

COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RENAL

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/594,357, presentada el 30 de octubre de 2023, cuyo contenido se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

La enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD) es un trastorno hereditario en el que se desarrollan quistes bilaterales en los riñones. Los quistes en la enfermedad renal poliquística son sacos no cancerosos y rellenos de fluidos. Los quistes que se agrandan pueden aumentar sustancialmente el tamaño del riñón y contribuir a la compresión, pérdida del tejido renal circundante y disminución progresiva de la función renal. El daño causado por los quistes que se agrandan y el aumento del tamaño renal, en última instancia, conducen a enfermedad renal terminal (ERT), insuficiencia renal y mortalidad prematura. La ERPAD es una enfermedad renal heterogénea con un alto grado de variabilidad de los síntomas, lo que incluye hipertensión, nicturia, poliuria, hematuria, riñones palpables, cálculos renales, dolor abdominal y de fosa renal, infecciones recurrentes de las vías urinarias, aneurismas intracraneales, disecciones vasculares, enfermedad cardíaca valvular, quistes hepáticos y/o pancreáticos, diverticulosis, y hernias de la pared abdominal. La ERPAD afecta a 1 de cada 400 a 1,000 personas y es el trastorno renal vinculado genéticamente más frecuente. Aproximadamente el 50 % de los pacientes con ADPKD progresa a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) a una edad media de 58 años, lo que la convierte en la cuarta causa principal de ESRD a nivel mundial. Sin embargo, las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con ERPAD. Cornec-Le Gall y otros, Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2019;393(10174):919-35.

La ERPAD es una enfermedad mendeliana causada con mayor frecuencia por mutaciones de pérdida de función de la línea germinal en un alelo de los genes de poliquistina (PC), PKD1, que codifica la poliquistina-1 (PC1) o PKD2, que codifica la poliquistina-2 (PC2). Las mutaciones en cualquiera de los genes provocan una disminución de la expresión del complejo PC1-PC2 en las membranas celulares. En un análisis de más de 1,100 pacientes con ERPAD se descubrió que casi el 80 % de los pacientes con ERPAD tienen una mutación en la línea germinal en la PKD1 y que las mutaciones en la PKD1 suelen causar una enfermedad más grave que las mutaciones de PKD2. Heyer y otros, Predicted Mutation Strength of Nontruncating PKD1 Mutations Aids Genotype-Phenotype Correlations in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. 2016; J Am Soc Nephrol 27(9): 2872-2884. Alrededor de un tercio de estos pacientes presentan mutaciones PKD1 no truncantes, lo

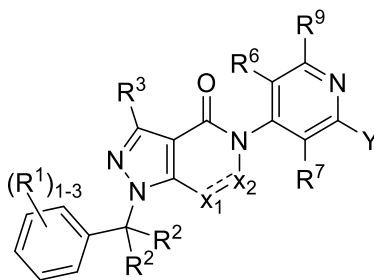
que normalmente da lugar a ERT a los 60-66 años de edad aproximadamente. Estas mutaciones de PKD1 no truncantes dan como resultado la producción de PC1 mal plegada con función reducida. Las mutaciones en *PKD1* o *PKD2* provocan una disminución de la expresión del complejo PC1-PC2 en las membranas celulares. Torres y otros, Autosomal dominant polycystic kidney disease. Lancet. 2007;369(9569):1287-301; Rastogi y otros, Autosomal dominant polycystic kidney disease: updated perspectives. Ther Clin Risk Manag. 2019;15(1041-52). Aunque se desconoce la función molecular exacta, la reducción de la actividad conduce a la proliferación celular epitelial renal, la formación de quistes y la secreción de fluido en los quistes. Los datos de supervivencia renal indican que para las mutaciones de la línea germinal no truncantes en la *PKD1*, el bajo nivel de proteína que alcanza la membrana retiene alguna función residual. Hopp y otros, Functional polycystin-1 dosage governs autosomal dominant polycystic kidney disease severity. J Clin Invest. 2012;122(11):4257-73. Este también puede ser el caso en ciertas mutaciones truncantes. Los estudios de casos raros de pacientes que portan mutaciones de *PKD1* hipomórficas han ayudado a informar de un modelo genético de dosis-respuesta para la gravedad de la ERPAD. *Id.* Aunque el crecimiento de quistes depende de la dosificación de PC1 en un rango de niveles de expresión, los datos disponibles sugieren que se requiere un umbral crítico de 20-30 % de la expresión de PC1 de la superficie celular WT/WT para evitar el desarrollo de quistes. Lanktree y otros, Insights into Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease from Genetic Studies. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2021;16(5):790-99; Gainullin y otros, Polycystin-1 maturation requires polycystin-2 in a dose-dependent manner. J Clin Invest. 2015;125(2):607-20; and Ong and Harris, A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. Kidney Int. 2015;88(4):699-710. Recientemente, dos estudios independientes en animales en modelos de ratón con ERPAD de inicio en adultos demostraron que la reexpresión genética de *PKD1* tiene potencial antiquistico en antecedentes de quistogénesis preexistente. (Torres, Rastogi).

Los tratamientos actuales para la ERPAD incluyen fármacos destinados a ralentizar la tasa de crecimiento de los quistes renales y, por lo tanto, disminuir la función renal, fármacos destinados a controlar la tensión arterial alta para retrasar el avance de la enfermedad y el daño renal lento, fármacos para tratar/controlar el dolor asociado con la enfermedad renal poliquística, fármacos para tratar infecciones de vejiga y riñones, diálisis, trasplante de riñón e intervención quirúrgica o no quirúrgica para aneurismas. Todos estos tratamientos son sintomáticos y no abordan la causa subyacente de la enfermedad. En consecuencia, existe una gran necesidad de abordar la causa subyacente de la enfermedad, restaurar la expresión y traducción de PC1, reducir los síntomas de

ERPAD y ralentizar o detener la disminución de la función renal, el dolor por quistes y los acontecimientos adversos cerebrovasculares/cardiovasculares.

Los compuestos de esta invención son útiles como correctores de PC1 que aumentan la PC1 de superficie celular funcional. Estos compuestos pueden administrarse a pacientes con mutaciones no truncantes en el gen *PKD1* y, en algunos casos, a pacientes con mutaciones truncantes en el gen *PKD1* para reducir los síntomas de ERPAD y ralentizar o detener la disminución de la función renal, el dolor por quistes y los acontecimientos adversos cerebrovasculares/cardiovasculares.

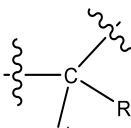
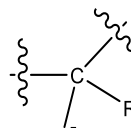
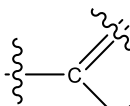
Los compuestos de esta invención incluyen compuestos de Fórmula I:

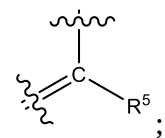


(Fórmula I)

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde:

$-X_1 \text{---} X_2$ es un enlace simple o un doble enlace, en donde cuando está presente un enlace simple, x_1

es  y x_2 es  y cuando está presente un doble enlace, x_1 es  y x_2 es



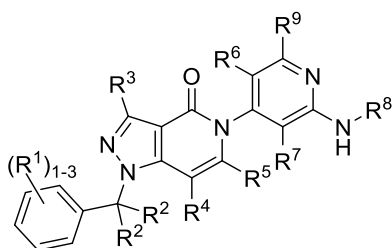
- cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de oxo, hidroxilo y amino), alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano;
- cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₃;
- R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halógeno y ciano;
- cada R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y halógeno;
- R^6 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano;

- R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, y halógeno; y
 - R⁸ se selecciona de:
 - hidrógeno,
 - alquilo C₁-C₈ sustituido con 0-5 grupos seleccionados independientemente de:
- 5
- hidroxilo,
 - oxo,
 - amino,
 - ciano,
 - halógeno,
- 10
- alcoxi C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo oxo),
 - cicloalquilo C₃-C₆ (sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃),
 - heterociclilo de 3 a 7 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, oxo, y alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo)), y
- 15
- heteroarilo de 5 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆);
 - cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de:
 - hidroxilo,
 - halógeno,
- 20
- alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y halógeno), y
 - alcoxi C₁-C₃; y
 - heterociclilo de 5 a 9 miembros sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de:
 - oxo,
 - halógeno
 - hidroxilo, y
 - alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo); y
- 25
- Y se selecciona de
 - OR⁸,
 - N(R⁸)₂, y
- 30

○ heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con 0-2 grupos seleccionados independientemente de:

- $N(R^8)_2$,
- hidroxilo,
- oxo,
- alcoxi C_1-C_3 , y
- alquilo C_1-C_3 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de amino, hidroxilo, alquilo C_3-C_4 , oxo y alcoxi C_1-C_3).

Los compuestos de esta invención incluyen compuestos de Fórmula Ia:



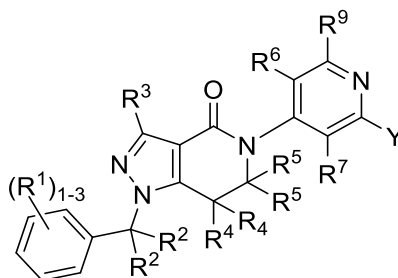
(Fórmula Ia)

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde:

- cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno y ciano;
- cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_3 ;
- R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , halógeno y ciano;
- R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y halógeno;
- R^6 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno y ciano;
- R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , y halógeno; y
- R^8 se selecciona de:
 - hidrógeno,
 - alquilo C_1-C_8 sustituido con 0-5 grupos seleccionados independientemente de:
 - hidroxilo,
 - oxo,

- amino,
- ciano,
- halógeno,
- alcoxi C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo oxo),
- 5 • cicloalquilo C₃-C₆ (sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃),
- heterociclilo de 3 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, oxo, y alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo)), y
- 10 • heteroarilo de 5 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆);
- cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de:
- hidroxilo,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y
- 15 halógeno), y
- alcoxi C₁-C₃; y
- heterociclilo de 5 a 9 miembros sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de:
- oxo,
- hidroxilo, y
- 20 • alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo).

Los compuestos de esta invención también incluyen compuestos de Fórmula Ib:



(Fórmula Ib)

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde:

- cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de oxo, hidroxilo y amino), alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano;
- cada R² se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₃;
- R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halógeno y ciano;
- 5 cada R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y halógeno;
- R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano;
- R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, y halógeno; y
- R⁸ se selecciona de:
- 10 ○ hidrógeno,
- alquilo C₁-C₈ sustituido con 0-5 grupos seleccionados independientemente de:
- hidroxilo,
- oxo,
- amino,
- 15 • ciano,
- halógeno,
- alcoxi C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo oxo),
- cicloalquilo C₃-C₆ (sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃),
- 20 • heterociclilo de 3 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, oxo, y alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo)), y
- heteroarilo de 5 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆);
- cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de:
- 25 • hidroxilo,
- halógeno,
- alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y halógeno), y
- alcoxi C₁-C₃; y
- 30 ○ heterociclilo de 5 a 9 miembros sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de:
- oxo,

- hidroxilo, y
- alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo);

- Y se selecciona de

○ N(R⁸)₂, y

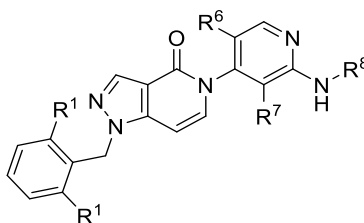
5 ○ heterociclilo de 3 a 10 miembros o heteroarilo de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales se sustituye con 0-2 grupos seleccionados independientemente de:

- hidroxilo,
- oxo,
- alcoxi C₁-C₃, y

10 • alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de amino, hidroxilo, alquilo C₃-C₄, oxo y alcoxi C₁-C₃).

Los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen compuestos de Fórmula II:

15



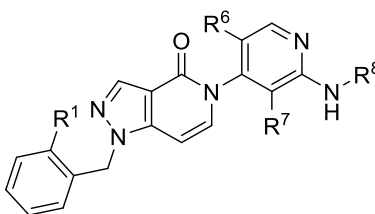
(Fórmula II),

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde

- cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano;
- R⁶ se selecciona de alquilo C₁-C₃, halógeno y ciano;
- R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, y halógeno; y
- R⁸ es como se define para la Fórmula Ia.

Los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen compuestos de Fórmula IIa:

30

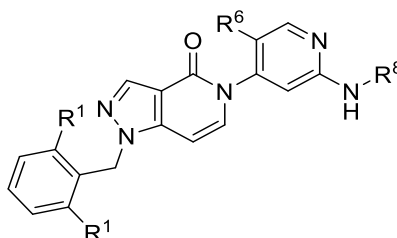


(Fórmula IIa),

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde

R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano; y todas las demás variables son como se definió anteriormente para la Fórmula II.

Los compuestos descritos en la presente descripción también incluyen compuestos de Fórmula IIb:



(Fórmula IIb),

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde:

- cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y halógeno;

- R⁶ se selecciona de halógeno; y

- R⁸ se selecciona de:

- o alquilo C₁-C₅ sustituido con 0-5 grupos seleccionados independientemente de:

- hidroxilo, y

- cicloalquilo C₃-C₆;

- o cicloalquilo C₃-C₆, sustituido con 0-2 grupos seleccionados de hidroxilo y halógeno; y

- o heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₃, en donde el alquilo C₁-C₃ se sustituye con 0-2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo y halógeno.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden emplearse en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, usadas en la fabricación de un medicamento. Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse para tratar la ERPAD.

Definiciones

Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado o parcialmente saturado, ramificado o no ramificado que contiene átomos de carbono (tales como, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono), que pueden contener un enlace doble (alquenilo) o triple (alquinilo) entre uno o más conjuntos de átomos

de carbono adyacentes. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. En algunas modalidades, los grupos alquilo contienen de 1-10 átomos de carbono de alquilo. En otras modalidades, los grupos alquilo contienen de 1-8 átomos de carbono alquilo. En aun otras modalidades, los grupos alquilo contienen 1-6 átomos de carbono de alquilo, y en aun otras modalidades, los grupos alquilo contienen 1-4 átomos de carbono de alquilo o 1-3 átomos de carbono de alquilo.

El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente descripción como “cicloalifático”, “carbociclo” o “cicloalquilo”), que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen de 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, “cicloalifático” (o “carbociclo” o “cicloalquilo”) se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₄ bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico tiene de 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alqueno o alquino lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos y híbridos de estos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo y (cicloalquil)alqueno. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo con puente, tal como norbornilo o [2,2,2]biciclo-octilo, y tricíclico con puente, tal como adamantilo.

Como se usa en la presente, el término “insaturado” significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en la presente, el término “enlace pi” significa un enlace covalente formado por los orbitales p de átomos adyacentes. Los enlaces pi existen donde hay un enlace múltiple, es decir, un

enlace doble o triple, entre dos átomos. Por ejemplo, un enlace doble carbono-carbono consiste en un enlace pi y un enlace triple carbono-carbono que consiste en dos enlaces pi.

Como se usa en la presente, el término “halógeno” o “halo” significa F, Cl, Br o I.

Como se usa en la presente descripción, el término “grupo haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos halógenos, por ejemplo, fluoroalquilo, que se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. En algunas modalidades, un haloalquilo contiene 1-5 átomos de halógeno. En algunas modalidades, un haloalquilo contiene 1-3 átomos de halógeno. En algunas modalidades, un haloalquilo contiene 3-5 átomos de halógeno. En algunas modalidades, un átomo de carbono del grupo alquilo se sustituye con uno o más átomos de halógeno. En algunas modalidades, cada átomo de carbono del grupo alquilo se sustituye con uno o más átomos de halógeno. En algunas modalidades, uno o más átomos de carbono del grupo alquilo es un átomo de carbono perhalo (es decir, todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por átomos de halógeno). En algunas modalidades, cada átomo de carbono del grupo alquilo es un átomo de carbono perhalo. Los ejemplos no limitativos de fluoroalquilo incluyen —CHF_2 , $\text{—CH}_2\text{F}$, —CF_3 , $\text{—CF}_2\text{—}$, y perhaloalquilo, tal como $\text{—CF}_2\text{CF}_3$.

Como se usa en la presente, los términos “oxo” y “=O” se refieren a un átomo de oxígeno sustituyente conectado a otro átomo mediante un doble enlace.

