, comenzando a partir de 5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina disponible en el mercado. La función amina está protegida como un grupo trifluoroacetilo, según lo descrito anteriormente. El producto intermedio resultante se trata con bromo en posición *para* al grupo R⁴ usando bromo, en presencia de un catalizador, tal como FeCl₃, en DCM y a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente TA.
- 10 Los compuestos de Fórmula (VIII), en los que R⁴ o R⁵ representa trifluorometilo, el otro representa hidrógeno e Y representa cloro, se pueden preparar en tres etapas, comenzando a partir de los respectivos derivados de 2-(3-cloro-trifluorometil-fenil)acetonitrilo disponibles en el mercado. El grupo ciano del compuesto de partida puede reducirse a un grupo aminometilo usando complejo de BH₃-THF en THF a una temperatura entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 75 °C. La función amina está protegida como un grupo trifluoroacetilo, según lo descrito anteriormente. Finalmente, el derivado de trifluoroacetamida puede ciclarse para dar el compuesto de Fórmula (VIII) mediante reacción con paraformaldehído en una mezcla de AcOH y H₂SO₄ y a una temperatura de aproximadamente TA. Otros compuestos de Fórmula (VIII), en los que Y representa cloro o bromo, pueden prepararse en analogía.



20

Esquema 7

Los compuestos de Fórmula (VI) están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar según los procedimientos proporcionados en el documento WO2013/114332 o en la parte experimental.

- Siempre que los compuestos de Fórmula (I) se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden prepararse usando procedimientos conocidos por un experto en la materia: por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC sobre una fase fija quiral, tal como una columna Daicel ChiralPak IC (5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH o *i*PrOH, en presencia o ausencia de una amina, tal como TEA, DEA) y eluyente B (hexano o MeCN), a un caudal de 0,8 a 16 ml/min.
- 25

Sección experimental:**Abreviaturas** (como se emplean en el presente documento y en la descripción anterior):

	Ac	acetilo
	ac.	acuoso/a
5	BINAP	rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	Salmuera	solución de NaCl acuosa saturada
	BSA	albúmina sérica bovina
	Bu	butilo (tal como en <i>t</i> BuLi = <i>terc</i> -BuLi = butil litio terciario)
10	Cbz	benciloxicarbonilo
	CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
	CHO	ovario de hámster chino
	CV	volumen de columna
	d	doblete
15	DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo
	dba	dibencilidenacetona
	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
20	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
25	EDCI	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida (como sal HCl)
	Eq	equivalente
	Et	etilo
	EtOH	etanol
	FBS	suero bovino fetal
30	FLIPR	lector de placas de imágenes fluorescentes
	Fluo-4-AM	ácido 2-[(2-{5-[bis(carboximetil)amino]-2-metilfenoxi}etoxi)-4-(2,7-difluoro-6-hidroxi-3-oxo-3 <i>H</i> -xanten-9-il)fenil](carboximetil)amino)acético
	G418	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-5-amino-6-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-4,6-diamino-3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,5-dihidroxi-5-metil-4-metilaminooxan-2-il]oxi-2-hidroxiciclohexil]oxi-2-(1-hidroxi-etil)oxan-3,4-diol
35	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBSS	Solución salina equilibrada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etansulfónico
	Hept	heptano
40	HOAT	7-aza-1-hidroxibenzotriazol
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol, hidrato
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	iPr	isopropilo
	LC	cromatografía líquida
45	m	múltiple
	M	molaridad [mol L ⁻¹]
	Me	metilo
	MS	espectrometría de masas
	min	minuto(s)
50	N	normalidad
	NaOtBu	terc butóxido (terciario) de sodio
	NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
	NMP	1-metil-2-pirrolidona
	org.	orgánico/a
55	Pd/C	paladio sobre carbono
	Ph	fenilo
	PL-	polímero suportado
	PL-HCO ₃	cartuchos de extracción en fase sólida StratoSpheres™ que contienen una sal amina cuaternaria
	HCO ₃	
60	q	cuadruplete
	TA	temperatura ambiente
	RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	s	singlete
	Sat.	saturado/a
65	Si-DCC	Silicabond DCC

t	triplete
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
t _R	tiempo de retención

I. Química

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos biológicamente activos de la invención, pero no limitan de ninguna manera el ámbito de la misma.

General: todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius (°C). A menos que se indique lo contrario, las reacciones se producen a TA en una atmósfera de argón y se ejecutan en un matraz de fondo redondo secado a la llama equipado con una barra agitadora magnética.

Procedimientos de caracterización usados:

Se han obtenido tiempos de retención de LC-MS usando las siguientes condiciones de elución:

A) LC-MS (A):

Se usó una columna Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm 2,1x50 mm ID de Waters, con termostato en la Acquity UPLC Column Manager (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,05 % de ácido fórmico; disolvente B = acetonitrilo + 0,045 % de ácido fórmico. El caudal del eluyente fue 1 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla que aparece a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	5	2	2	98
Disolvente B (%)	2	95	98	98	2

B) LC-MS (B):

Columna Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 4,6x50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,04 % de TFA; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla que aparece a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	1,0	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

C) LC-MS (C):

Columna Waters XBridge C18, 5 µm, 4,6x50 mm sin termostato. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,1 % de NH₄OH; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla que aparece a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,75	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

D) LC-MS (D):

Columna Accucore C18, 2,6 μm , 2,1x50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = acetonitrilo; disolvente B = agua + 0,05 % de NH_4OH + 2 % de acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 1,2 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla que aparece a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	2,1	2,4	2,45	2,60
Disolvente A (%)	5	95	95	5	5
Disolvente B (%)	95	5	5	95	95

E) LC-MS (E):

Columna Accucore C18, 2,6 μm , 2,1x50 mm con termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = acetonitrilo; disolvente B = agua + 0,05 % de NH_4OH + 2 % de acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 1,2 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la tabla que aparece a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	1,2	1,5	1,55	1,7
Disolvente A (%)	5	95	95	5	5
Disolvente B (%)	95	5	5	95	95

Procedimientos de LC-MS preparativa usados:

Las purificaciones mediante LC-MS preparativa se han realizado usando las condiciones descritas más adelante.

I) LC-MS preparativa (I):

Se usó una columna X-Bridge (Waters Prep C18, 10 μm , 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,5 % de NH_4OH ; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	3,5	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	70	5	5	70	70
Disolvente B (%)	30	95	95	30	30

II) LC-MS preparativa (II):

Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10 μm , 30x1000 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,5 % de NH_4OH ; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10,0
Disolvente A (%)	60	60	5	5	60	60
Disolvente B (%)	40	40	95	95	40	40

III) LC-MS preparativa (III):

Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μm , 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,5 % de NH_4OH ; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 75 ml/min y

las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	95	95	20	20

5 IV) LC-MS Preparativa (IV):

Se usó una columna XBridge (Waters Prep C18 5 μm , 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,1 % de ácido fórmico; disolvente B = acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico. El caudal del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4,4
Disolvente A (%)	60	60	50	20	95	95	5
Disolvente B (%)	40	40	50	80	5	5	95

V) LC-MS Preparativa (V):

Se usó una columna XBridge (Waters Prep C18 5 μm , 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,1 % de HCOOH; disolvente B = acetonitrilo + 0,1 % de HCOOH. El caudal del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,2	0,3	3,2	3,3	4,3	4,4
Disolvente A (%)	90	90	80	50	95	95	5
Disolvente B (%)	10	10	20	50	5	5	95

VI) LC-MS Preparativa (VI):

Se usó una columna Waters (XBridge Prep C 18 10 μm , 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,1 % de NH_4OH ; disolvente B = acetonitrilo + 0,1 % de NH_4OH . El caudal del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0,0	0,3	4,2	4,3	5,3	6,0
Disolvente A (%)	95	35	5	5	5	95
Disolvente B (%)	5	65	95	95	95	5

VII) LC-MS Preparativa (VII):

Se usó una columna Waters (XBridge Prep C18, 10 μm , 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,1 % de NH_4OH ; disolvente B = acetonitrilo + 0,1 % de NH_4OH . El caudal del eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,3	4,2	4,3	5,3	6,0
Disolvente A (%)	75	50	20	5	5	95
Disolvente B (%)	25	50	80	95	95	5

VIII) LC-MS Preparativa (VIII):

- Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10 µm, 30x1000 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + 0,5 % de NH₄OH; disolvente B = acetonitrilo. El caudal del eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de la mezcla en elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas que aparecen a continuación (usándose un gradiente lineal entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10
Disolvente A (%)	80	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	20	95	95	20	20

10 Procedimientos de HPLC quiral preparativa usados:

Las purificaciones mediante HPLC quiral preparativa se realizaron usando las condiciones descritas más adelante.

I) HPLC quiral preparativa (I):

Se usó una columna ChiralPak IC (5 µm, 20x250 mm). El disolvente de elución fue MeCN/EtOH/DEA 50/50/0,1, ejecutado durante 10 min y a un caudal de 16 ml/min.

15 **Ejemplo 1: 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[2-(5-pirazol-1-ilmetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona:**

1.1. 2-(5-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-etilamina:

- A una solución enfriada con hielo de 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (5 g) en THF (250 ml) se le añadió lentamente una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (89 ml, 1 M). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y se calentó a 75 °C durante 1 h 30. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 2 N. Se siguió agitando a 0 °C durante 10 min. A la solución transparente resultante se le añadió Na₂CO₃ hasta pH 8 y la mezcla se extrajo con EA. Las capas ac. se extrajeron con EA, las capas org. combinadas se secaron (Na₂SO₄) y evaporaron al vacío para proporcionar 5,02 g de aceite de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 0,58 min; [M+H]⁺: 224,10.

25 1.2. N-[2-(5-Cloro-2-trifluorometil-fenil)-etil]-2,2,2-trifluoro-acetamida:

- A una solución del producto intermedio 1.1 (5 g) en DCM (56 ml) a 0 °C se le añadió piridina (8,98 ml), seguido de anhídrido trifluoroacético (4,7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se inactivó mediante la adición de hielo/agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM. Las capas org. se lavaron con HCl 1 M, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar 6,43 g de sólido de color rosa. LC-MS (B): t_R = 0,93 min. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,63 (d, 1H, 9,0 Hz); 7,38 (m, 2H); 6,42 (s, 1H); 3,65 (q, 2H, 7,0 Hz y 14,1 Hz); 3,08 (t, 2H, 7,3 Hz).

1.3. 1-(8-Cloro-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

- A un matraz cargado con paraformaldehído (95 %, 1,27 g) y producto intermedio 1.2 (6,43 g) se le añadió una solución de AcOH (37 ml) y H₂SO₄ (56 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hielo/agua y la mezcla resultante se extrajo con EA. Las capas org. se lavaron con NaHCO₃ sat., se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron al vacío para proporcionar 6,1 g de aceite de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 0,98 min. ¹H-RMN (CDCl₃): 7,57 (d, 1H, 8,5 Hz); 7,44 (d, 1H, 8,5 Hz); 4,87 (s, 1.3H); 4,85 (s, 0,7H); 3,91 (dt, 2H, 17,8 Hz, 6,0 Hz); 3,15 (m, 2H).

40 1.4. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

A una solución del producto intermedio 1.3 (6,1 g) en tolueno (122 ml) se le añadió (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina (5,68 g), BINAP (145 mg) y Cs_2CO_3 (8,87 g). La mezcla se desgasificó al vacío y se llenó nuevamente con argón tres veces. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (421 mg) y se repitió la desgasificación. La mezcla de reacción se agitó con argón a 120 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, se añadieron K_2CO_3 ac. (20 %) y EA. Las fases se separaron, la capa org. se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. La CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 74 para 7 CV) proporcionó 5,84 g de polvo de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 1,07 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 496,21.

1.5. Sal de clorhidrato de 2,2,2-Trifluoro-1-[8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-etanona:

Una mezcla del producto intermedio 1.4 (3,69 g) en HCl (4 M en dioxano, 37 ml) se agitó durante 1,5 h. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar 3,22 g de un sólido de color beige. LC-MS (B): t_R = 0,71 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396,24.

1.6. 1-(8-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

Una mezcla de producto intermedio 1.5 (3,21 g), ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético (1,26 g) y HATU (3,12 g) en DIPEA (3,95 ml) y DCM (59 ml) se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron NaHCO_3 y DCM, las fases se separaron y la capa org. se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 25 para 2 CV, 25 a 100 sobre 5 CV, 100 para 6 CV) para proporcionar 3,9 g de un sólido de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 0,92 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532,24.

1.7. 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona:

Una mezcla de producto intermedio 1.6 (2,13 g) y K_2CO_3 (1,11 g) en EtOH/agua (39 ml/39 ml) se agitó durante 0,5 h a 90 °C. Se retiró EtOH al vacío y la mezcla ac. remanente se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se separaron por evaporación para proporcionar 1,66 g de espuma de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 0,63 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436,25.

1.8. 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[2-(5-pirazol-1-ilmetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona:

A un matraz cargado con 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol (40 mg) con argón se le añadió una solución de producto intermedio 1.7 (43,5 mg) en tolueno desgasificado (1 ml), bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (3,45 mg), DavePhos (7,87 mg) y terc-butoxido de potasio (34,7 mg). La mezcla se desgasificó y calentó a 80 °C con argón durante toda la noche. Se retiró el tolueno al vacío y el residuo se absorbió en DCM/agua. Las fases se separaron y la capa org. se separó por evaporación. El producto en bruto se disolvió en DMF (0,6 ml) y se purificó mediante LC-MS preparativa (I) para proporcionar 11 mg de polvo de color beige. LC-MS (A): t_R = 1,13 min; $[\text{M}+\text{H}]^+$: 599,4.

Del **Ejemplo 2** al **ejemplo 15** se sintetizaron comenzando a partir del derivado de cloro o bromo heteroarilo adecuado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1.8. Los datos de LC-MS del Ejemplo 2 al Ejemplo 15 se muestran en la tabla que aparece a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A) para los Ejemplos 2 a 6 y 8 a 15. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (C) para el Ejemplo 7.

Ejemplo n.º	Nombre	t_R	$[\text{M}+\text{H}]^+$
2	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona	1,37	587,4
3	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-4-[2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona	1,21	547,4
4	1-[(R)-4-[2-(4-terc-Butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	1,5	575,4
5	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona	1,19	596,4
6	1-[(R)-4-[2-(5-Cloro-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	1,36	553,3
7	2-(8-[(R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-tiazol-4-carbonitrilo	0,96	544,0
8	2-(8-[(R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-tiazol-5-carbonitrilo	1,24	544,4

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
9	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-metil-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,4	583,4
10	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,38	587,4
11	2-(8-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzotiazol-6-carbonitrilo	1,32	594,4
12	1-((R)-4-(2-Benzooxazol-2-il-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	1,29	553,4
13	1-((R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	1,2	557,4
14	1-((R)-4-[2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	1,42	592,3
15	1-((R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona	1,22	554,4

Ejemplo 16: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona:

- 5 **16.1. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.7, el producto intermedio 1.4 reemplazando al producto intermedio 1.6. LC-MS (B): t_R = 0,74 min; [M+H]⁺: 400,34.

- 10 **16.2. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-(2-fenil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico:**

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 16.1 reemplazando al producto intermedio 1.7 y el yodobenceno reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 10 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 durante 10 CV, 100 para 2 CV). LC-MS (B): t_R = 1,11 min; [M+H]⁺: 476,24.

16.3. 8-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-2-fenil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, sal de clorhidrato:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 16.2 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,75 min; [M+H]⁺: 376,31.

- 20 **16.4. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 16.3 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (II). LC-MS (A): t_R = 1,27 min; [M+H]⁺: 535,3.

- 25 **Ejemplo 17: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:**

Este compuesto se preparó en tres etapas usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, Etapa 16.2 a 16.4, la 5-bromo-2-metoxipirimidina reemplazando al yodobenceno en la Etapa 16.2. LC-MS (A): t_R = 1,07 min; [M+H]⁺: 567,4.

- 30 **Ejemplo 18: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:**

Este compuesto se preparó en tres etapas usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, Etapa 16.2 a 16.4, el 3-bromoanisol reemplazando al yodobenceno en la Etapa 16.2. LC-MS (A): t_R = 1,26 min; [M+H]⁺: 565,4.

- 35 **Ejemplo 19: 1-((R)-4-[2-(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**

Este compuesto se preparó en tres etapas usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, Etapa 16.2 a 16.4, la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina reemplazando al yodobenceno en la Etapa 16.2. LC-MS (A): t_R = 1,16 min; $[M+H]^+$: 598,4.

Ejemplo 20: 1- $\{(R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto se preparó en tres etapas usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, Etapa 16.2 a 16.4, la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando al yodobenceno en la Etapa 16.2. LC-MS (A): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 581,4.

Ejemplo 21: 1- $\{(R)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto se preparó en tres etapas usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, Etapa 16.2 a 16.4, el 1,4-diclorobenceno reemplazando al yodobenceno en la Etapa 16.2. LC-MS (A): t_R = 1,35 min; $[M+H]^+$: 569,4.

Ejemplo 22: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1- $\{(R)-2-metil-4-[2-(2-propil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il\}$ -etanona:

Este compuesto se preparó en tres etapas usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 16, Etapa 16.2 a 16.4, la 5-bromo-2-(n-propil)pirimidina reemplazando al yodobenceno en la Etapa 16.2. LC-MS (A): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 579,4.

Ejemplo 23: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1- $\{(R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -etanona:

23.1. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 16.1 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 5-bromo-2-metoxipirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. Aun así, fue necesario añadir más equivalentes de base, catalizador y ligando para hacer avanzar la reacción. El producto en bruto se purificó mediante CC (disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 sobre 10 CV, 100 para 2 CV). LC-MS (B): t_R = 1,08 min; $[M+H]^+$: 508,26.

23.2. 2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina:

Una solución de producto intermedio 23.1 (660 mg) en HCl (6,6 ml, 4 M en dioxano) y MeOH (2,2 ml) se agitó a TA durante 1,5 h. Se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se suspendió en MeCN/agua, la suspensión se separó por filtración y la solución resultante se purificó mediante LC-MS preparativa (III) para proporcionar 170 mg de polvo de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 0,69 min; $[M+H]^+$: 408,36.