El término “alcoxi”, como se usa en la presente, se refiere a un alquilo o cicloalquilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en la presente, “cicloalquilo” se refiere a un monocíclico, bicíclico, tricíclico, o grupos de hidrocarburos no aromáticos policíclicos que tienen de 3 a 12 átomos de carbono (tales como, por ejemplo, 3-10 átomos de carbono) y pueden incluir uno o más enlaces insaturados. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo contienen 3-12 átomos de anillo de carbono. En otras modalidades, los grupos cicloalquilo contienen 3-10 átomos de anillo de carbono. En aún otras modalidades, los grupos cicloalquilo contienen 3-9 átomos de anillo de carbono, y en aún otras modalidades, los grupos cicloalquilo contienen 3-8 átomos de anillo de carbono, 3-7 átomos de anillo de carbono, 3-6 átomos de anillo de carbono o 3-5 átomos de anillo de carbono. Los grupos “cicloalquilo” abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, puenteados, fusionados y espiro, que incluye los anillos monoespiro y diespiro. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término “arilo”, como se usa en la presente, es un grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático y abarca anillos aromáticos monocíclicos y sistemas de anillos bicíclicos, tricíclicos

y fusionados en donde al menos un anillo en el sistema es aromático. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

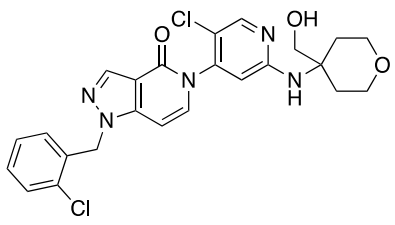
El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; y un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo *N*-sustituido)). En algunas modalidades, un heteroátomo se selecciona de oxígeno, azufre y nitrógeno. El término “heteroalifático”, como se usa en la presente, significa grupos alifáticos en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente con uno o más heteroátomos, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. En algunas modalidades, un grupo heteroalifático puede sustituirse con 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, un grupo heteroalifático puede sustituirse con 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, un grupo heteroalifático puede estar sustituido con 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, un grupo heteroalifático puede estar sustituido con 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” y “heterocíclico”.

El término “anillo de heteroarilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático que comprende al menos un átomo del anillo que es un heteroátomo, tal como O, N, S, P, o Si. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo comprende al menos un anillo atm que es un heteroátomo seleccionado de O, N y S. Los grupos heteroarilo abarcan anillos monocíclicos y sistemas de anillos bicíclicos, tricíclicos, con puente, fusionados y espiro (que incluyen anillos monoespiro y dispiro) que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo puede sustituirse por 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo puede sustituirse por 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, los heteroátomos en un anillo heteroarilo se seleccionan de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo puede estar sustituido con 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, un anillo heteroarilo puede estar sustituido con 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Un grupo heteroarilo puede

estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el término “anillo heteroarilo” abarca anillos heteroarilo con diversos estados de oxidación, tales como anillos heteroarilo que contienen *N*-óxidos y sulfóxidos.

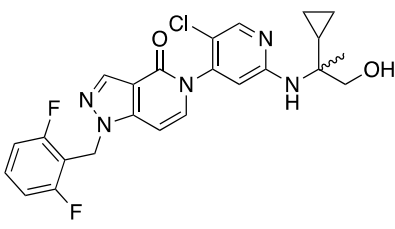
Como se usa en la presente descripción, el término "anillo heterociclilo" se refiere a un hidrocarburo no aromático que contiene de 3 a 12 átomos en un anillo (tal como, por ejemplo, 3-10 átomos) que comprende al menos un átomo en el anillo que es un heteroátomo, tal como O, N, S, P o Si, y puede incluir uno o más enlaces insaturados. Los anillos “heterociclilo” abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, policíclicos, puenteados, fusionados y espiro, que incluye los anillos monoespiro y diespiro. En algunas modalidades, un anillo heterociclilo tiene 1-5 heteroátomos. En algunas modalidades, un anillo heterociclilo tiene 1-3 heteroátomos. En algunas modalidades, los heteroátomos en un anillo heterociclilo se seleccionan de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, un anillo heterociclilo puede estar sustituido con 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, un anillo heterociclilo puede estar sustituido con 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno.

Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un enlace lineal que no está en negrita, tal como en el Compuesto 34:



denota que la configuración del centro es aquiral.

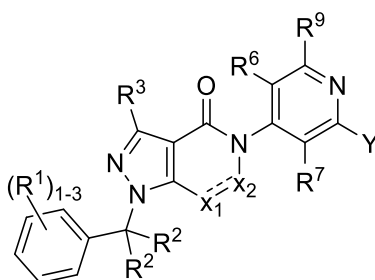
Como se usa en la presente, en cualquier estructura o fórmula química, un enlace ondulado no en negrita (por ejemplo, “~”) en un estereocentro, tal como en el Compuesto 153:



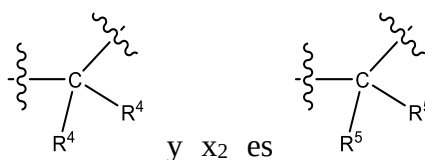
denota que el compuesto se aisló como una mezcla de estereoisómeros (por ejemplo, una mezcla de isómeros sin y/o anti o una mezcla racémica).

Como se usa en la presente, en cualquier estructura o fórmula química, una línea ondulada dentro de

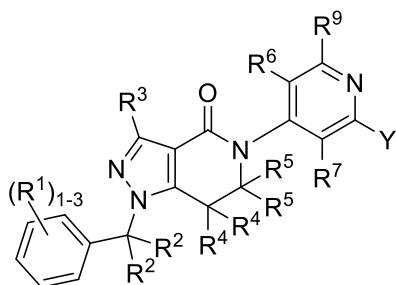
un enlace () indica un punto de unión al resto de un compuesto. Por ejemplo, cuando $X_1 \text{---} X_2$ de Fórmula I:



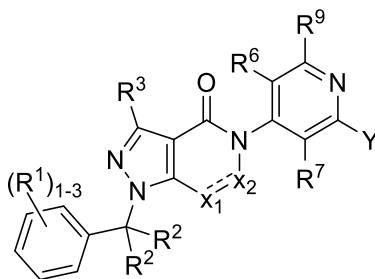
(Fórmula I)



es un enlace simple, x_1 es y x_2 es , que puede representarse como

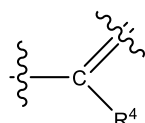


. Por ejemplo, cuando $X_1 \text{---} X_2$ de Fórmula I:

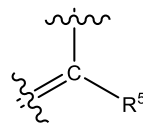


(Fórmula I)

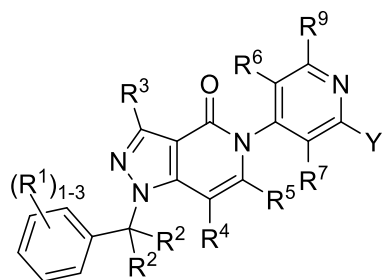
es un doble enlace, x_1 es



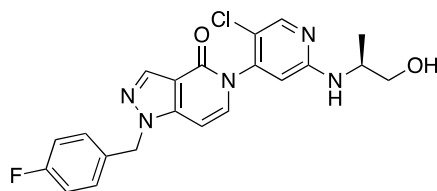
y x_2 es



, que puede representarse como

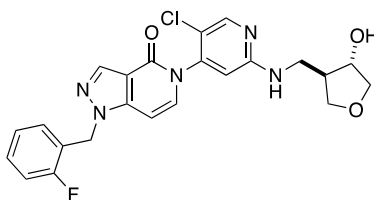


Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un enlace en cuña en negrita o línea discontinua unida a un estereocentro de un compuesto, tal como en el Compuesto 60:



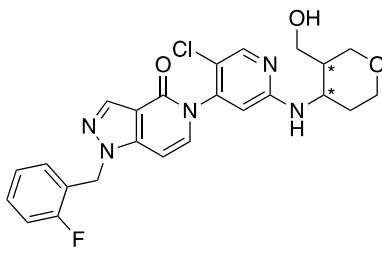
denota la estereoquímica absoluta del estereocentro, así como la estereoquímica relativa del estereocentro, en relación con otro u otros estereocentros a los que se unen enlaces en cuña en **negrita** o en línea discontinua.

Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un enlace lineal en negrita o en línea discontinua unido a un estereocentro de un compuesto, tal como en el Compuesto 326:



denota la estereoquímica relativa del estereocentro, en relación con otro u otros estereocentros a los que se unen enlaces lineales en **negrita** o **línea discontinua**.

Como se usa en la presente descripción, en cualquier estructura química o fórmula, un asterisco adyacente a un estereocentro de un compuesto, tal como en el Compuesto 32:

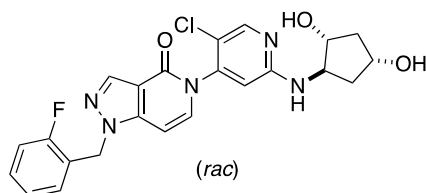


5

denota la presencia de un estereocentro de configuración absoluta desconocida en el compuesto. El Compuesto 32 es un único estereoisómero.

Como se usa en la presente descripción, el prefijo “*rac*-”, cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a una mezcla racémica del compuesto, tal como en el Compuesto 157:

10



15

En un compuesto que contiene el prefijo “*rac*-”, los designadores (*R*)- y (*S*)- en el nombre químico reflejan la estereoquímica relativa del compuesto.

20

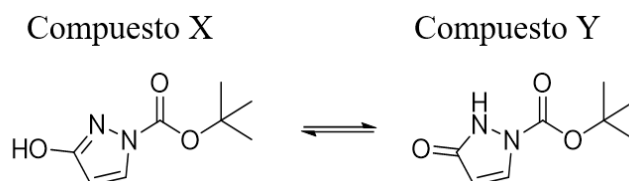
Como se usa en la presente descripción, el prefijo “*rel*-”, cuando se usa en relación con un compuesto quiral, se refiere a un único enantiómero de configuración absoluta desconocida. En un compuesto que contiene el prefijo “*rel*-”, los designadores (*R*)- y (*S*)- en el nombre químico reflejan la estereoquímica relativa del compuesto, pero no reflejan necesariamente la estereoquímica absoluta del compuesto. Cuando se desconoce la estereoquímica relativa de un estereocentro dado, no se proporciona un designador estereoquímico. En algunos casos, se conoce la configuración absoluta de algunos estereocentros, mientras que solo se conoce la configuración relativa de los otros estereocentros. En estos casos, los designadores estereoquímicos asociados con los estereocentros de la configuración absoluta conocida se marcan con un asterisco (*), por ejemplo, (*R*^{*})- y (*S*^{*})-, mientras que los designadores estereoquímicos asociados con los estereocentros de la configuración absoluta desconocida no están tan marcados. Los designadores estereoquímicos no marcados asociados con los estereocentros de configuración absoluta desconocida reflejan la estereoquímica relativa de esos estereocentros con respecto a otros estereocentros de configuración absoluta desconocida, pero no reflejan necesariamente la estereoquímica relativa con respecto a los estereocentros de configuración absoluta conocida.

30

Determinados compuestos pueden existir como atropisómeros. Se apreciará que determinados compuestos de esta descripción pueden existir como atropisómeros separados y/o mezclas de esos

atropisómeros, es decir, una subclase de estereoisómeros resultantes de la rotación obstaculizada sobre enlaces simples o eje de quiralidad y que pueden aislarse como especies químicas separadas.

Determinados compuestos descritos en la presente descripción pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas, aunque solo se represente una única estructura tautomérica. Por ejemplo, se entiende que una descripción del Compuesto X incluya su tautómero el Compuesto Y y viceversa, así como también mezclas de estos:



A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

“Terc” y “t-” se usan indistintamente y significan terciario.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la descripción. Se apreciará que la frase “opcionalmente sustituido” se usa indistintamente con la frase “sustituido o no sustituido”.

“Sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, indica que al menos un hidrógeno del grupo “sustituido” está reemplazado por un sustituyente. A menos que se indique de otra forma, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente elegidos de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta descripción son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

El término “compuesto”, cuando se refiere a un compuesto de esta descripción, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas.

El término “estable”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente descripción.

El término “compuestos estables”, como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad de los compuestos durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en la presente descripción (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para usar en la producción de compuestos terapéuticos, productos intermedios aislables o almacenables, y/o tratamiento de una enfermedad o afección que responde a agentes terapéuticos).

En los compuestos de esta descripción, se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como “H” o “hidrógeno”, se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

Como se usa en la presente, el término “derivado” se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a un compuesto de esta descripción, excepto que uno o más átomos de la molécula se pueden haber sustituido con otro átomo. Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta descripción. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o compuestos con perfiles terapéuticos mejorados.

Como se usa en la presente, “derivado/s deuterado/s” se refiere a un compuesto que tiene la misma estructura química que un compuesto de referencia, con uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de deuterio. En algunas modalidades, el uno o más hidrógenos sustituidos por deuterio son parte de un grupo alquilo. En algunas modalidades, el uno o más hidrógenos sustituidos por deuterio son parte de un grupo metilo. En algunas modalidades, el hidrógeno o hidrógenos sustituidos por deuterio forman parte de un grupo arilo. En algunas modalidades, el uno o más hidrógenos reemplazados por deuterio son parte de un grupo fenilo. En las estructuras químicas, el deuterio puede representarse como “D” o “ ^2H ”.

En compuestos identificados como un derivado deuterado, o que contienen una sustitución “D” o “ ^2H ”, el átomo de deuterio está presente en cantidades muy superiores a su abundancia natural; por ejemplo, el compuesto puede tener un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de

deuterio designado de al menos 3,500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado). En algunas modalidades, si un sustituyente en un compuesto de la descripción se indica como deuterio, tal compuesto posee un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 4,000 (incorporación de deuterio de 60 %), al menos 4,500 (incorporación de deuterio de 67.5 %), al menos 5,000 (incorporación de deuterio de 75 %), al menos 5,500 (incorporación de deuterio de 82.5 %), al menos 6,000 (incorporación de deuterio de 90 %), al menos 6,333.3 (incorporación de deuterio de 95 %), al menos 6,466.7 (incorporación de deuterio de 97 %), al menos 6,600 (incorporación de deuterio de 99 %) o al menos 6,633.3 (incorporación de deuterio de 99.5 %).

Como se usa en la presente descripción, los términos “aproximadamente” y “alrededor de”, cuando se usan en relación con cantidades, volúmenes, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, etc. significan un error aceptable para un valor particular según lo determine un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas modalidades, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En algunas modalidades, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro del 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.1 % o 0.05 % de un valor o intervalo dado. En algunas modalidades, “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro del 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % de un valor o intervalo dado. En determinadas modalidades, “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro del 15 % de un valor o intervalo dado. En algunas modalidades, “alrededor de” y “aproximadamente” significan dentro del 10 % de un valor dado. En algunas modalidades, “alrededor de” y “aproximadamente” significan dentro del 5 % de un valor dado.

Como se usa en la presente, el símbolo “~” que aparece inmediatamente antes de un valor numérico tiene el mismo significado que los términos “aproximadamente” y “alrededor de”.

El término “al menos uno” se refiere a uno o más.

El término “al menos un compuesto seleccionado de”, como se usa en la presente, se refiere a la selección de uno o más de los compuestos de un grupo específico. “Seleccionado de” y “elegido de” pueden usarse indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente, el término “condiciones ambientales” significa temperatura ambiente, condición de aire libre y condición de humedad no controlada. Como se usa en la presente, el término “temperatura ambiente” o “temperatura ambiental” significa 15 °C a 30 °C.

Como se usa en la presente, el término “ingrediente farmacéutico activo” o “agente terapéutico” (“API”) se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente y se refieren a un animal, que incluye un ser humano.

- 5 Los términos “dosis eficaz” y “cantidad eficaz” se usan indistintamente en la presente descripción y hacen referencia a la cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado para el cual se administra (por ejemplo, proporciona proteína PC1 más funcional, mejora en ERPAD o de un síntoma de la ERPAD, o disminución de la gravedad de la ERPAD o de un síntoma de la ERPAD, ralentizar el avance de la ERPAD o un síntoma de la ERPAD). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del objetivo del tratamiento y un experto en la técnica la podrá determinar mediante el uso de técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

- 10 Como se usa en la presente descripción, los términos "tratamiento", "que trata" y similares generalmente significan restaurar la expresión y traducción de PC1 funcional y mejorar uno o más síntomas de ERPAD, retrasar la aparición de uno o más síntomas de ERPAD, o disminuir la gravedad de ERPAD o uno o más síntomas de ERPAD en un sujeto. Por lo tanto, el “tratamiento”, como se usa en la presente descripción, incluye, pero no se limita a, ralentizar o detener la disminución de la función renal, la generación de quistes, el crecimiento de quistes, el dolor por quistes y reducir la frecuencia, la gravedad o el retraso en la aparición de eventos adversos cerebrovasculares/cardiovasculares. En algunas modalidades, “tratamiento” significa ralentizar o
15 detener la generación de quistes. Las mejoras de cualquiera de los síntomas de ERPAD o la disminución de su gravedad pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con los métodos y técnicas estándares conocidos en la técnica.

- 20 Como se usa en la presente, el término “en combinación con”, cuando hace referencia a dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, significa la administración de dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos al paciente antes, simultáneamente o subsecuente a la administración de cada uno.

- 25 El término “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente, se refiere a un componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para usar en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, y es
30 proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Un “contraión farmacéuticamente aceptable” es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor. El experto en la técnica observará que, cuando se describe una cantidad de “un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este”, la cantidad de la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto.

Una forma de “base libre” de un compuesto no contiene una sal unida iónicamente. Cabe señalar que las cantidades descritas de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de estos en la presente descripción se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, “10 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables de este” incluye 10 mg del Compuesto I y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I equivalente a 10 mg del Compuesto I.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las descritas en S. M. Berge y otros. J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Por ejemplo, la Tabla 1 en dicho artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1 de Berge y otros:

Acetato	Yoduro	Benzatina
Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
Bitartrato	Malato	Etilendiamina
Bromuro	Maleato	Meglumina
Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
Camsilato	Mesilato	Aluminio
Carbonato	Metilbromuro	Calcio
Cloruro	Metilnitrato	Litio
Citrato	Metilsulfato	Magnesio
Diclorhidrato	Mucato	Potasio
Edetato	Napsilato	Sodio
Edisilato	Nitrato	Zinc
Estolato	Pamoato (embonato)	Trietyoduro
Esilato	Pantotenato	
Fumarato	Fosfato/Difosfato	
Gluceptato	Poligalacturonato	

Gluconato	Salicilato	
Glutamato	Estearato	
Glicolilarsanilato	Subacetato	
Hexilresorcinato	Succinato	
Hidrabamina	Sulfato	
Bromhidrato	Tanato	
Clorhidrato	Tartrato	
Hidroxinaftoato	Teociato	

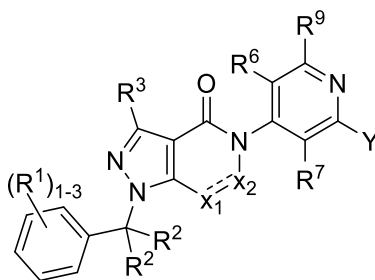
Los ejemplos no limitativos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico; y sales formadas mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Esta descripción también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos, no limitativos adecuados, de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de besilato y glucosamina.

El término “profármaco”, como se usa en la presente descripción, representa un compuesto que se transforma *in vivo* en un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas enumeradas en la

presente descripción. Tal transformación puede verse afectada, por ejemplo, por hidrólisis en sangre o transformación enzimática de la forma del profármaco a la forma original en sangre o tejido. Los profármacos de los compuestos de la invención pueden ser, por ejemplo, amidas. Las amidas que pueden utilizarse como profármacos en la presente invención son fenilamidas, amidas alifáticas (C₁-C₂₄), aciloximetilamidas, ureas, carbamatos y amidas de aminoácidos. Por ejemplo, un compuesto de la invención que contiene un grupo NH puede acilarse en esta posición en su forma de profármaco. Otras formas de profármacos incluyen ésteres, tales como, por ejemplo, ésteres de fenilo, ésteres alifáticos (C₁-C₂₄), ésteres de aciloximetilo, carbonatos, carbamatos y ésteres de aminoácidos. Se proporciona una discusión exhaustiva de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y Judkins y otros, Synthetic Communications 26(23):4351-4367, 1996, cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad en la presente descripción como referencia. En algunas modalidades, la presente invención presenta un profármaco de una cualquiera de las fórmulas o compuestos enumerados en la presente descripción.

Compuestos

En algunas modalidades, los compuestos de la invención se seleccionan de compuestos de la Fórmula I:

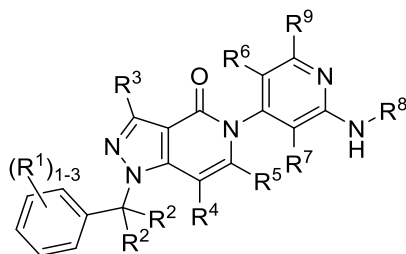


(Fórmula I)

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde las variables son como se definió anteriormente para la Fórmula I.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula Ia:

5



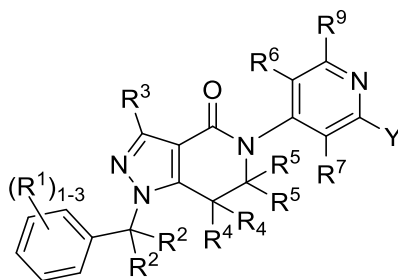
(Fórmula Ia)

10

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde las variables son como se definió anteriormente para la Fórmula Ia.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Ib:

15



(Fórmula Ib)

20

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde las variables son como se definió anteriormente para la Fórmula Ib.

25

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, metoxi, fluoro, cloro y ciano. En algunas modalidades, R^1 es fluoro. En algunas modalidades, hay dos R^1 y cada uno es fluoro. En algunas modalidades, hay tres R^1 y cada uno es fluoro. En algunas modalidades, R^1 es cloro. En algunas modalidades, hay dos R^1 y cada uno es cloro. En algunas modalidades, hay dos R^1 y un R^1 es fluoro y un R^1 es cloro. En algunas modalidades, hay dos R^1 y un R^1 es fluoro y un R^1 es metilo. En algunas modalidades, hay dos R^1 y un R^1 es fluoro y un R^1 es ciano.

30

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, al menos un R^1 es *orto* al punto de unión del metileno de bencilo. En algunas modalidades, solo hay un R^1 y es *orto* al punto de unión del metileno

de bencilo. En algunas modalidades, hay dos R^1 y cada uno es *orto* al punto de unión del metileno de bencilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, hay un R^1 *orto* hasta el punto de unión del metileno de bencilo seleccionado de fluoro, cloro, ciano y metilo. En algunas modalidades, el un R^1 es fluoro.

- 5 En algunas modalidades, el un R^1 es cloro. En algunas modalidades, el un R^1 es ciano. En algunas modalidades, el un R^1 es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, hay dos R^1 y ambos son *orto* hasta el punto de unión del metileno de bencilo y cada R^1 se selecciona independientemente de fluoro, cloro, ciano y metilo. En algunas modalidades, cada R^1 es fluoro. En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona de fluoro y cloro. En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona de fluoro y ciano. En algunas modalidades, cada R^1 se selecciona de fluoro y metilo. En algunas modalidades, cada R^1 es cloro.

- 10 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, al menos un R^1 es *meta* al punto de unión del metileno de bencilo. En algunas modalidades, hay un R^1 y es *meta* al punto de unión del metileno de bencilo. En algunas modalidades, el un R^1 es fluoro.

- 15 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, hay un R^1 y es *para* al punto de unión del metileno de bencilo. En algunas modalidades, el un R^1 es fluoro.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, hay tres R^1 y dos R^1 son *orto* hasta el punto de unión del metileno de bencilo y un R^1 es *meta* hasta el punto de unión del metileno de bencilo. En algunas modalidades, los tres R^1 son fluoro.

- 20 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, hay tres R^1 y dos R^1 son *orto* hasta el punto de unión del metileno de bencilo y un R^1 es *para* hasta el punto de unión del metileno de bencilo. En algunas modalidades, los tres R^1 son fluoro.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo. En algunas modalidades, cada R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, cada R^2 es metilo. En algunas modalidades, un R^2 es hidrógeno y un R^2 es metilo.

- 25 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R^3 se selecciona de alquilo C_1-C_3 . En algunas modalidades, R^3 es metilo. En algunas modalidades, R^3 es ciano.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R^3 es hidrógeno.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. En algunas modalidades, R^4 es metilo. En algunas modalidades, R^5 es metilo.

- 30 En algunas modalidades, R^4 es metilo y R^5 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno y R^5 es metilo. En algunas modalidades, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En algunas modalidades de

las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁶ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halógeno y ciano. En algunas modalidades, R⁶ se selecciona de metilo, etilo, fluoro, cloro, bromo y ciano. En algunas modalidades, R⁶ es metilo. En algunas modalidades, R⁶ es fluoro. En algunas modalidades, R⁶ es cloro. En algunas modalidades, R⁶ es bromo. En algunas modalidades, R⁶ es ciano.

- 5 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo. En algunas modalidades, R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁷ es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₃. En algunas modalidades, R⁵ y R⁷ se seleccionan independientemente de hidrógeno y metilo. En algunas modalidades, R⁵ y R⁷ son ambos hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno y R⁷ es metilo. En algunas modalidades, R⁵ es metilo y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ y R⁷ son ambos metilo.

- 10 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁶ es metilo y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es fluoro y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es fluoro y R⁷ es metilo. En algunas modalidades, R⁶ es cloro y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es cloro y R⁷ es metilo. En algunas modalidades, R⁶ es bromo y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁶ es ciano y R⁷ es hidrógeno.

- 15 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es halógeno y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es fluoro y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es cloro y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es bromo y R⁷ es hidrógeno.

20 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es alquilo C₁-C₃ y R⁷ es hidrógeno. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es metilo y R⁷ es hidrógeno.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es ciano y R⁷ es hidrógeno.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es halógeno y R⁷ es metilo.

- 25 En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno, R⁶ es fluoro y R⁷ es metilo. En algunas modalidades, R⁵ es hidrógeno de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁶ es cloro y R⁷ es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ es metilo, R⁶ es halógeno y R⁷ es hidrógeno.

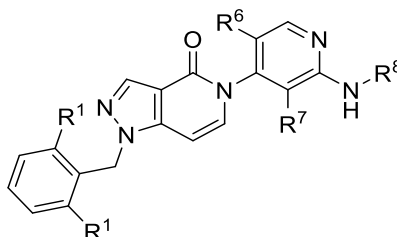
En algunas modalidades, R⁵ es metilo, R⁶ es cloro y R⁷ es hidrógeno.

- 30 En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁵ es metilo, R⁶ es halógeno y R⁷ es metilo. En algunas modalidades, R⁵ es metilo, R⁶ es cloro y R⁷ es metilo.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia e Ib, R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, halógeno y ciano. En algunas modalidades, R⁹ es hidrógeno.

En algunas modalidades de la Fórmula I, Ia e Ib, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 , R^4 y R^5 son cada uno de hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno de hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^7 son cada uno de hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 y R^9 son cada uno hidrógeno.

- 5 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I o Ia es un compuesto de Fórmula II:



10

(Fórmula II),

así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde

- 15 cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno y ciano;

R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_3 ; halógeno, y ciano;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , y halógeno; y

R^8 se selecciona de:

- 20
- hidrógeno,
 - alquilo C_1-C_8 sustituido con 0-5 grupos seleccionados independientemente de:
 - hidroxilo,
 - oxo,
 - amino,
- 25
- ciano,
 - halógeno,
 - alcoxi C_1-C_3 (sustituido con 0-1 grupo oxo),
 - cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo C_1-C_3),
- 30
- heterociclilo de 3 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, oxo, y alquilo C_1-C_3 (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo)), y

- heteroarilo de 5 a 6 miembros (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₆);

- cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de:

- hidroxilo,

5

- halógeno,

- alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y halógeno), y

- alcoxi C₁-C₃; y

- heterociclilo de 5 a 9 miembros sustituido con 0-2 grupos seleccionados independientemente de:

10

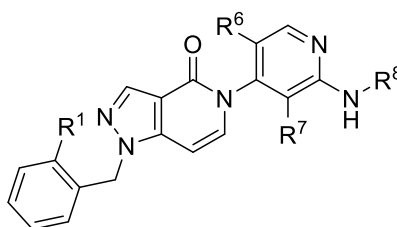
- oxo,

- hidroxilo, y

- alquilo C₁-C₃ (sustituido con 0-1 grupo hidroxilo).

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I o Ia es un compuesto de Fórmula IIa:

15



(Fórmula IIa),

20 así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde

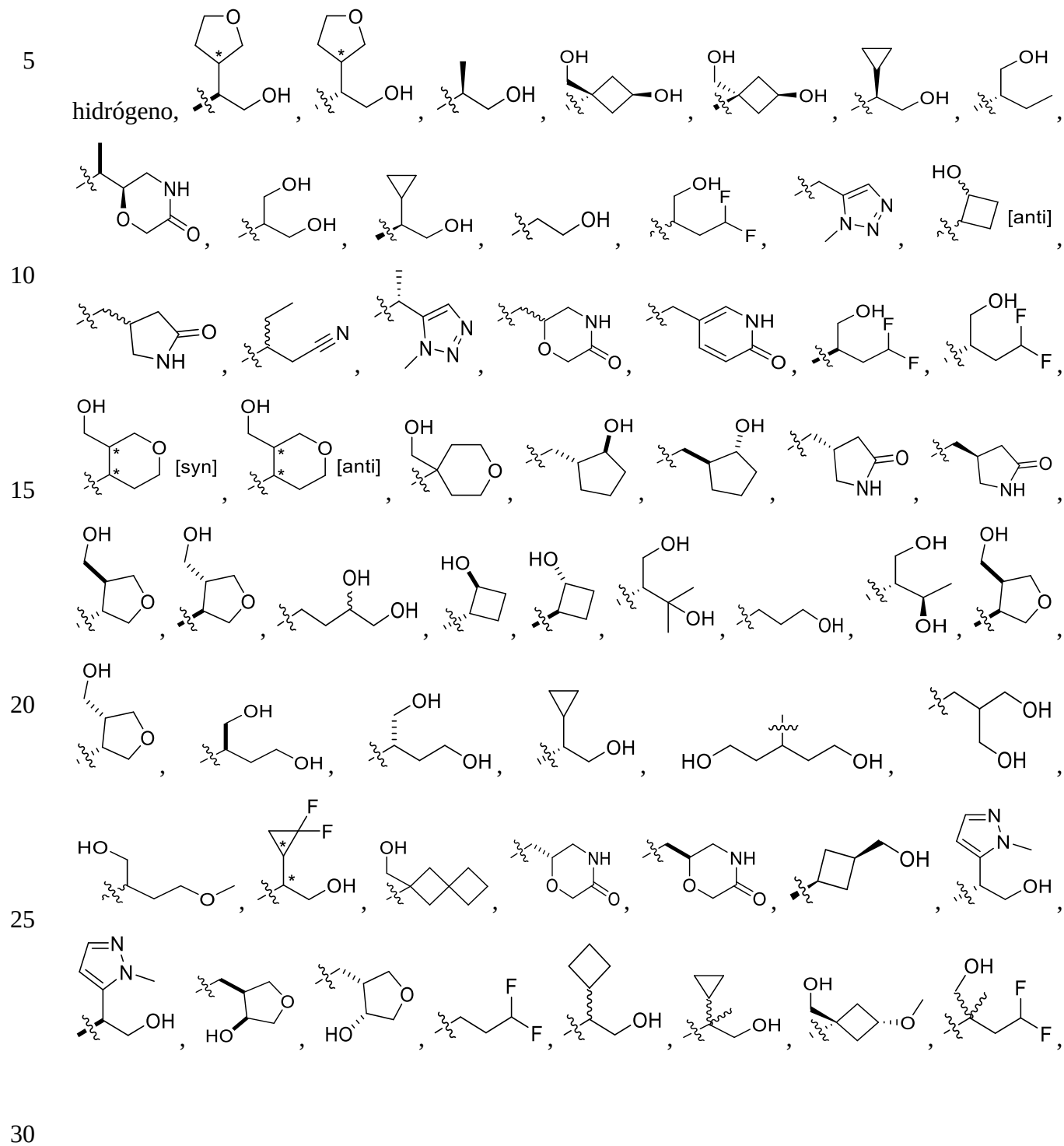
R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno y ciano; y todas las demás variables son como se definió anteriormente para la Fórmula II.