23.3. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1- $\{(R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 23.2 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III), seguida de HPLC quiral preparativa (I). LC-MS (A): t_R = 1,01 min; $[M+H]^+$: 545,4.

Ejemplo 24: 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1- $\{(R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, Etapa 23.3, el ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. LC-MS (A): t_R = 1,15 min; $[M+H]^+$: 544,4.

Ejemplo 25: 1- $\{(R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-pirazol-1-il-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, Etapa 23.3, el ácido 2-(1H-pirazol-1-il)acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. LC-MS (A): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 516,4.

Ejemplo 26: 1- $\{(R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-[1,2,3]triazol-2-il-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, Etapa 23.3, el ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. LC-MS (A): t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$: 517,3.

Ejemplo 27: 1-[(R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-3-pirazol-1-il-propan-1-ona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, Etapa 23.3, el ácido 3-(1H-pirazol-1-il)propanoico reemplazando al ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. LC-MS (A): t_R = 1,13 min; $[M+H]^+$: 530,4.

Ejemplo 28: 1-{4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

28.1. Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.4, la 1-N-Boc-piperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina. LC-MS (B): t_R = 1,05 min; $[M+H]^+$: 482,03.

28.2. Éster terc-butílico del ácido 4-(5-Trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.7, el producto intermedio 28.1 reemplazando al producto intermedio 1.6. LC-MS (B): t_R = 0,73 min; $[M+H]^+$: 386,10.

28.3. Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 28.2 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. No obstante, el producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 sobre 10 CV, 100 para 2 CV). LC-MS (B): t_R = 1,06 min; $[M+H]^+$: 508,31.

28.4. 2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-8-piperazin-1-il-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 28.3 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$: 408,25.

28.5. 1-{4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 28.4 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (A): t_R = 1,1 min; $[M+H]^+$: 567,4.

Del **Ejemplo 29** al **Ejemplo 33** se sintetizaron, comenzando a partir del derivado de ácido acético adecuado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 28, Etapa 28.5. Los datos de LC-MS del Ejemplo 29 al Ejemplo 33 aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A).

Ejemplo n.º	Nombre	t_R	$[M+H]^+$
29	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-{4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona	1,18	544,4
30	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona	1,04	545,4
31	1-{4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona	1,18	567,4
32	1-{4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona	1,06	567,4
33	1-(2-{4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona	1,22	581,4

Ejemplo 34: 1-{(S)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

34.1. Ester terc-butílico del ácido (S)-2-Metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.4, la (S)-1-N-Boc-2-

metilpiperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina. LC-MS (B): $t_R = 1,07$ min; $[M+H]^+$: 496,26.

34.2. Ester terc-butílico del ácido (S)-2-Metil-4-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico:

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.7, el producto intermedio 34.1 reemplazando al producto intermedio 1.6. LC-MS (B): $t_R = 0,76$ min; $[M+H]^+$: 400,31.

34.3. Ester terc-butílico del ácido (S)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 34.2 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. No obstante, el producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 8 para 4 CV, 8 a 66 sobre 10 CV, 66 para 2 CV). LC-MS (B): $t_R = 1,09$ min; $[M+H]^+$: 522,31.

34.4. 2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-8-((S)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 34.3 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): $t_R = 0,71$ min; $[M+H]^+$: 422,26.

34.5. 1-((S)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 34.4 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (A): $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 581,4.

25 Del **Ejemplo 35** al **Ejemplo 37** se sintetizaron, comenzando a partir del derivado de ácido acético adecuado y siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 34, Etapa 34.5. El Ejemplo 35 y 37, sin embargo, se purificaron mediante LC-MS preparativa (I). Los datos de LC-MS del Ejemplo 35 al Ejemplo 37 aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A).

Ejemplo n.º	Nombre	t_R	$[M+H]^+$
35	2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,22	558,4
36	1-((S)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona	1,2	544,4
37	2-(2,3-Dihidro-pirrol-2,3-b)piridin-1-il)-1-((S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,88	582,4

Ejemplo 38: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

30 **38.1. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 16.1 reemplazando al producto intermedio 1.7 y el 2-cloro-6-fluorobenzotiazol reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. El producto en bruto se purificó mediante CC (disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 sobre 10 CV, 100 para 2 CV). LC-MS (B): $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 551,20.

38.2. 2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 38.1 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+$: 451,18.

40 **38.3. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:**

A un vial cargado con ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (18,6 mg) se le añadió una solución de producto intermedio 38.2 (45 mg) en DMF/DIPEA (0,8 ml/0,2 ml) seguido de HATU (45,6 mg). La mezcla se agitó a TA

durante 2 h con argón y se filtró a través de un cartucho PL-HCO₃ acondicionado previamente con DCM/MeOH (1/1). Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se absorbió en DMSO/DMF (0,5 ml, 3/2) se purificó mediante LC-MS preparativa (IV) para proporcionar 30 mg de un polvo de color beige. LC-MS (A): t_R = 1,25 min; [M+H]⁺: 588,4.

5 Del **Ejemplo 39** al **Ejemplo 52** se sintetizaron, comenzando a partir del derivado de ácido acético adecuado (A1 a A4) y el derivado de amina adecuado (B1 a B4), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 38, Etapa 38.3.

Derivado del ácido acético: A1: ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético; A2: ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético; A3: ácido (3-metil-1H-pirazol-1-il)acético; A4: ácido (5-metil-1H-pirazol-1-il)acético.

Derivado de amina: B1: producto intermedio 38.2;

10 B2: 8-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, sal de clorhidrato. Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 38, Etapas 38.1 y 38.2, el 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol reemplazando al 2-cloro-6-fluorobenzotiazol en la Etapa 38.1. LC-MS (B): t_R = 0,78 min; [M+H]⁺: 451,14.

15 B3: 2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, sal de clorhidrato. Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 38, Etapas 38.1 y 38.2, la 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina reemplazando al 2-cloro-6-fluorobenzotiazol en la Etapa 38.1. LC-MS (B): t_R = 0,69 min; [M+H]⁺: 418,04.

20 B4: Dimetil-5-[8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-pirimidin-2-il}-amina, sal de clorhidrato. Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 38, Etapas 38.1 y 38.2, la 5-bromo-2-(dimetilamino)pirimidina reemplazando al 2-cloro-6-fluorobenzotiazol en la Etapa 38.1. LC-MS (B): t_R = 0,65 min; [M+H]⁺: 421,27.

Los derivados de ácido acético y amina para la síntesis del Ejemplo 39 al Ejemplo 50 y los datos de LC-MS aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A).

Ejemplo n.º	Nombre	Derivado de ácido acético	Derivado de amina	t _R	[M+H] ⁺
39	1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona	A2	B1	1,38	610,3
40	1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona	A3	B1	1,36	573,4
41	1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona	A4	B1	1,36	573,3
42	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	A1	B2	1,24	588,4
43	1-((R)-2-Metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona	A2	B2	1,37	610,4
44	2-(3-Metil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	A3	B2	1,35	573,3
45	2-(5-Metil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	A4	B2	1,35	573,3

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	Derivado de ácido acético	Derivado de amina	tR	[M+H] ⁺
46	1-{{(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	A1	B3	1,07	555,4
47	1-{{(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona	A2	B3	1,22	577,4
48	1-{{(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona	A3	B3	1,19	540,4
49	1-{{(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona	A4	B3	1,19	540,4
50	1-{{(R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	A1	B4	1,05	558,4
51	1-{{(R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona	A3	B4	1,17	543,4
52	1-{{(R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona	A4	B4	1,17	543,4

Ejemplo 53: 1-{{(R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona:

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético y el derivado de amina B4 (descrito en la síntesis de los Ejemplos 39 a 52) reemplazando al producto intermedio 1.5. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (IV seguido de III). LC-MS (A): t_R = 1,20 min; [M+H]⁺: 580,4.

10 **Ejemplo 54:** 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{{(R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-acético y el producto intermedio 20.2 reemplazando al producto intermedio 1.5. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (A): t_R = 1,07 min; [M+H]⁺: 559,4.

15 **Ejemplo 55:** 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-{{(R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (A): t_R = 1,22 min; [M+H]⁺: 558,4.

20 **Ejemplo 56:** 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-{{(R)-2-metil-4-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el 2-cloro-5-feniloxazol reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (I). LC-MS (A): t_R = 1,33 min; [M+H]⁺: 579,4.

25 **Ejemplo 57:** 1-{{(R)-4-[2-Benzotiazol-2-il-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-

il]-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el 2-bromobenzotiazol reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (I). LC-MS (A): $t_R = 1,35$ min; $[M+H]^+$: 569,4.

5 **Ejemplo 58: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:**

58.1. *Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(2-Etil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 16.1 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 5-bromo-2-etilpirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. El producto en bruto se purificó mediante CC (disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 8 para 4 CV, 8 a 66 sobre 10 CV, 66 para 2 CV). LC-MS (B): $t_R = 1,03$ min; $[M+H]^+$: 506,27.

58.2. *2-(2-Etil-pirimidin-5-il)-8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:*

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 58.1 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): $t_R = 0,67$ min; $[M+H]^+$: 406,27.

58.3. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:*

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 58.2 reemplazando al producto intermedio 1.5. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (A): $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+$: 543,4.