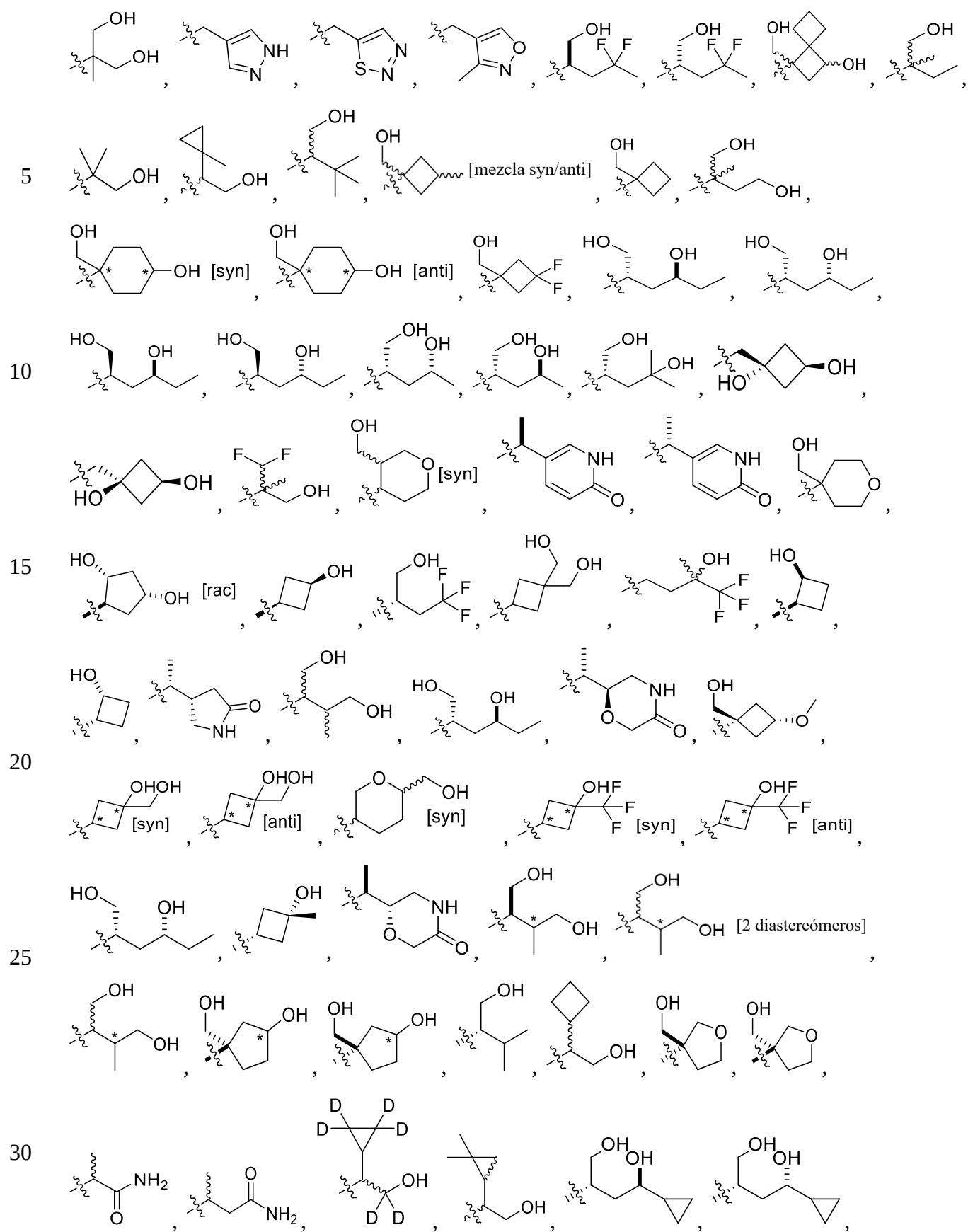
25 En algunas modalidades de las Fórmulas II y IIa, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano y metilo. En algunas modalidades de las Fórmulas II y IIa, R⁶ se selecciona de metilo, fluoro, cloro, bromo y ciano. En algunas modalidades de las Fórmulas II y IIa, R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo. En algunas modalidades de las Fórmulas II y IIa, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, ciano y metilo; R⁶ se selecciona de metilo, fluoro, cloro y ciano; y R⁷ se selecciona de hidrógeno y metilo. En algunas modalidades de

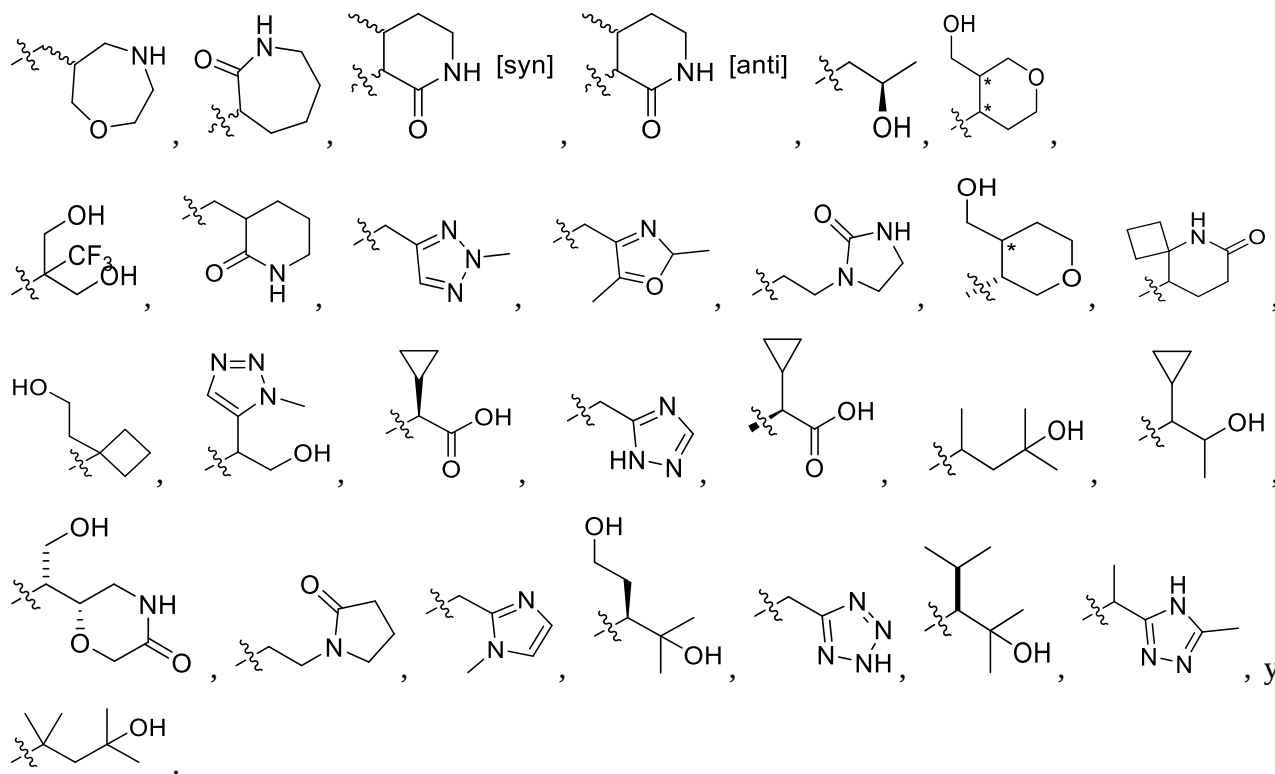
30 Fórmula I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido con 0-5 grupos,

cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con 0-3 grupos y heterociclilo de 5 a 9 miembros sustituido con 0-2 grupos.

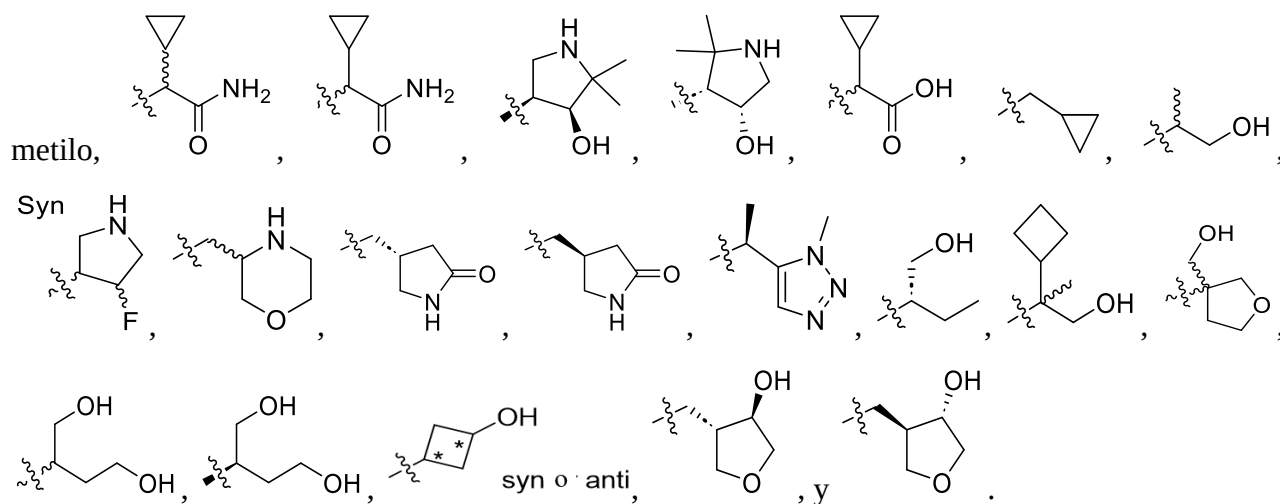
En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:





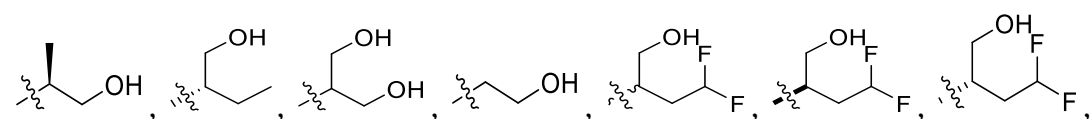


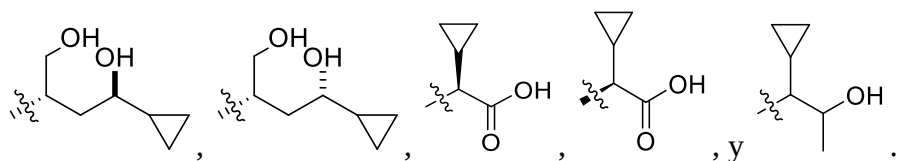
En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:



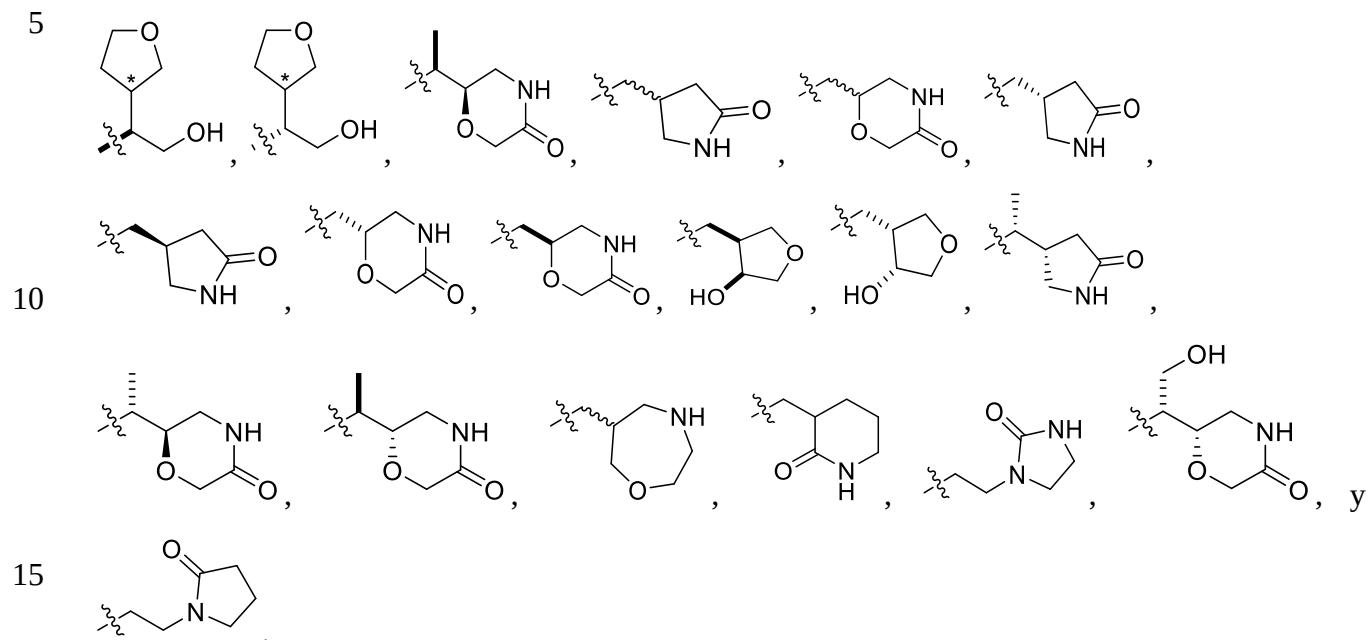
En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₈ sustituido con 0-5 grupos.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:

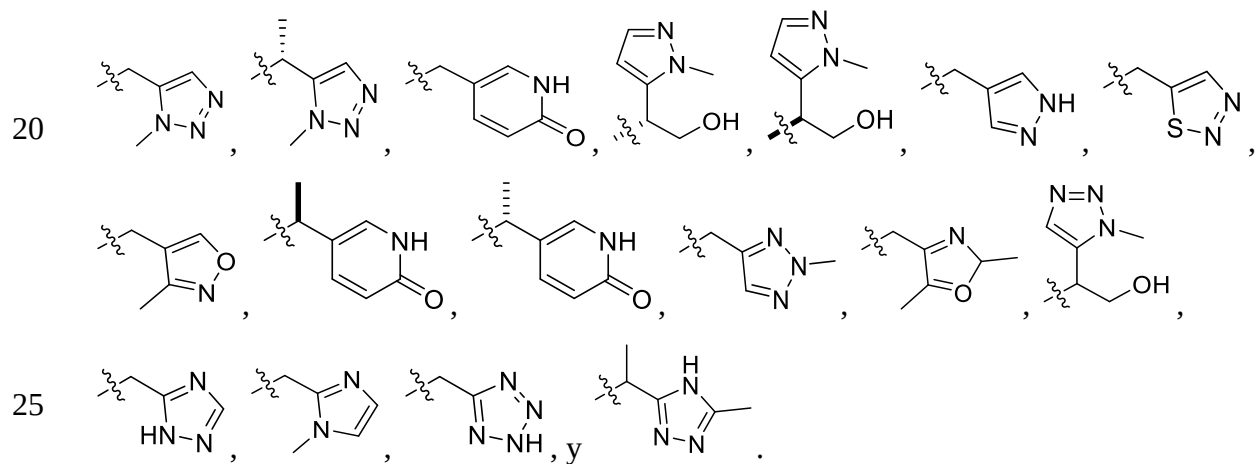




En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:

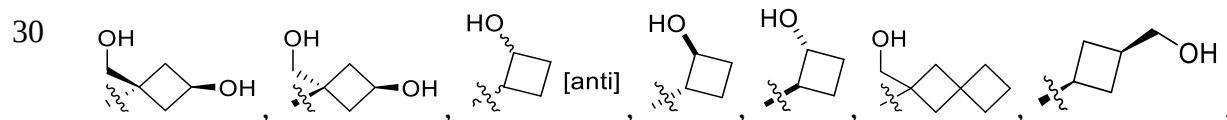


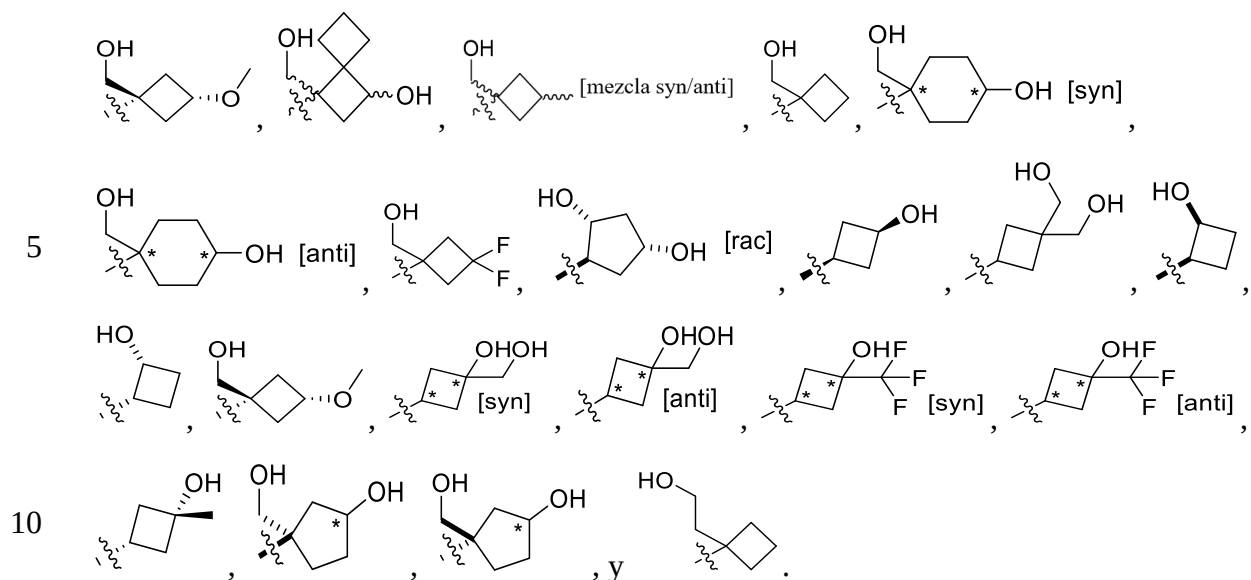
En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:



En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con 0-3 grupos.

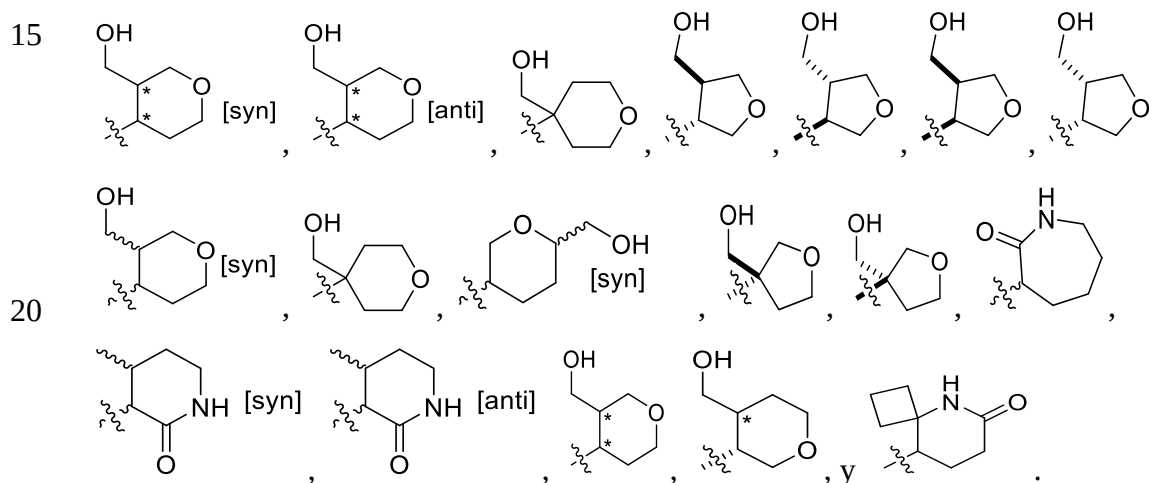
En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:



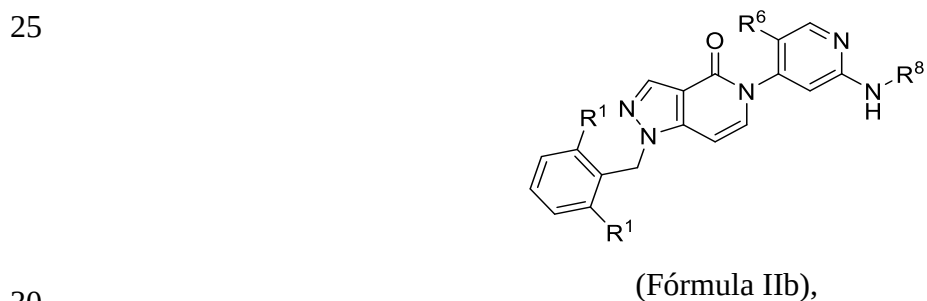


En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de heterociclilo de 5 a 9 miembros sustituido con 0-2 grupos.

En algunas modalidades de las Fórmulas I, Ia, Ib, II y IIa, R⁸ se selecciona de:



En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula I o Ia es un compuesto de Fórmula IIb:



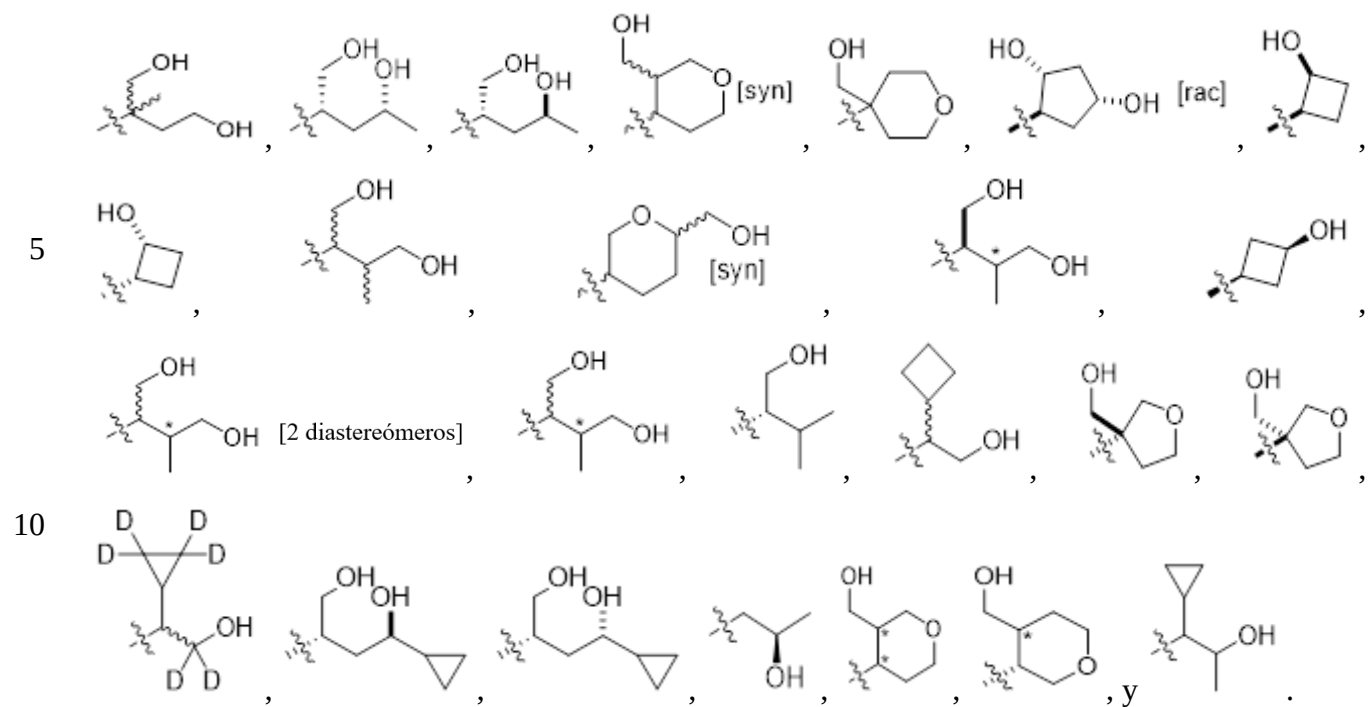
así como tautómeros o atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de los compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de esos compuestos, tautómeros, atropisómeros y derivados deuterados, en donde:

- cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y halógeno;
- 5 - R⁶ se selecciona de halógeno; y
- R⁸ se selecciona de:
 - alquilo C₁-C₅ sustituido con 0-5 grupos seleccionados independientemente de:
 - hidroxilo, y
 - cicloalquilo C₃-C₆;
 - 10 ○ cicloalquilo C₃-C₆, sustituido con 0-2 grupos seleccionados de hidroxilo y halógeno; y
 - heterociclilo de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₃, en donde el alquilo C₁-C₃ se sustituye con 0-2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo y halógeno.

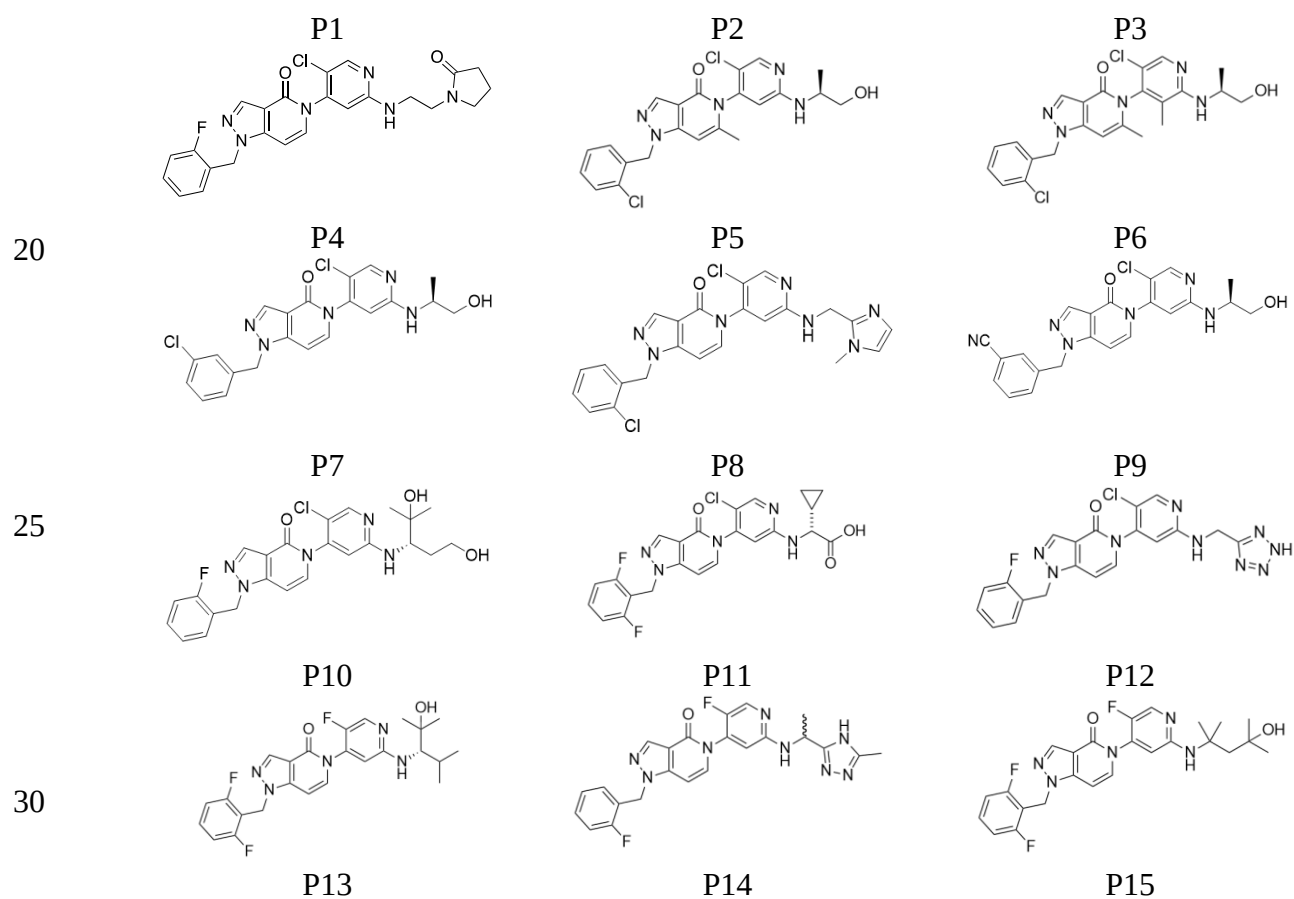
En algunas modalidades de la Fórmula IIb, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y fluoro. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, cada R¹ es hidrógeno. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, un R¹ es hidrógeno y un R¹ es fluoro. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, cada R¹ es fluoro.

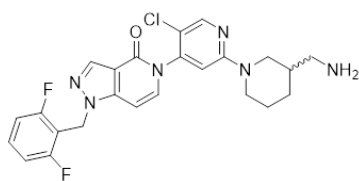
En algunas modalidades de la Fórmula IIb, R⁶ se selecciona de fluoro y cloro. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, R⁶ es fluoro. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, R⁶ es cloro. En algunas modalidades de Fórmula IIb, R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₅ sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y cicloalquilo C₃-C₅. En algunas modalidades de Fórmula IIb, R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y cicloalquilo C₃-C₅. En algunas modalidades de Fórmula IIb, R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y cicloalquilo C₃. En algunas modalidades de Fórmula IIb, R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y cicloalquilo C₄. En algunas modalidades de Fórmula IIb, R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₃ sustituido con 1-3 grupos seleccionados independientemente de hidroxilo y cicloalquilo C₅.

En algunas modalidades de la Fórmula IIb, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y fluoro y R⁶ se selecciona de fluoro y cloro. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y fluoro y R⁶ es fluoro. En algunas modalidades de la Fórmula IIb, cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y fluoro y R⁶ es cloro.