Ejemplo 59: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

25 59.1. *Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-[5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:*

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 16.1 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. El producto en bruto se purificó mediante CC (disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 8 para 4 CV, 8 a 66 sobre 10 CV, 66 para 2 CV). LC-MS (B): $t_R = 1,10$ min; $[M+H]^+$: 546,04.

59.2. *8-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 59.1 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): $t_R = 0,76$ min; $[M+MeCN+H]^+$: 487,16.

35 59.3. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:*

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 59.2 reemplazando al producto intermedio 1.5. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (A): $t_R = 1,13$ min; $[M+H]^+$: 583,4.

Ejemplo 60: Éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

60.1. *Éster terc-butílico del ácido (R)-4-Isoquinolin-8-il-2-metil-piperazin-1-carboxílico:*

45 A una solución de 8-bromoisquinolina (5,3 g) en tolueno (120 ml) se le añadió sucesivamente (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina (4,84 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,17 g), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (2,38 g) y terc-butoxido de sodio (3,42 g). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C con argón durante 3 h, se enfrió y se filtró a través de célite. Se lavó el tapón con EA y se evaporó la solución resultante hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 15 para 3 CV, 15 a 50 sobre 4 CV, 50 para 4 CV) para proporcionar 8,15 g de una espuma de color marrón. LC-MS (B): $t_R = 0,70$ min; $[M+H]^+$: 328,26.

60.2. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico:

A una solución del producto intermedio 60.1 (8,15 g) en isopropanol se le añadió óxido de platino(IV) (6,5 g, CAS 1314-15-4) con argón. El matraz se evacuó y se llenó nuevamente con argón tres veces, después se evacuó y llenó nuevamente con hidrógeno dos veces. La mezcla resultante se agitó durante 45 h con hidrógeno (0,6 MPa). Después de la retirada del hidrógeno, la mezcla se separó por filtración lentamente y los sólidos se lavaron cuidadosamente con isopropanol y MeOH. Se evaporó la solución al vacío para proporcionar 7,98 g de una espuma de color negro. LC-MS (C): t_R = 0,92 min; $[M+H]^+$: 332,25.

60.3. Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

A una solución enfriada con hielo del producto intermedio 60.2 (7,98 g) y TEA (10,27 ml) en DCM (160 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (3,98 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C, se añadió 0,2 eq de cloroformiato de bencilo y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 h a 0 °C. Se añadió ácido cítrico al 10 % y las fases se separaron. La fase ac. se lavó con DCM, las capas org. combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC (gel de sílice, EA/Hept 3/7) para proporcionar 8,26 g de aceite de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 466,13.

60.4. Éster bencílico del ácido 8-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, sal de clorhidrato:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 60.4 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,72 min; $[M+H]^+$: 366,13.

60.5. Éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 60.4 reemplazando al producto intermedio 1.5. Sin embargo, el compuesto se purificó mediante CC (Biotage; primera purificación: cartucho SNAP de 100 g, disolvente A: DCM; disolvente B: MeOH; gradiente en % B: 1 para 4 CV, 1 a 10 sobre 10 CV, 10 para 6 CV; segunda purificación: cartucho FLASH C18 de 70 g, disolvente A: agua; disolvente B: MeCN; gradiente en % B: 10 para 4 CV, 10 a 100 sobre 10 CV, 100 para 1 CV). LC-MS (A): t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$: 525,4.

Ejemplo 61: 1-[(R)-4-(2-Ciclopropancarboxil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**61.1. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[(R)-2-metil-4-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona:**

A una solución del producto intermedio 60.5 (1,82 g) en MeOH seco (100 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 185 mg) y formiato amónico (1,09 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió, se filtró a través de célite y se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se lavó con MeCN, la suspensión resultante se separó por filtración y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC (cartucho FLASH C18 de 20 g, disolvente A: agua; disolvente B: MeCN; gradiente en % B: 5 para 2 CV, 5 a 100 sobre 10 CV, 100 para 1 CV) para proporcionar 1,32 g de un aceite incoloro. LC-MS (C): t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$: 391,20.

61.2. 1-[(R)-4-(2-Ciclopropancarboxil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Al ácido ciclopropancarboxílico (10,3 mg) se le añadió una solución del producto intermedio 61.1 (39 mg) en DMF/DIPEA (0,54 ml, 5/1) y una solución de HOAT (16,3 mg) en DMF (0,45 ml), seguido de Si-DCC (0,93 mmol/g, 323 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h y a 50 °C durante 2 h y se filtró a través de un cartucho PL-HCO₃ acondicionado previamente con DCM/MeOH (1/1). El cartucho se lavó abundantemente con DCM/MeOH 1/1 y la solución resultante se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó mediante LC-MS preparativa (V) para proporcionar 21 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 459,4.

Del **Ejemplo 62** al **Ejemplo 89** se sintetizaron, comenzando a partir del derivado de ácido acético adecuado y siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, Etapa 61.2. Los datos de LC-MS del Ejemplo 62 al Ejemplo 89 aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A).

Ejemplo n.º	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
62	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(4-metoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,94	525,4
63	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-piridin-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,62	510,4
64	1-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona	1,01	553,4
65	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(oxazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,81	486,4
66	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,04	548,4
67	1-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-metil-propan-1-ona	0,9	461,4
68	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,79	463,4
69	1-[(R)-4-(2-Ciclopentancarboxil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,00	487,4
70	1-[(R)-4-(2-Ciclohexancarboxil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,04	501,4
71	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-carboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,08	549,5
72	1-[(R)-4-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,93	495,4
73	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-metil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,99	509,4
74	1-[(R)-4-[2-(4-Cloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,01	529,4
75	1-[(R)-4-[2-(3,4-Dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,08	563,3
76	1-[(R)-4-[2-(3-Dimetilamino-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,95	538,4
77	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,04	563,4
78	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenilacetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona	0,97	509,4
79	(R)-1-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-2-fenil-propan-1-ona	1,04	523,4
80	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(1-fenil-Ciclopropanocarboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,02	535,4
81	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,99	525,4
82	3-(4-Cloro-fenil)-1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1-ona	1,1	557,4
83	1-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-3-fenil-propan-1-ona	1,03	523,4
84	3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-propan-1-ona	1,16	591,3
85	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(quinolin-6-carboxil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,81	546,4
86	1-[(R)-4-[2-(2-Benzoimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	0,68	549,4
87	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-pirazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,79	499,4

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
88	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-morfolin-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,53	518,4
89	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,82	499,4

Ejemplo 90: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

- 5 90.1. Éster *terc-butilico* del ácido (R)-2-Metil-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

10 A un vial cargado con 2-bromo-5-metilpiridina (51,6 mg) con argón se le añadió sucesivamente tolueno (0,4 ml), *terc*-butóxido de potasio (58,2 mg), una solución de producto intermedio 60.2 (49,7 mg) en tolueno (0,2 ml), una solución de DavePhos (9,8 mg) en tolueno (0,1 ml) y una suspensión fina de bis(dibencilidenacetona)paladio (0) (4,73 mg) en tolueno (0,3 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C con argón durante 17 h. Se retiró el disolvente y el residuo se absorbió en DCM/agua (4 ml/3 ml). Las capas se separaron y la fase org. se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se absorbió en DMSO/MeCN (0,5 ml/0,1 ml) y se purificó mediante LC-MS preparativa (VI) para proporcionar 10 mg de aceite de color amarillo. LC-MS (D): t_R = 2,08 min; [M+H]⁺: 423,0.

90.2. (R)-8-(3-metilpiperazin-1-il)-2-(5-metilpiridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, sal de clorhidrato:

- 15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 23, Etapa 23.2, el producto intermedio 90.1 reemplazando al producto intermedio 23.1. LC-MS (E): t_R = 1,15 min; [M+H]⁺: 323,1.

90.3. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

20 A un vial cargado con producto intermedio 90.2 (23,7 mg) se le añadió sucesivamente DMF/DCM (0,2 ml, 1/1), una solución de ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético (12,8 mg) en DMF (0,12 ml), DIPEA (0,054 ml) y una solución de HATU (24 mg) en DMF (0,126 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA con argón durante 17 h. Se añadieron DCM/DMF (0,5 ml, 1/1) y PL-HCO₃ (1,8 mmol/g, 133 mg) y se siguió agitando durante 1 h. La mezcla se separó por filtración, la resina se lavó con DMF/DCM y la solución resultante se evaporó al vacío. El residuo se absorbió en DMSO/MeCN (0,4 ml/0,05 ml) y se purificó mediante LC-MS preparativa (VII) para proporcionar 6 mg de un sólido de color beige. LC-MS (A): t_R = 0,64 min; [M+H]⁺: 482,4.

25 Del **Ejemplo 91** al **Ejemplo 100** se sintetizaron, en tres etapas, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 90, Etapas 90.1 a 90.3, comenzando a partir del derivado de bromo adecuado reemplazando a la 2-bromo-5-metilpiridina en la Etapa 90.1. Los datos de LC-MS del Ejemplo 91 al Ejemplo 100 aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A).

Ejemplo n.º	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
91	1-((R)-4-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,08	486,4
92	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-metil-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	0,62	482,4
93	1-((R)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,25	501,4
94	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	0,92	497,4
95	4-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-benzonitrilo	1,11	492,4
96	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,29	535,4
97	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,13	497,4
98	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,3	551,4

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	t _R	[M+H] ⁺
99	1-((R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	1,14	485,4
100	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,14	536,4

Ejemplo 101: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona:

- 5 Una mezcla del producto intermedio 61.1 (50 mg), bromobenceno (23,3 mg), terc-butóxido de sodio (16,9 mg), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (17,6 mg) y 2-(dodiclohexilfosfino)bifenilo (13,4 mg) en DME (1 ml) se agitó a 100 °C con argón durante toda la noche. Se añadió DCM/agua y las fases se separaron. La capa org. se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (II) para proporcionar 2 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 1,12 min; [M+H]⁺: 467,4.

10 Ejemplo 102: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-pirimidin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona:

Una mezcla del producto intermedio 61.1 (20 mg), 2-cloropirimidina (9,07 mg) y TEA (0,0107 ml) en MeCN (1 ml) se agitó a 80 °C con argón durante toda la noche. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (VIII) para proporcionar 6 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 0,98 min; [M+H]⁺: 469,4.

15 Ejemplo 103: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

103.1. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 60.2 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. LC-MS (B): t_R = 1,09 min; [M+H]⁺: 477,05.

103.2. 8-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 103.1 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,72 min; [M+H]⁺: 376,91.

25 103.3. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 103.2 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. LC-MS (A): t_R = 1,23 min; [M+H]⁺: 536,3.

- 30 Del **Ejemplo 104 al Ejemplo 117** se sintetizaron, en tres etapas, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, comenzando a partir del derivado de cloro, bromo o yodo adecuado reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1. Los datos de LC-MS del Ejemplo 104 al Ejemplo 117 aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A), excepto para los Ejemplos 105, 111, 115 en los que las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (B).

Ejemplo n.º	Nombre	Derivado de cloro, bromo o yodo	t _R	[M+H] ⁺
104	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-piridin-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona	2-Cloro-piridina	0,62	468,4
105	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	4-Yodo-anisol	0,65	496,9
106	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-pirimidin-5-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona	5-Bromo-pirimidina	0,85	469,4

35

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	Derivado de cloro, bromo o yodo	t _R	[M+H] ⁺
107	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	5-Bromo-2-(trifluorometil)pirimidina	1,08	537,4
108	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-metil-pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	2-Bromo-5-metilpirimidina	1,03	483,4
109	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-metil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	5-Bromo-2-metilpirimidina	0,85	483,4
110	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-propil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	5-Bromo-2-(<i>n</i> -propil)pirimidina	1	511,4
111	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	5-Bromo-2-isopropoxi pirimidina	0,83	527,2
112	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona	2-Bromo-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina	1,11	567,4
113	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-tiazol-2-il-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona	2-Bromo-tiazol	0,8	474,3
114	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	2-Bromo-4-metiltiazol	1,06	488,3
115	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona	2-Bromo-5-feniltiazol	0,81	550,0
116	1-((R)-4-[2-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	2-Bromo-4,5-dimetiltiazol	0,72	502,4
117	2-[8-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-tiazol-4-carbonitrilo	2-Bromo-4-cianotiazol	1,05	499,3

Del **Ejemplo 118** al **Ejemplo 122** se sintetizaron, en tres etapas, siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, comenzando a partir del derivado de cloro o bromo adecuado reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y usando una mezcla 3/1 de HCl 4 M en dioxano/MeOH en lugar de HCl 4 M en dioxano en la Etapa 103.2. Los datos de LC-MS del Ejemplo 118 al Ejemplo 122 aparecen en la tabla a continuación. Las condiciones de LC-MS usadas fueron LC-MS (A).

Ejemplo n.º	Nombre	Derivado de cloro o bromo	t _R	[M+H] ⁺
118	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	5-Bromo-2-metoxi pirimidina	0,94	499,4
119	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	3-Cloro-6-metoxi piridazina	0,69	499,4
120	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	2-Cloro-6-metoxi pirazina	1,04	499,4

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	Derivado de cloro o bromo	tR	[M+H] ⁺
121	1-((R)-4-[2-(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona	2-Cloro-4,6-dimetoxi-triazina	1,03	530,4
122	2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	2-Metoxi-4-bromo-pirimidina	0,83	499,4

Ejemplo 123: 1-((R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

- 5 Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y usando una mezcla 3/1 de HCl 4 M en dioxano/EtOH en lugar de HCl 4 M en dioxano en la Etapa 103.2. LC-MS (A): t_R = 1,01 min; [M+H]⁺: 513,4.

10 **Ejemplo 124:** 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

124.1. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-metil-4-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

- 15 A un vial cargado con 2-cloro-4-(fenil)tiazol (14 mg) con argón se le añadió una solución de producto intermedio 60.2 (20 mg) en tolueno desgasificado (1 ml), diacetato de paladio(II) (1,35 mg), RuPhos (2,82 mg) y terc-butoxido de sodio (7,17 mg). La mezcla se desgasificó y calentó a 85 °C con argón durante toda la noche. Se retiró el tolueno al vacío y el residuo se purificó mediante CC (Biotage; cartucho SNAP 10 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 sobre 10 CV, 100 para 2 CV, MeOH para 4 CV) para proporcionar 13 mg de un polvo de color beige. LC-MS (B): t_R = 1,11 min; [M+H]⁺: 491,27.

20 124.2. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se preparó en dos etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.2 a 103.3, el producto intermedio 124.1 reemplazando al producto intermedio 103.1 en la Etapa 103.2. LC-MS (A): t_R = 1,30 min; [M+H]⁺: 550,4.

25 **Ejemplo 125:** 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, la 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (A): t_R = 1,01 min; [M+H]⁺: 515,4.

30 **Ejemplo 126:** 1-((R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:

- 35 Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, la 5-bromo-2-(ciclopropil)pirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (A): t_R = 0,93 min; [M+H]⁺: 487,4.

Ejemplo 127: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

- 40 Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1, usando una mezcla 3/1 de HCl 4 M en dioxano/EtOH en lugar de HCl 4 M en dioxano en la Etapa 103.2 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (C): t_R = 0,79 min; [M]⁺: 491,27

Ejemplo 128: 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1, usando una mezcla 3/1 de HCl 4 M en dioxano/EtOH en lugar de HCl 4 M en dioxano en la Etapa 103.2 y el ácido (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (A): t_R = 1,10 min; $[M+H]^+$: 490,4.

Ejemplo 129: 1-((R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

129.1. 1-(8-Bromo-5-fluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

A una suspensión enfriada con hielo de clorhidrato de 8-bromo-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,9 g, documento WO2013/093842) en DCM (18 ml) se le añadió piridina (2,87 ml) seguido de anhídrido trifluoroacético (1,5 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 min y se añadió agua. Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se lavaron con HCl 1 M y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron al vacío para proporcionar 2,15 g de aceite de color marrón. LC-MS (B): t_R = 0,94 min.

129.2. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[5-fluoro-2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.4, el producto intermedio 129.1 reemplazando al producto intermedio 1.3. LC-MS (B): t_R = 1,04 min; $[M+H]^+$: 446,26.

129.3. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.7, el producto intermedio 129.2 reemplazando al producto intermedio 1.6. LC-MS (B): t_R = 0,71 min; $[M+H]^+$: 350,06.

129.4. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.8, el producto intermedio 129.3 reemplazando al producto intermedio 1.7 y la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando al 2-cloro-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1,3-tiazol. LC-MS (B): t_R = 1,05 min; $[M+H]^+$: 472,31.

129.5. 2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, sal de clorhidrato:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 129.4 reemplazando al producto intermedio 1.4 y usando una mezcla 3/1 de HCl 4 M en dioxano/EtOH en lugar de HCl 4 M en dioxano. LC-MS (B): t_R = 0,67 min; $[M+H]^+$: 372,35.

129.6. 1-((R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 129.5 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. LC-MS (A): t_R = 1,03 min; $[M+H]^+$: 531,4.

Ejemplo 130: 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 129.5 reemplazando al producto intermedio 1.5. LC-MS (A): t_R = 1,12 min; $[M+H]^+$: 508,4.

Ejemplo 131: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el producto intermedio 129.5 reemplazando al producto intermedio 1.5 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético. LC-MS (B): t_R = 0,77 min; $[M+H]^+$: 508,85.

Ejemplo 132: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[5-fluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona:

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, el producto intermedio 129.3 reemplazando al producto intermedio 60.2 y la 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (A): t_R = 1,04 min; $[M+H]^+$: 533,4.

Ejemplo 133: 1-[(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, el producto intermedio 129.3 reemplazando al producto intermedio 60.2 y la 5-bromo-2-(ciclopropil)pirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (A): t_R = 0,97 min; $[M+H]^+$: 505,4.

Ejemplo 134: 1-[(R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:**134.1. 1-(8-Cloro-6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:**

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapas 1 a 3, el 2-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)acetronitrilo reemplazando al 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenil)acetronitrilo en la Etapa 1. Se obtuvo como una mezcla de regioisómeros en relación 2/1 junto con 1-(6-cloro-8-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona. Regioisómero mayor: LC-MS (B): t_R = 0,98 min. ^1H -RMN ($CDCl_3$): 7,56 (d, 1H); 7,38 (m, 1H); 4,90 (m, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,05 (m, 2H). Regioisómero menor: LC-MS (B): t_R = 0,93 min. ^1H -RMN ($CDCl_3$): 7,56 (d, 1H); 7,38 (m, 1H); 4,90 (m, 2H); 3,65 (m, 2H); 2,98 (m, 2H).