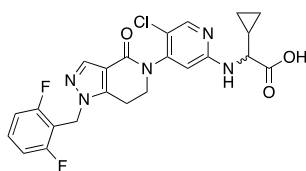


Los compuestos P1 – P20 no demostraron actividad detectable en el ensayo descrito en la presente
15 descripción, por lo tanto, en algunas modalidades, el compuesto de Fórmulas I, Ia, Ib, II, o IIa no es:

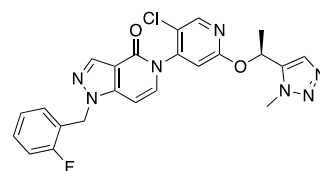




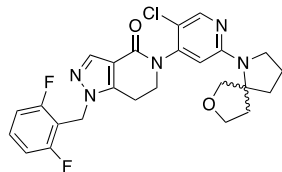
P16



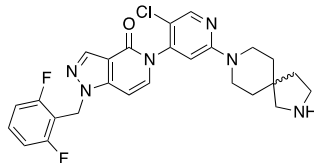
P17



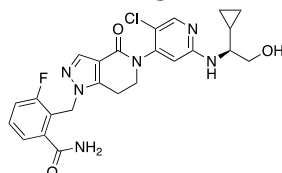
P18



P19



P20



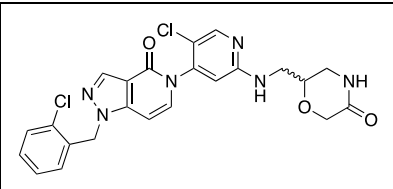
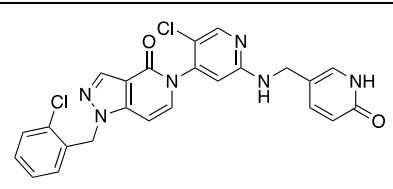
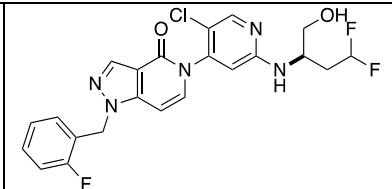
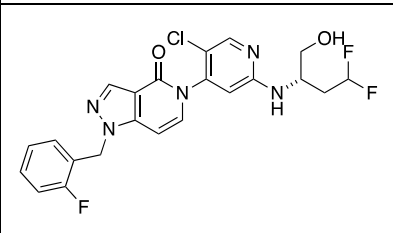
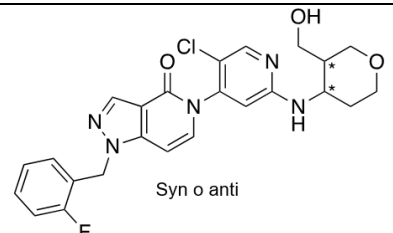
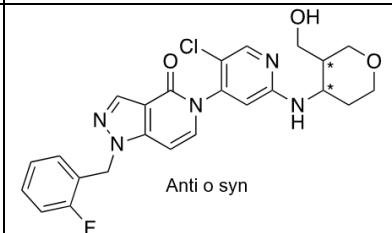
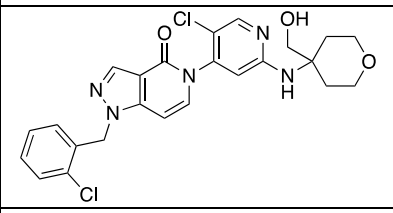
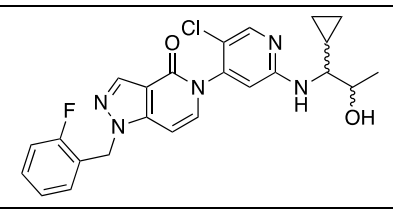
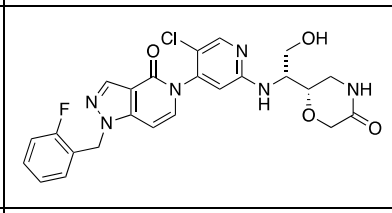
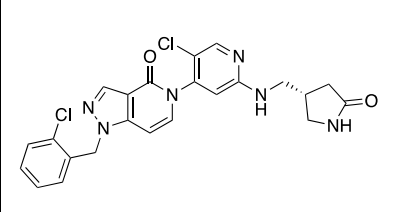
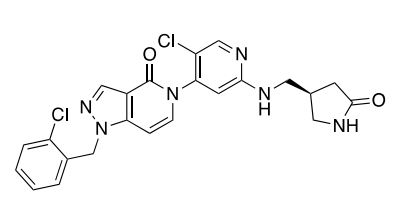
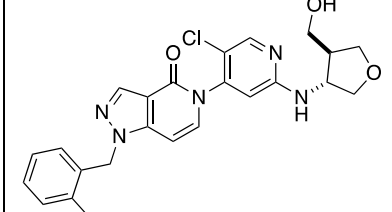
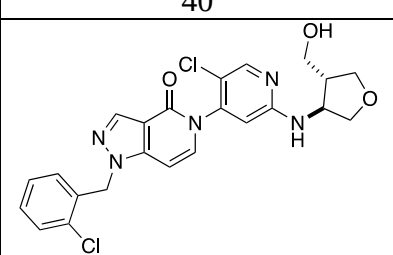
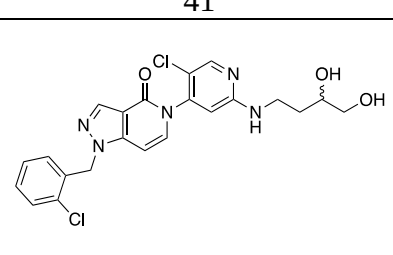
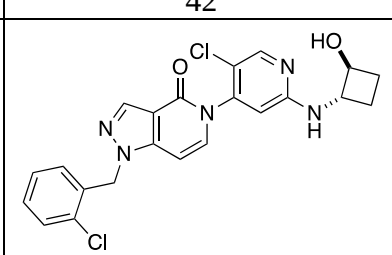
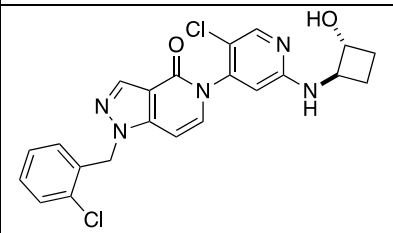
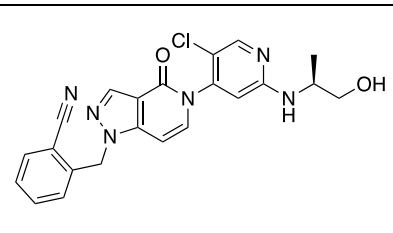
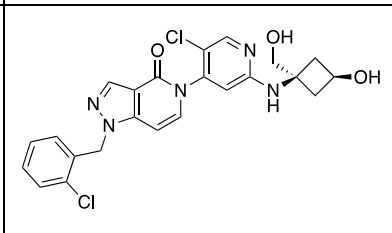
o un tautómero o atropisómero del compuesto, derivado deuterado del compuesto, tautómero, o atropisómero, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto, tautómero, atropisómero, o derivado deuterado.

En una modalidad, los compuestos de la invención se seleccionan de los Compuestos 1 a 233 (Tabla 1), o tautómeros o atropisómeros de estos, o derivados deuterados de los tautómeros o atropisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de cualquiera de los anteriores.

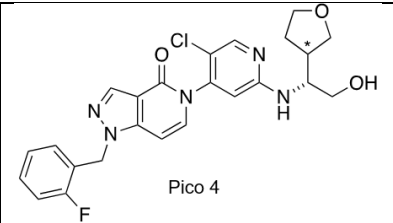
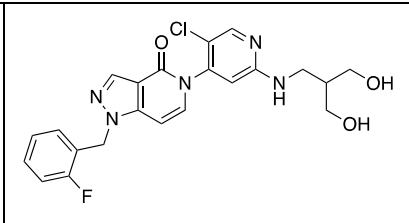
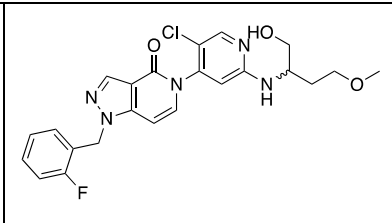
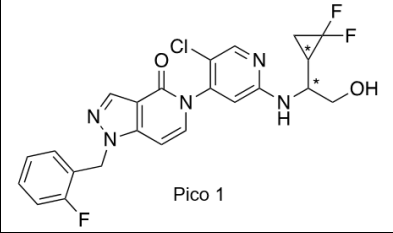
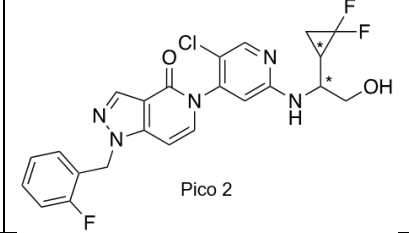
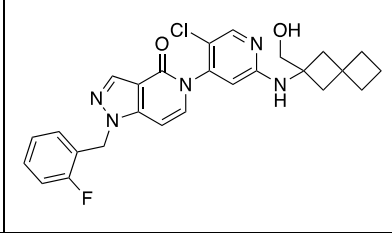
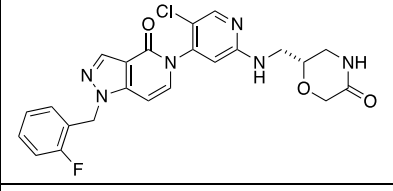
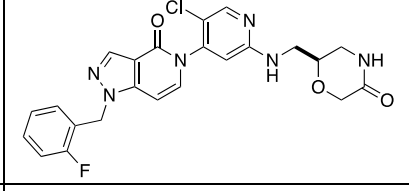
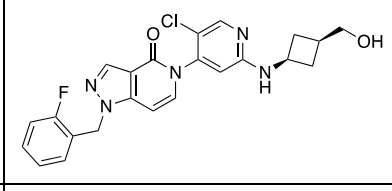
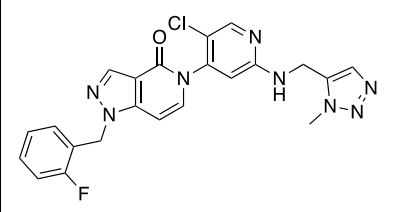
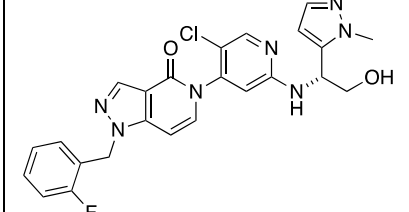
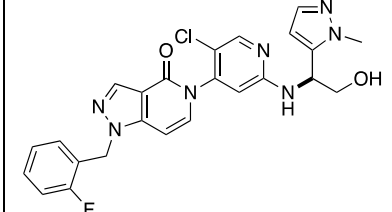
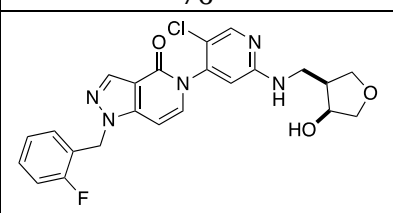
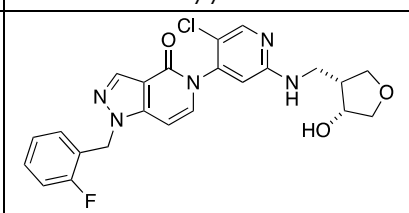
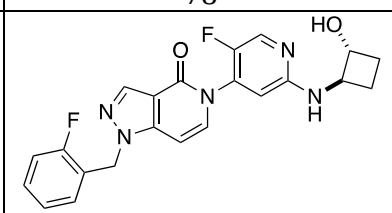
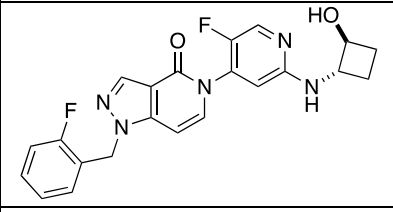
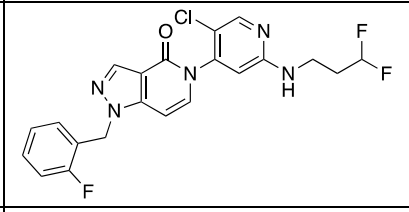
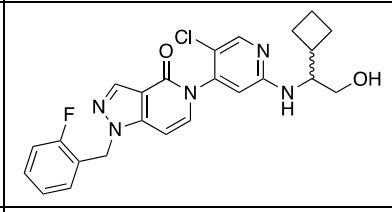
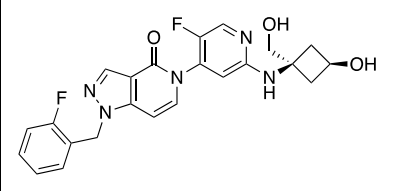
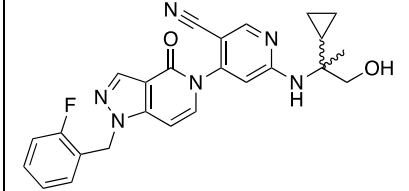
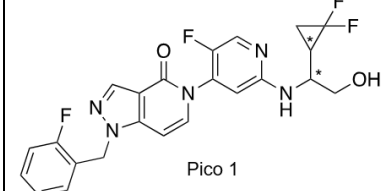
Tabla 1: Compuestos 1 a 233

1	2	3
Pico 1	Pico 2	Pico 3
4	5	6
Pico 4		
7	8	9

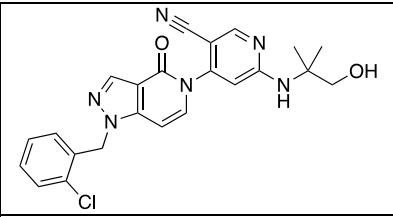
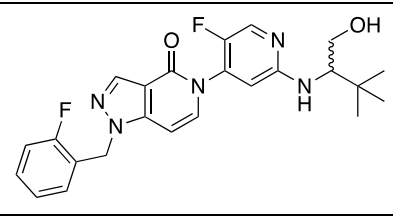
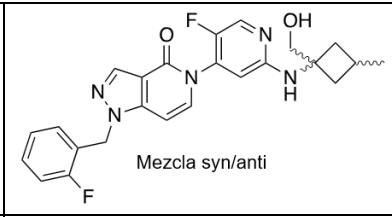
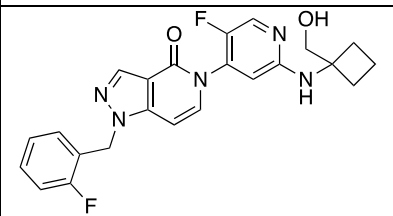
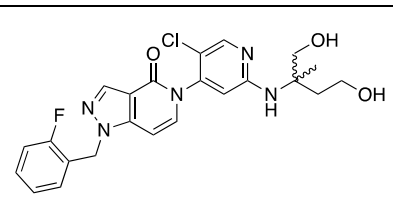
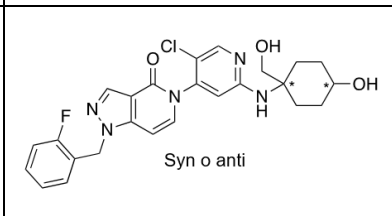
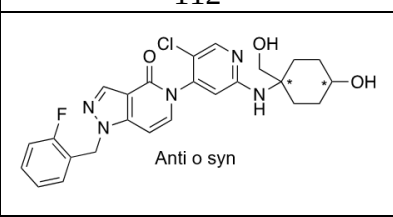
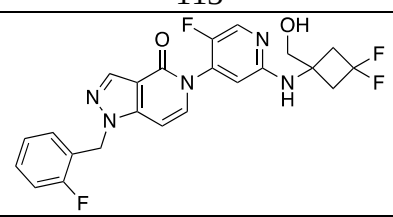
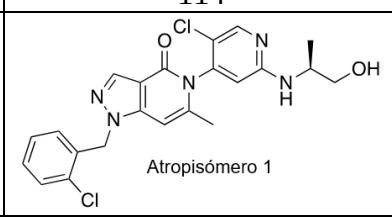
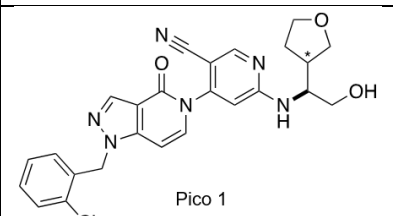
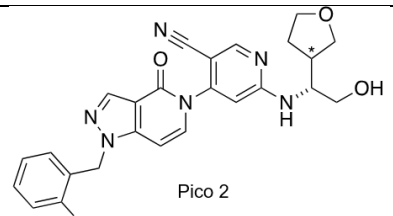
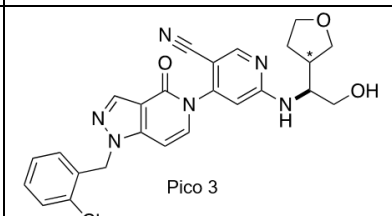
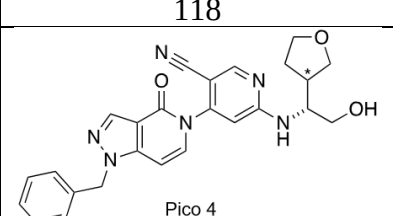
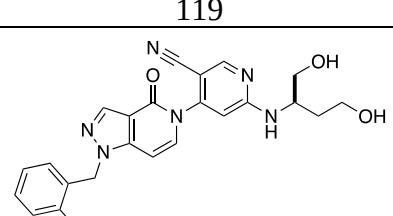
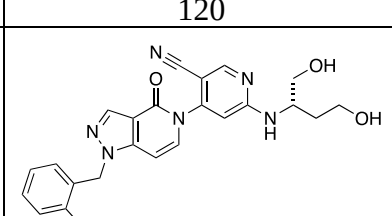
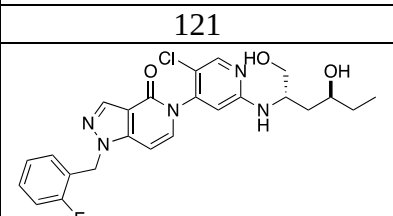
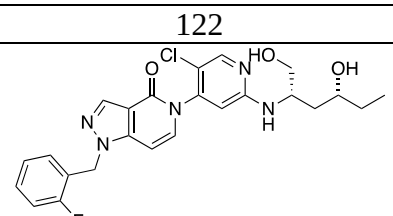
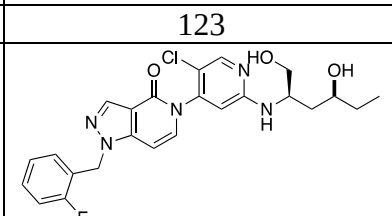
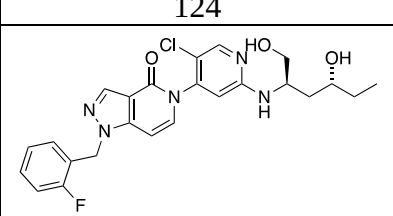
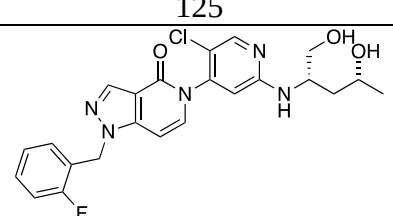
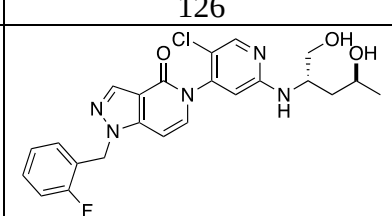
5			
	10	11	12
10			
	13	14	15
15			
	16	17	18
20			
	19	20	21
25			
	22	23	24
30			
	25	26	27
	28	29	30