134.2. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.4, el producto intermedio 134.1 (mezcla de regioisómeros) reemplazando al producto intermedio 1.3. Regioisómero mayor: LC-MS (B): t_R = 1,07 min; $[M+H]^+$: 496,22. Regioisómero menor: LC-MS (B): t_R = 1,02 min.

134.3. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-(6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.7, el producto intermedio 134.2 (mezcla de regioisómeros) reemplazando al producto intermedio 1.6. Regioisómero mayor: LC-MS (B): t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$: 400,11. Regioisómero menor: LC-MS (B): t_R = 0,77 min; $[M+H]^+$: 400,10.

134.4. 1-[(R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, el producto intermedio 134.3 reemplazando al producto intermedio 60.2 y la 5-bromo-2-etoxipirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1, usando una mezcla 3/1 de HCl 4 M en dioxano/EtOH en lugar de HCl 4 M en dioxano en la Etapa 103.2. El compuesto final se separó del segundo regioisómero después de la última etapa análoga a la Etapa 103.3 mediante LC-MS preparativa (III). LC-MS (B): t_R = 0,88 min; $[M+H]^+$: 581,32. ^1H -RMN ($CDCl_3$): 8,42 (d, 1H, 4,5 Hz); 8,33 (s, 1H); 8,27 (s, 2H); 8,15 (d, 1H, 7,8 Hz); 7,31 (dd, 1H, 4,8 Hz y 7,8 Hz); 7,27 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 5,31 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 4,88 (m, 0,5H); 4,50 (m, 3H); 4,39 (q, 2H, 7,0 Hz); 3,99 (m, 0,5H); 3,78 (m, 0,5H); 3,54 (m, 2H); 3,26 (m, 0,5H); 3,08 (m, 2H); 3,13-2,89 (m, 4H); 1,66 (s, 1,5H); 1,50 (d, 1,5H, 5,5 Hz); 1,45 (t, 3H, 7,0 Hz). Señal Roesy observada entre protón en 7,27 ppm y protón en 3,08 ppm y entre protón en 7,20 ppm y protones en 3,13-2,89 ppm.

Ejemplo 135: Éster bencílico del ácido 8-[(R)-3-Metil-4-(2-pirazol-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido 2-(1H-pirazol-1-il)acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 60.4 reemplazando al producto intermedio 1.5. LC-MS (A): t_R = 1,14 min; $[M+H]^+$: 474,4.

Ejemplo 136: Éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 60.4 reemplazando al producto intermedio 1.5. LC-MS (A): t_R = 1,04 min; $[M+H]^+$: 503,4.

Ejemplo 137: Éster bencílico del ácido 8-[4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:**137.1. Éster bencílico del ácido 8-(4-terc-butoxicarbonil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:**

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 60, Etapas 60.1 a 60.3, la 1-Boc-piperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina en la Etapa 60.1. LC-MS (B): t_R =

1,04 min; [M+H]⁺: 452,55.

137.2. Éster bencilico del ácido 8-Piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Una mezcla de producto intermedio 137.1 (1,65 g) en EA (8,3 ml) y HCl (4 M en dioxano, 5,5 ml) se agitó a TA durante 48 h. Esta se enfrió en un baño de hielo y se añadieron lentamente NaHCO₃ sólido y agua. La mezcla resultante se extrajo con EA, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage; primera purificación: cartucho SNAP 28 g KP-NH, disolvente A: DCM; disolvente B: MeOH; gradiente en % B: 1 para 4 CV, 1 a 10 sobre 10 CV, 10 para 2 CV, 20 para 3 CV; segunda purificación: cartucho SNAP 11 g KP-NH, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 80 para 4 CV, 80 a 100 sobre 1 CV, 100 para 5 CV, después DCM/MeOH 8/2 para 5 CV; tercera purificación: cartucho SNAP 10 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 sobre 10 CV, 100 para 2 CV, después MeOH para 15 CV) para proporcionar 166 mg de un polvo de color beige. LC-MS (B): t_R = 0,71 min; [M+H]⁺: 352,44.

137.3. Éster bencilico del ácido 8-[4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

A una mezcla de ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético (83,2 mg) en DCM (4 ml) se le añadió HOBT (114 mg), seguido de EDCI (139 mg), producto intermedio 137.2 (165 mg) y DIPEA (0,265 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadió DCM/NaHSO₄ (1 M) y las fases se separaron. La fase org. se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (VIII) para proporcionar 168 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 1,08 min; [M+H]⁺: 511,4.

Ejemplo 138: Éster bencilico del ácido 8-[4-(2-Pirrol[2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 137, Etapa 137.3, el ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético. LC-MS (A): t_R = 1,23 min; [M+H]⁺: 510,4.

Ejemplo 139: Éster bencilico del ácido 8-[4-(2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 137, Etapa 137.3, el ácido (3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético. LC-MS (A): t_R = 1,21 min; [M+H]⁺: 540,4.

Ejemplo 140: 1-{2-[4-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

140.1. 1-Metil-3-{2-oxo-2-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etil}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, Etapa 61.1, el Ejemplo 139 reemplazando al producto intermedio 60.5. LC-MS (B): t_R = 1,04 min; [M+H]⁺: 452,55.

140.2. 1-{2-[4-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil}-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

A una solución enfriada con hielo del producto intermedio 140.1 (40 mg) en DCM (1 ml) se le añadió DIPEA (0,02 ml) y cloruro de benzoílo (0,012 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, se añadió MeOH y los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (VIII) para proporcionar 23 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 1,05 min; [M+H]⁺: 510,4.

Ejemplo 141: 1-Metil-3-{2-oxo-2-[4-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etil}-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 140, Etapa 140.2, el cloruro de fenilacetilo reemplazando al cloruro de benzoílo. LC-MS (A): t_R = 1,07 min; [M+H]⁺: 524,4.

Ejemplo 142: 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[4-(2-fenilmetansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona:

142.1. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona:

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 61, Etapa 61.1, el Ejemplo 139 reemplazando al producto intermedio 60.5. LC-MS (B): t_R = 0,51 min; [M+H]⁺: 377,36.

142.2. 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[4-(2-fenilmetansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona:

A una solución enfriada con hielo de producto intermedio 142.1 (25 mg) en DCM (1 ml) se le añadió DIPEA

(0,012 ml) seguido de cloruro de fenilmetansulfonilo (12,7 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se le añadió agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (VIII) para proporcionar 13,7 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 0,99 min; $[M+H]^+$: 531,4.

5 Ejemplo 143: 1-((R)-4-[2-(4-Cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona:

A una solución de producto intermedio 61.1 (50 mg) en EtOH (1 ml) se le añadió TEA (0,036 ml) seguido de bromuro de 4-clorobencilo (27,1 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron DCM y NaHCO₃ ac. y las capas se separaron. La fase org. se secó (Na₂SO₄), se separó por filtración y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (II) para proporcionar 15,4 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (A): t_R = 0,61 min; $[M+H]^+$: 515,4.

Ejemplo 144: Éster bencílico del ácido 5-bromo-8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

15 144.1. Éster bencílico del ácido 5-Bromo-8-((R)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

A una solución del producto intermedio 60.3 (1 g) en MeCN (20 ml) se le añadió NBS (394 mg). La mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron DCM y NaHCO₃ ac. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se secaron (Na₂SO₄), se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 12 para 4 CV, 12 a 100 sobre 10 CV, 100 para 2 CV) para proporcionar 674 mg de aceite de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$: 543,95. ¹H-RMN (CD₃CN): 7,47 (d, 1H, 8,6 Hz); 7,36 (m, 5H); 6,92 (d, 1H, 8,6 Hz); 5,13 (s, 2H); 4,71 (br s, 2H); 4,22 (br s, 1H); 3,87 (br s, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,65 (br s, 1H); 3,19 (br s, 1H); 2,85 (m, 2H); 2,77 (m, 2H+1H); 2,67 (m, 1H); 1,48 (s, 9H); 1,38 (br s, 1,5H); 1,20 (br s, 1,5H). Señal Roesy observada entre protón en 6,92 ppm y protones en 2,77 ppm y 2,67 ppm.

25 144.2. Éster bencílico del ácido 5-Bromo-8-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, sal de clorhidrato:

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 144.1 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,76 min; $[M+H]^+$: 443,91.

30 144.3. Éster bencílico del ácido 5-Bromo-8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 144.2 reemplazando al producto intermedio 1.5. LC-MS (A): t_R = 1,23 min; $[M+H]^+$: 603,3.

35 Ejemplo 145: Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

145.1. Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

A una solución del producto intermedio 144.1 (50 mg) en dioxano (1 ml) con argón se le añadió bis(pinacolato)diboro (48 mg), seguido de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con DCM (7,5 mg) y KOAc (27 mg). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante toda la noche. Se añadió agua/EA, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con EA. Las fases org. combinadas se secaron (Na₂SO₄), se separaron por filtración y se evaporaron al vacío para proporcionar 54 mg de aceite de color marrón que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (B): t_R = 1,15 min; $[M+H]^+$: 592,19.

45 145.2. Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

A una solución del producto intermedio 145.1 (54 mg) en dietilen glicol dimetil éter (0,5 ml) con argón se le añadió Cul (0,9 mg), 1,10-fenantrolina (1,6 mg), 3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benciodoxol (38 mg) y K₂CO₃ (2,5 mg). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante toda la noche. Se añadió agua/DCM, las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases org. combinadas se secaron (Na₂SO₄), se separaron por filtración y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (II) para proporcionar 5 mg de un polvo de color blanco. LC-MS (B): t_R = 1,11 min; $[M+H]^+$: 534,08. ¹⁹F-RMN (CDCl₃): -60,14 ppm (d, 34,1 Hz).

145.3. Éster bencílico del ácido 8-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, sal de clorhidrato:

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 145.2 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,78 min; $[M+H]^+$: 434,01.

145.4. Éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 145.3 reemplazando al producto intermedio 1.5. LC-MS (A): t_R = 1,22 min; $[M+H]^+$: 593,4.

Ejemplo 146: Éster bencílico del ácido 5-Ciano-8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:

- 10 **146.1. Éster bencílico del ácido 8-[(R)-4-terc-butoxicarbonil-3-metil-piperazin-1-il]-5-ciano-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:**

A una solución del producto intermedio 144.1 (50 mg) en NMP (1 ml) con argón se le añadió CuCN (8,4 mg). La mezcla resultante se agitó a 130 °C durante toda la noche. Se añadieron equivalentes adicionales de CuCN, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 130 °C durante 8 h. Se añadieron equivalentes adicionales de CuCN, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 130 °C durante toda la noche. Después del enfriamiento, se añadió salmuera y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Después de la filtración, la mezcla resultante se extrajo con Hept y la capa ac. se extrajo con EA. Las capas org. combinadas se secaron (Na_2SO_4), se separaron por filtración y se evaporaron al vacío para proporcionar 45 mg de aceite de color marrón que se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS (B): t_R = 1,05 min; $[M+H]^+$: 491,01.

- 20 **146.2. Éster bencílico del ácido 5-ciano-8-[(R)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico, sal de clorhidrato:**

Este compuesto se sintetizó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.5, el producto intermedio 146.1 reemplazando al producto intermedio 1.4. LC-MS (B): t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$: 391,01.

- 25 **146.3. Éster bencílico del ácido 5-Ciano-8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico:**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.6, el ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético reemplazando al ácido (3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)acético y el producto intermedio 146.2 reemplazando al producto intermedio 1.5. LC-MS (A): t_R = 1,04 min; $[M+H]^+$: 550,4.

- 30 **Ejemplo 147: 1-[(R)-4-[5,6-Difluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:**

147.1. 1-(5,6-Difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.2, la 5,6-difluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina reemplazando al producto intermedio 1.1. LC-MS (B): t_R = 0,89 min; $[M+MeCN+H]^+$: 307,01.

147.2. 1-(8-Bromo-5,6-Difluoro-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona:

- 35 A una solución del producto intermedio 147.1 (110 mg) en DCM (2,2 ml) se le añadió $FeCl_3$ (142 mg) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió por goteo Br_2 (0,047 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron DCM y hielo triturado y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min. Las capas se separaron y la fase ac. se extrajo con DCM. Las capas org. combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac., $NaHSO_3$ ac. (10 %) y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se separaron por evaporación. El residuo se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 25 g, disolvente A: Hept; disolvente B: EA; gradiente en % B: 8 para 4 CV, 8 a 66 sobre 10 CV, 66 para 6 CV) para proporcionar 83 mg de aceite de color amarillo. LC-MS (B): t_R = 0,95 min. ^1H -RMN ($CDCl_3$): 7,38 (m, 1H); 4,71 (m, 2H); 3,88 (dt, 2H, 6,1 Hz y 26,5 Hz); 2,99 (m, 2H).

147.3. Éster terc-butilico del ácido (R)-4-[5,6-Difluoro-2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

- 45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.4, el producto intermedio 147.2 reemplazando al producto intermedio 1.3. LC-MS (B): t_R = 1,05 min; $[M+H]^+$: 464,07.

147.4. Éster terc-butilico del ácido (R)-4-(5,6-Difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico:

- 50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, Etapa 1.7, el producto intermedio 147.3 reemplazando al producto intermedio 1.6. LC-MS (B): t_R = 0,72 min; $[M+H]^+$: 368,24.

147.5. 1-((R)-4-[5,6-Difluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona:

Este compuesto se sintetizó en tres etapas siguiendo un procedimiento análogo al del Ejemplo 103, Etapas 103.1 a 103.3, la 5-bromo-2-(trifluorometil)pirimidina reemplazando a la 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina en la Etapa 103.1 y el ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando al ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético en la Etapa 103.3. LC-MS (B): t_R = 0,84 min; $[M+H]^+$: 551,1.

II. ENSAYOS BIOLÓGICOS

Ensayo FLIPR: la bioactividad de los compuestos se somete a ensayo en un lector de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR: Molecular Devices) usando células CHO-K1 manipuladas por ingeniería genética que expresan el CXCR3A humano (GenBank: AY242128) acoplado a una proteína G (G α 16). Las células se colocan en placas el día anterior al bioensayo en medio F12 suplementado con el 10 % de FBS y G418 y antibiótico de higromicina para mantener la selección recombinante. En el día del bioensayo, las células se lavan y se cargan con colorante durante una hora con Fluo-4-AM (Invitrogen) en Solución Salina Equilibrada de Hanks (Invitrogen), con tampón de Hepes 20 mM a pH 7,4 y bicarbonato sódico (0,038 %), que contiene probenecid 5 mM. Este tampón, pero que carece del colorante y que contiene probenecid en una concentración de 2,5 mM, también se usa para las etapas de lavado (tampón de lavado); o que carece de colorante y de probenecid, aunque está suplementado con el 0,1 % de BSA para las etapas de dilución del compuesto (tampón de dilución). Las células se lavan para retirar el colorante en exceso y se añaden 60 microlitros de tampón de lavado. Se preparan soluciones madre de los compuestos de ensayo en una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyen en serie en tampón de dilución hasta las concentraciones requeridas para las curvas de respuesta a la dosis de inhibición. Después de un período de incubación de 10 minutos a 37 °C, se transfieren 10 microlitros de cada dilución de compuesto desde una placa de compuesto a la placa que contiene las células recombinantes en el instrumento de FLIPR según las instrucciones del fabricante. Después de las lecturas basales, se añaden 10 microlitros de agonista CXCL10 en una concentración de 20 nM (a través de Peprotech), nuevamente usando el instrumento de FLIPR. Se controlan los cambios en la fluorescencia antes y después de la adición de los compuestos de ensayo. Los valores pico de emisión por encima del nivel de base después de la adición de CXCL10 se exportan después de la sustracción de línea de base.

Los valores IC₅₀ calculados pueden fluctuar en función del rendimiento diario del ensayo. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la materia. En el caso en que los valores de IC₅₀ se han determinado varias veces para el mismo compuesto, se proporcionan valores medios. Los datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo n.º	FLIPR: IC ₅₀ (nM)	Ejemplo n.º	FLIPR: IC ₅₀ (nM)
1	4,47	75	17,0
2	6,07	76	82,4
3	15,1	77	92,3
4	20,6	78	216
5	11,0	79	570
6	18,1	80	199
7	29,2	81	65,1
8	8,88	82	88,1
9	13,7	83	450
10	9,45	84	99,7
11	6,58	85	866
12	9,39	86	686
13	8,48	87	5420
14	27,7	88	1910
15	3,58	89	955
16	6,19	90	11,2
17	9,20	91	8,01
18	13,0	92	0,97
19	11,7	93	7,55
20	7,77	94	61,9
21	29,9	95	7,80

(continuación)

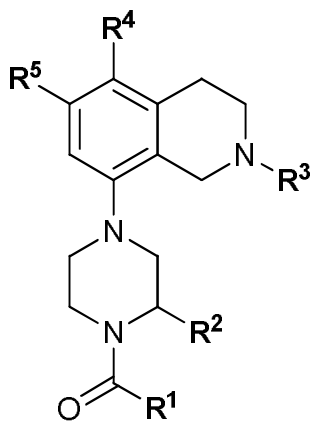
Ejemplo n.º	FLIPR: IC50 (nM)	Ejemplo n.º	FLIPR: IC50 (nM)
22	10,7	96	25,5
23	17,1	97	4,38
24	3,70	98	11,6
25	24,0	99	8,30
26	98,5	100	1,25
27	908	101	14,7
28	2,40	102	29,1
29	30,5	103	20,7
30	13,8	104	9,71
31	11,5	105	20,3
32	9,83	106	5,46
33	10,9	107	1,74
34	16,7	108	32,6
35	30,8	109	12,5
36	6,27	110	0,85
37	30,9	111	4,83
38	15,8	112	2,98
39	73,5	113	12,2
40	49,0	114	9,53
41	51,4	115	13,3
42	8,29	116	15,1
43	38,6	117	3,70
44	12,0	118	6,49
45	12,7	119	10,9
46	4,37	120	2,03
47	7,27	121	3,39
48	1,40	122	27,9
49	3,56	123	4,71
50	2,26	124	34,4
51	4,93	125	47,4
52	4,10	126	3,98
53	6,15	127	33,1
54	6,22	128	7,94
55	10,0	129	3,10
56	8,14	130	5,70
57	26,5	131	24,3
58	16,9	132	58,9
59	12,3	133	5,42
60	7,94	134	52,1
61	223	135	116
62	121	136	33,2
63	668	137	9,10
64	188	138	12,4
65	483	139	21,7
66	304	140	51,2
67	614	141	190
68	599	142	65,4