			
	31	32	33
5		 Syn o anti	 Anti o syn
	34	35	36
10			
	37	38	39
15			
	40	41	42
20			
	43	44	45
25			
	46	47	48

5	49	50	51
10	52	53	54
15	55	56	57
20	58	59	60
25	61	62	63
30	64	65	66

5	 Pico 4		
	67	68	69
10	 Pico 1	 Pico 2	
	70	71	72
15			
	73	74	75
20			
	76	77	78
25			
	79	80	81
30			
	82	83	84
	 Pico 1		 Pico 1

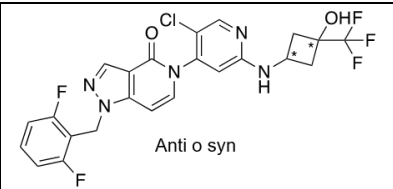
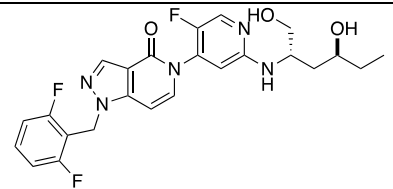
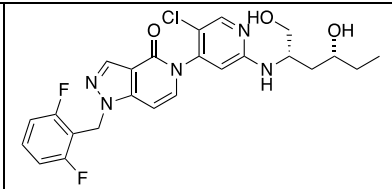
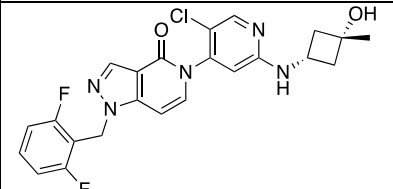
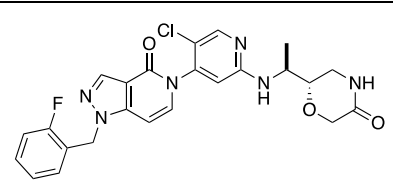
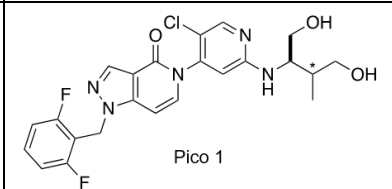
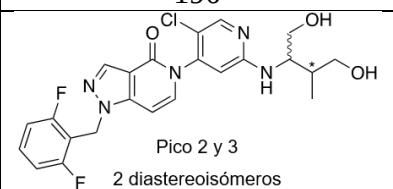
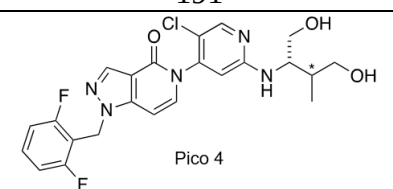
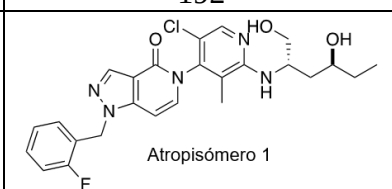
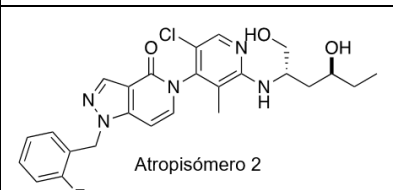
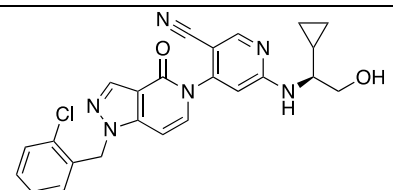
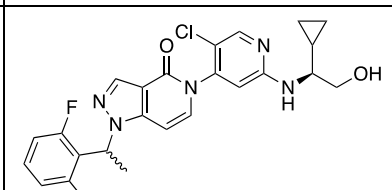
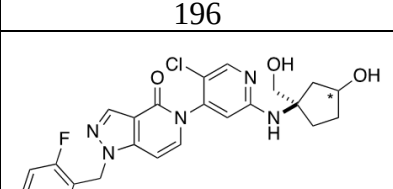
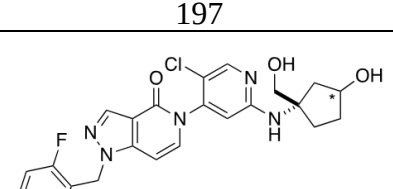
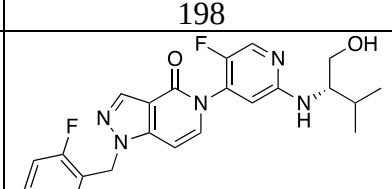
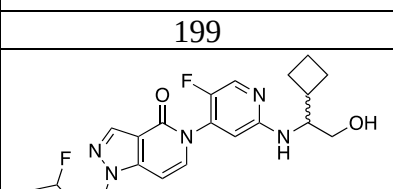
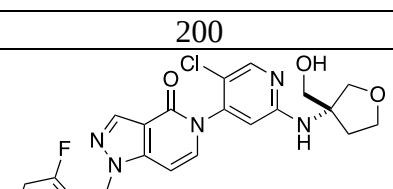
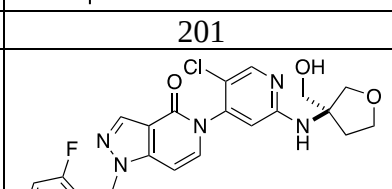
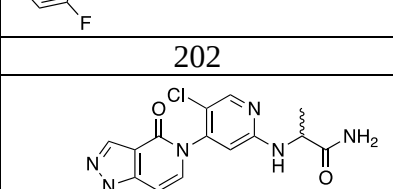
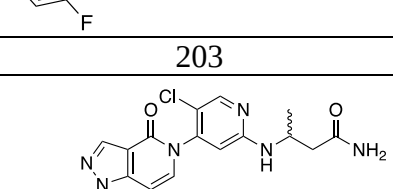
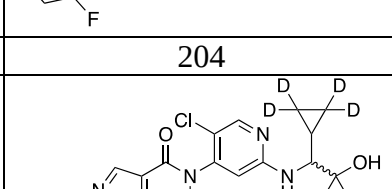
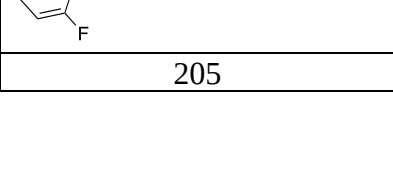
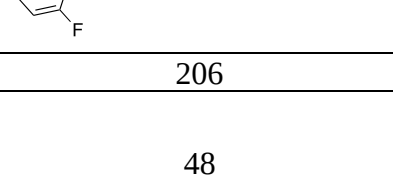
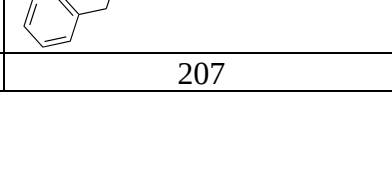
5	85	86	87
	 Pico 2		
10	88	89	90
		 Atropisómero 1	 Atropisómero 2
15	91	92	93
20	94	95	96
25	97	98	99
30	100	101	102
			 Pico 1
	103	104	105
	 Pico 2		
	106	107	108

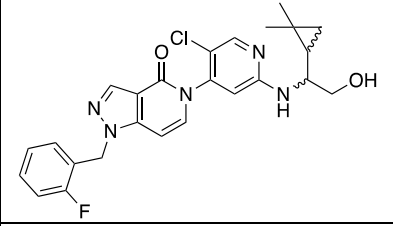
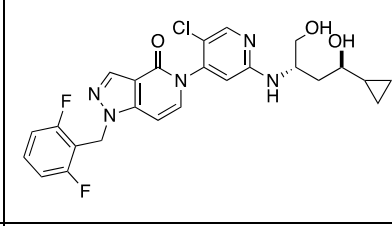
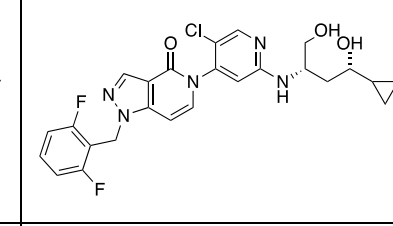
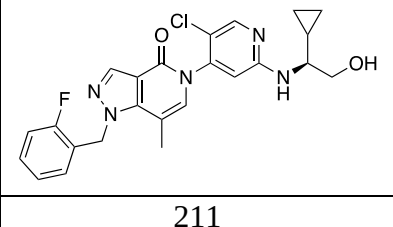
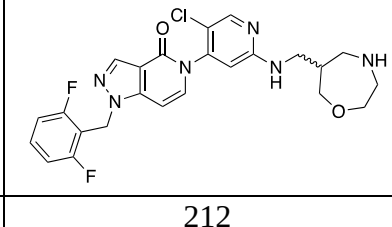
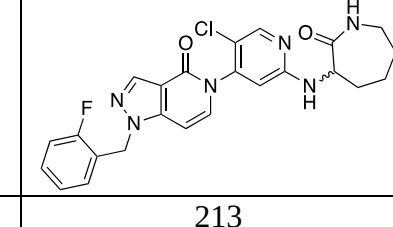
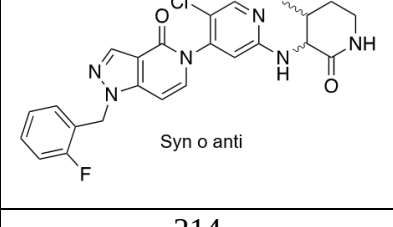
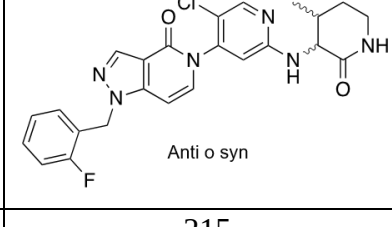
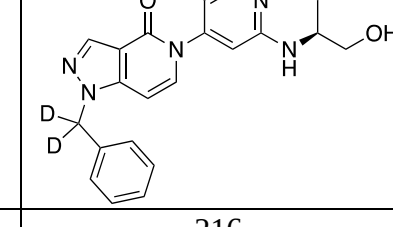
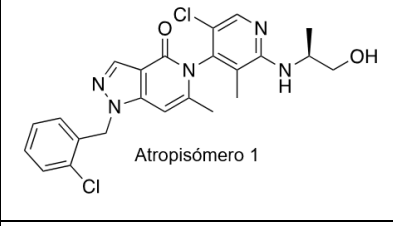
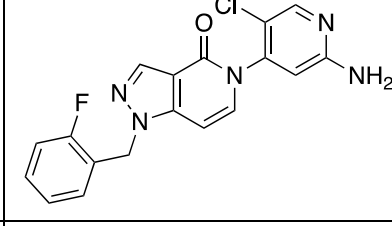
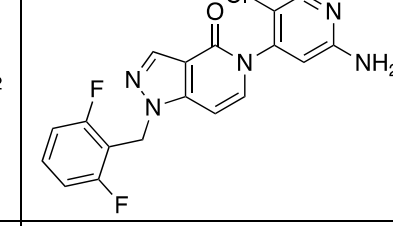
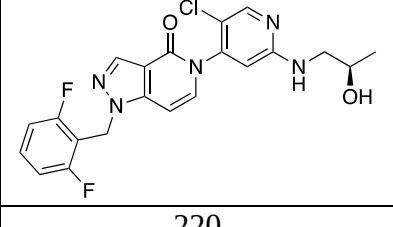
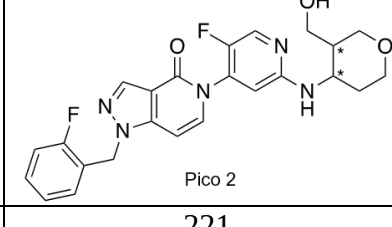
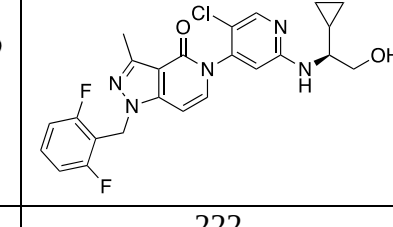
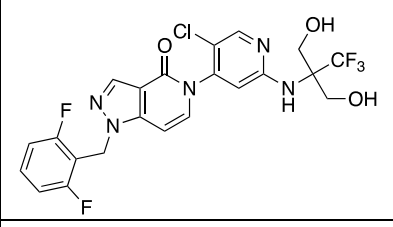
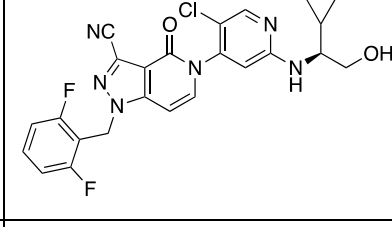
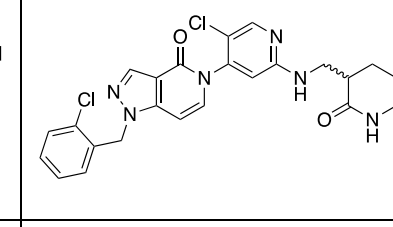
5	 109	 110	 Mezcla syn/anti 111
	 112	 113	 Syn o anti 114
10	 Anti o syn 115	 116	 Atropisómero 1 117
	 Pico 1 118	 Pico 2 119	 Pico 3 120
15	 Pico 4 121	 122	 123
	 124	 125	 126
20	 127	 128	 129
25			
30			