(contunición)

Ejemplo n.º	FLIPR: IC50 (nM)	Ejemplo n.º	FLIPR: IC50 (nM)
69	21,7	143	465
70	55,5	144	85,7
71	80,2	145	25,6
72	92,2	146	15,6
73	111	147	8,58
74	46,6		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en el que

R¹ representa heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heterocicilil-alquilo(C₁₋₂), en el que el heterocicililo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo y en el que el heterocicililo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;

R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa arilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) y ciano; aril-alquilo(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos con halógeno; heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, hidroxilo, ciano, fenilo, piridinilo y heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; aril-alquil(C₁₋₂)-sulfonilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo; o **R⁶**-carbonilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo(C₁₋₂) o ciano;

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o fluoroalquilo(C₁₋₂); y

R⁶ representa alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆), en el que el cicloalquilo está no sustituido o monosustituido con fenilo; cicloalquilo(C₅₋₆), en el que el cicloalquilo está anillado a un anillo de fenilo; alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂); arilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂) y di-alquil(C₁₋₂)-amino; aril-alquilo(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi(C₁₋₄); ariloxi-alquilo(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo; aril-alcoxi(C₁₋₂), en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo; heterocicilil-alquilo(C₁₋₂), en el que el heterocicililo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno y nitrógeno; heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido con alquilo(C₁₋₄); o heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heterociclil-metilo, en el que el heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo y en el que el heterociclilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;

R² representa hidrógeno o metilo;

R³ representa arilo, en el que el arilo es un grupo fenilo o naftilo, grupos que están independientemente no sustituidos o monosustituidos o disustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) y ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂), di-alquil(C₁₋₂)-amino, ciano, fenilo, piridinilo y 1*H*-pirazol-1-il-metilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo(C₁₋₂) o ciano; y

R⁵ representa hidrógeno o halógeno;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄);

o una sal del mismo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R³ representa fenilo, que está no sustituido o monosustituido con halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o ciano; o heteroarilo, en el que el heteroarilo se selecciona entre piridinilo y pirimidinilo y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido con halógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o di-alquil(C₁₋₂)-amino;

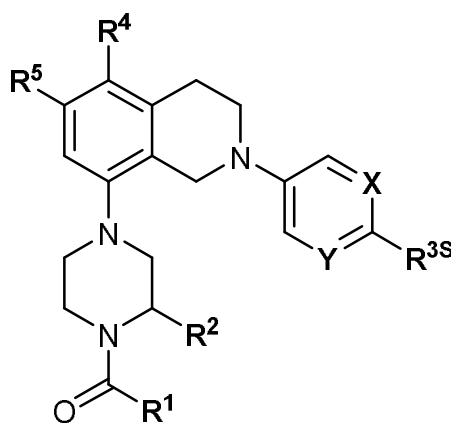
o una sal del mismo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R⁴ representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo;

o una sal del mismo.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que también es un compuesto de Fórmula (I_{Ar})



Fórmula (I_{Ar})

en el que

R¹ representa heteroaril-alquilo(C₁₋₂), en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con alquilo(C₁₋₄); o heterociclil-alquilo(C₁₋₂), en el que el heterociclilo es un anillo no aromático monocíclico de 5 o 6 elementos que contiene uno o dos átomos de nitrógeno que está anillado a un anillo de fenilo o piridinilo y en el que el heterociclilo está no sustituido o monosustituido o disustituido, en el que

los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄) y oxo;

R² representa hidrógeno o metilo;

X e **Y** representan =CH- y **R**^{3S} representa hidrógeno, halógeno, alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o ciano; o **X** representa =CH- o =N-, **Y** representa =N- y **R**^{3S} representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆),

alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o di-alquil(C₁₋₂)-amino;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno o fluoroalquilo(C₁₋₂); y

R⁵ representa hidrógeno, halógeno o fluoroalquilo(C₁₋₂);

o una sal del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 elementos que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo;

R² representa hidrógeno o metilo;

X representa =N-;

Y representa =N-;

R^{3S} representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fluoroalcoxi(C₁₋₂) o di-alquil(C₁₋₂)-amino;

R⁴ representa hidrógeno, flúor o trifluorometilo; y

R⁵ representa hidrógeno o flúor;

o una sal del mismo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que

R¹ representa heteroaril-metilo, en el que el heteroarilo se selecciona entre pirazolilo, triazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo e imidazo[4,5-b]piridinilo y en el que el heteroarilo está no sustituido o monosustituido o disustituido con metilo;

o una sal del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 6 u 8, en el que

X representa =N- e **Y** representa =N-;

o una sal del mismo.

10. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-pirazol-1-ilmetil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(4-etil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(4-terc-butil-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(5-Cloro-tiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

2-(8-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-tiazol-4-carbonitrilo;

2-(8-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-tiazol-5-carbonitrilo;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(6-metil-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-(8-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzotiazol-6-carbonitrilo;

1-((R)-4-(2-Benzooxazol-2-il-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-

- (3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[(R)-2-metil-4-(2-fenil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[(R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[(R)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[(R)-2-metil-4-[2-(2-propil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazol-1-il-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-[1,2,3]triazol-2-il-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Metoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-3-pirazol-1-il-propan-1-ona;
 1-[4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona;
 1-[4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-2-il-etanona;
 1-(2-[4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-oxo-etil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 1-[(S)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-[(S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[(S)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 2-(2,3-Dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-1-il)-1-[(S)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(6-fluoro-benzotiazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[(R)-2-Metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona;
 2-(3-Metil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona;
 2-(5-Metil-pirazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il]-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona;
 1-[(R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il]-2-

- (3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 5 1-((R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 10 1-((R)-4-[2-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 15 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(5-fenil-oxazol-2-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-Benzotiazol-2-il-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-etanona;
 20 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etil-pirimidin-5-il)-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 25 Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;
 1-((R)-4-(2-Ciclopropancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(4-metoxi-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 30 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-piridin-3-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((8-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-3-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(oxazol-4-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 35 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-indol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((8-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-metil-propan-1-ona;
 40 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-Ciclopentancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-(2-Ciclohexancarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 45 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-(2-Benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-metil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 50 1-((R)-4-[2-(4-Cloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 1-((R)-4-[2-(3,4-Dicloro-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 55 1-((R)-4-[2-(3-Dimetilamino-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-benzoil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il)-etanona;
 60 (R)-1-((8-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-fenil-propan-1-ona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(1-fenil-Ciclopropancarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-fenoxi-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 65 3-(4-Cloro-fenil)-1-((8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-

il)-propan-1-ona;
 1-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-3-fenil-propan-1-ona;
 3-(3,4-Dicloro-fenil)-1-{8-[(R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-
 5 isoquinolin-2-il}-propan-1-ona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(quinolin-6-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 1-{(R)-4-[2-(2-Benzimidazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 10 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2-pirazol-1-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2-morfolin-4-il-acetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 15 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(5-metil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 1-{(R)-4-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 20 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(6-metil-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 1-{(R)-4-[2-(4-Cloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-4-[2-(2-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona;
 25 4-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-benzonitrilo;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-4-[2-(3-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona;
 30 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 1-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 35 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-(2-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-(2-pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-piperazin-1-il}-etanona;
 40 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-(2-piridin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-4-[2-(4-metoxi-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona;
 45 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-(2-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(5-metil-pirimidin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 50 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2-metil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2-propil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 55 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-4-[2-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-(2-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il}-piperazin-1-il}-etanona;
 60 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(4-metil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-{(R)-2-metil-4-[2-(5-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il}-etanona;
 1-{(R)-4-[2-(4,5-Dimetil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;
 65 2-{8-[(R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-tiazol-4-

carbonitrilo;

2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(6-metoxi-piridazin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(6-metoxi-pirazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(4,6-Dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;

2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-4-[2-(2-metoxi-pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;

2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-((R)-2-metil-4-[2-(4-fenil-tiazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;

2-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[2-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[5-fluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-5-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[2-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;

Éster bencílico del ácido 8-((R)-3-Metil-4-(2-pirazol-1-il-acetil)-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 8-[4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 8-[4-(2-Pirrol-2,3-b]piridin-1-il-acetil)-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 8-[4-[2-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-acetil]-piperazin-1-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

1-[2-[4-(2-Benzoi-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

1-Metil-3-[2-oxo-2-[4-(2-fenilacetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etil]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona;

2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-1-[4-(2-fenilmetansulfonil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il)-piperazin-1-il]-etanona;

1-((R)-4-[2-(4-Cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona;

Éster bencílico del ácido 5-Bromo-8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 8-((R)-4-(2-Imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico;

Éster bencílico del ácido 5-Ciano-8-((R)-4-(2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acetil)-3-metil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico; y

1-((R)-4-[5,6-Difluoro-2-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-8-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

o una sal del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

5 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

10 14. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.