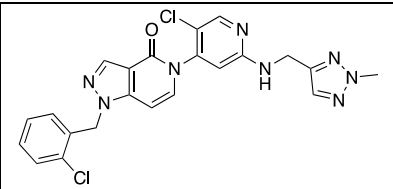
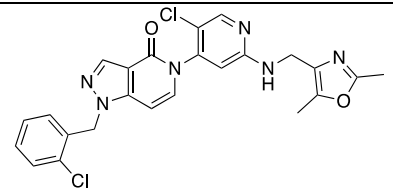
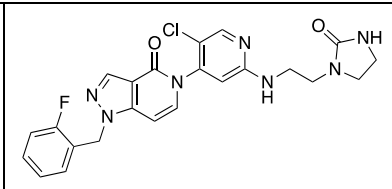
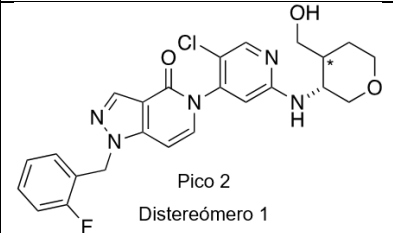
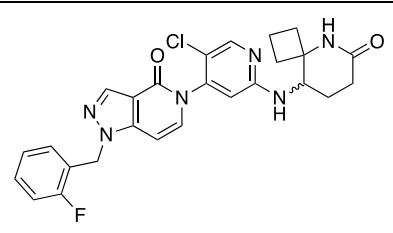
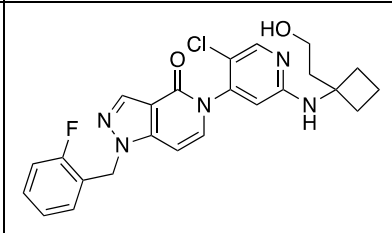
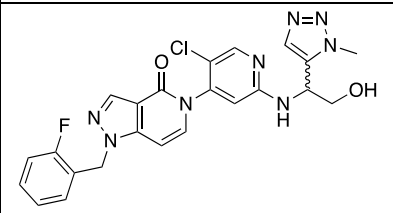
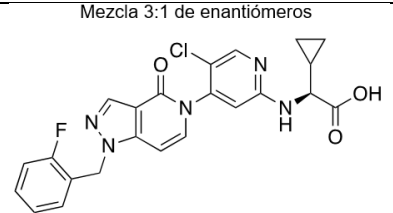
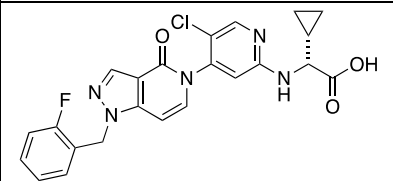
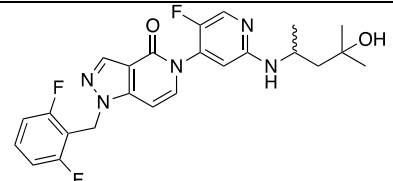
	130	131	132
5			
	133	134	135
10			
	136	137	138
15			
	139	140	141
20			
	142	143	144
25			
	145	146	147

148	149	150
	Pico 1	Pico 2
151	152	153
Pico 3	Pico 4	
154	155	156
157	158	159
(rac)		
160	161	162
163	164	165

5			
	166	167	168
10			
	169	170	171
15			
	172	173	174
20			
	175	176	177
25			
	178	179	180 Syn o anti
30			
	181 Anti o syn	182 Syn	183 Syn o anti
	184	185	186

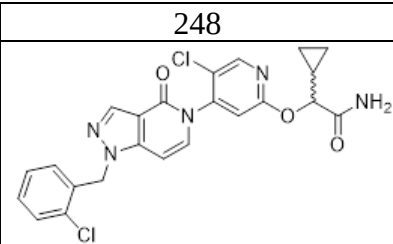
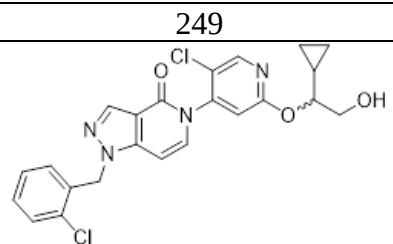
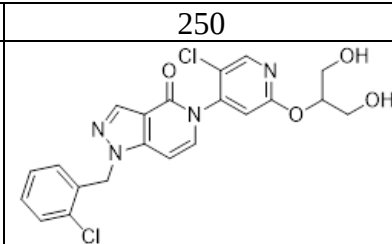
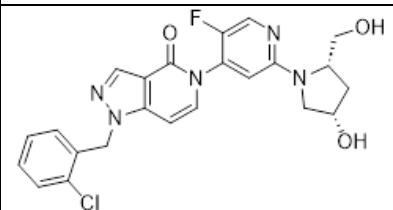
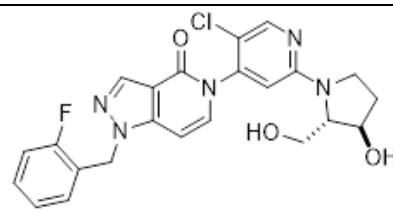
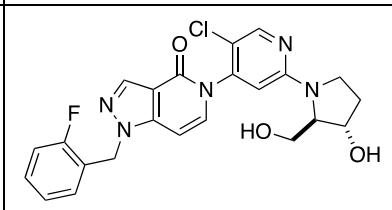
5	 Anti o syn 187	 188	 189
	 190	 191	 Pico 1 192
10	 Pico 2 y 3 2 diastereoisómeros 193	 Pico 4 194	 Atropisómero 1 195
15	 Atropisómero 2 196	 Pico 1 197	 Pico 2 198
	 Pico 1 199	 Pico 2 200	 Pico 1 201
20	 Pico 1 202	 Pico 2 203	 Pico 1 204
25	 Pico 1 205	 Pico 2 206	 Pico 1 207
	 Pico 1 208	 Pico 2 209	 Pico 1 210
	 Pico 1 211	 Pico 2 212	 Pico 1 213

5			
	208	209	210
10			
	211	212	213
15			
	214	215	216
20			
	217	218	219
25			
	220	221	222
30			
	223	224	225

5			
	226	227	228
			
	229	230	231
10			
	232	233	
15			

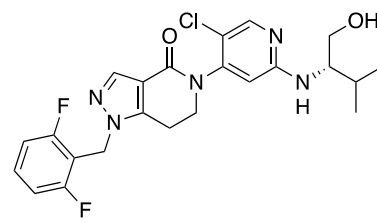
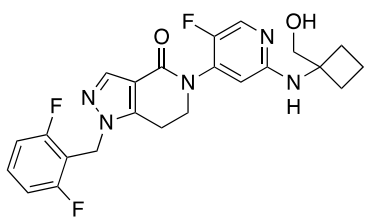
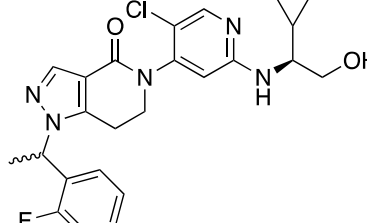
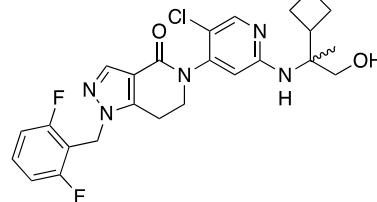
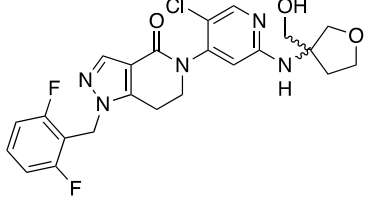
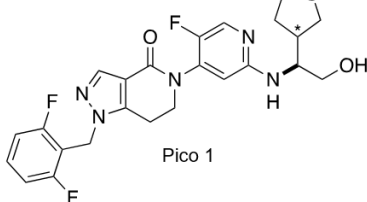
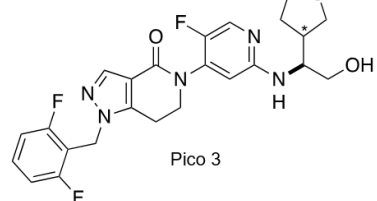
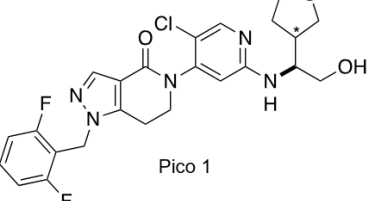
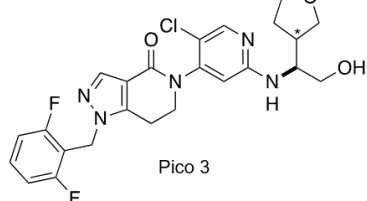
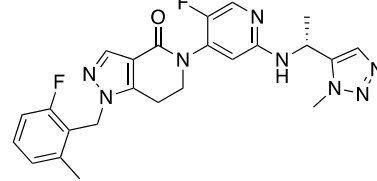
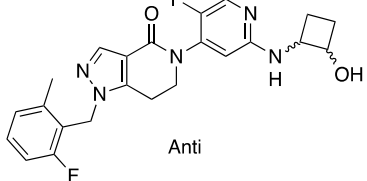
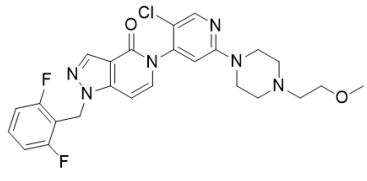
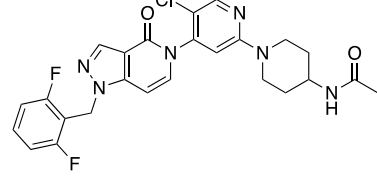
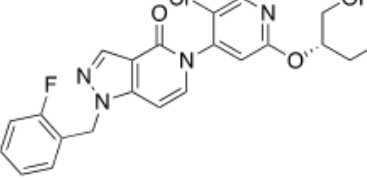
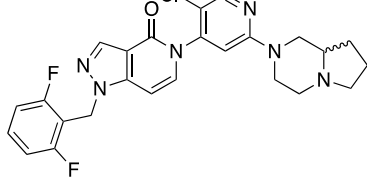
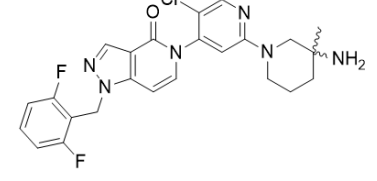
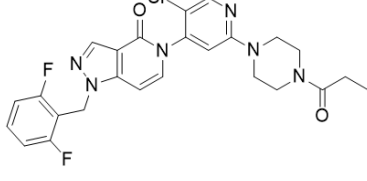
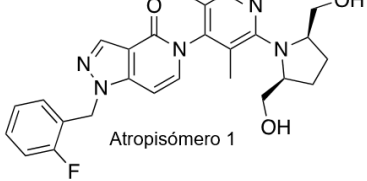
En algunas modalidades, los compuestos de la invención se seleccionan de los Compuestos 248 a 327 (Tabla 2), o tautómeros o atropisómeros de estos, o derivados deuterados de los tautómeros o atropisómeros, o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de cualquiera de los anteriores.

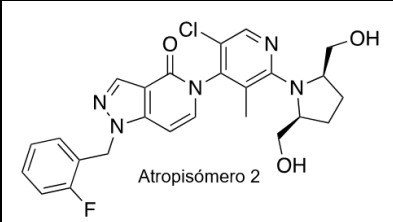
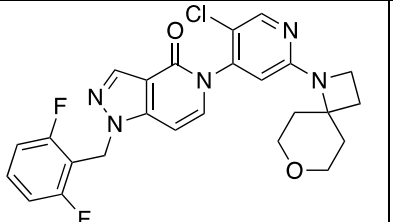
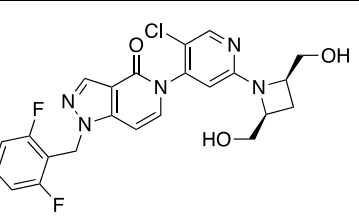
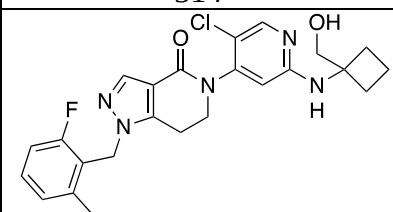
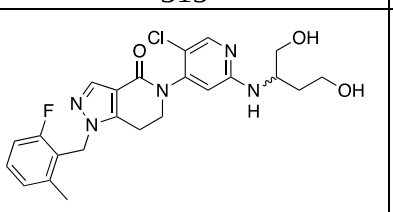
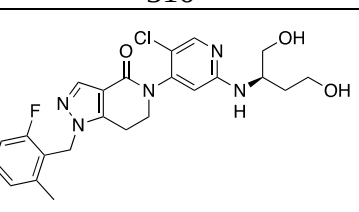
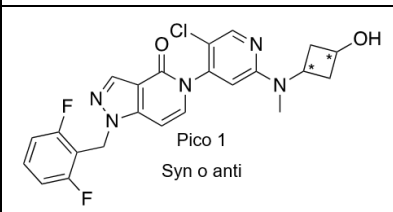
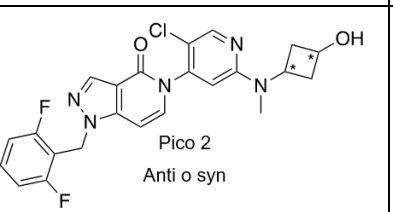
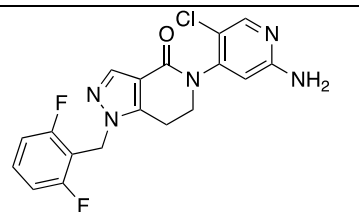
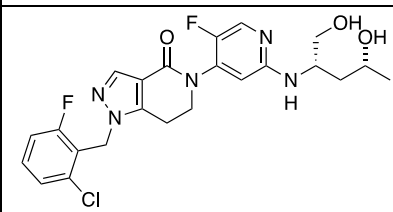
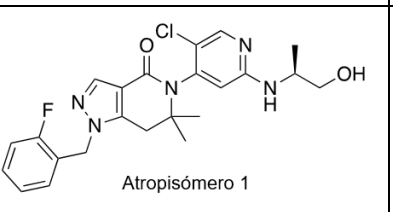
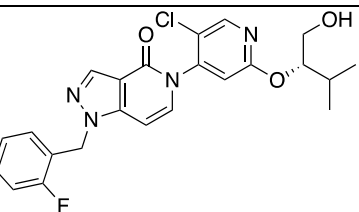
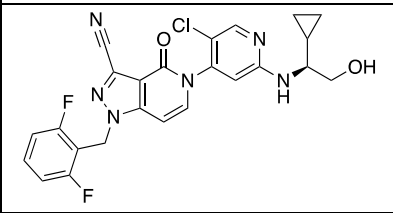
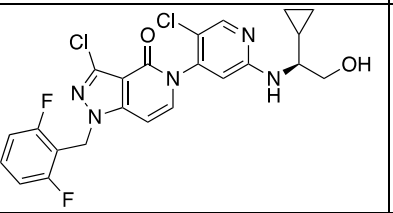
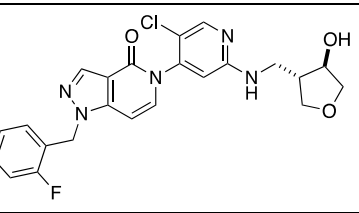
Tabla 2: Compuestos 248 a 327

25			
	248	249	250
30			
	251	252	253

	254	255	256
5			
	257	258	259
10			
	260	261	262
15			
	263	264	265
20			
	266	267	268
25			
	269	270	271
30			
	272	273	274

5			
	275	276	277
10	278	279	280
	281	282	283
15			
	284	285	286
20	287	288	289
	290	291	292
30			
	293	294	295

		
296	297	298
		 Pico 1
299	300	301
 Pico 3	 Pico 1	 Pico 3
302	303	304
	 Anti	
305	306	307
		
308	309	310
		 Atropisómero 1
311	312	313

5	 Atropisómero 2		
	314	315	316
10			
	317	318	319
15	 Pico 1 Syn o anti	 Pico 2 Anti o syn	
	320	321	322
20		 Atropisómero 1	
	323	324	325
25			
	326	327	

También se apreciará que los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea apropiado, como derivados o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos. Un

derivado o un profármaco farmacéuticamente aceptable incluye, entre otros, sales, ésteres, sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesita, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe de cualquier otra manera en la presente descripción, o un metabolito o residuo de estos. Los ejemplos de profármacos y sus usos se conocen bien en la técnica (ver, por ejemplo, S. M. Berge y otros, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19).

Composiciones farmacéuticas

En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto seleccionado de compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, Ic, II, IIa y IIb, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-233 y Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros, y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de cualquiera de los anteriores. También se apreciará que una composición farmacéutica de esta descripción puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluyen además al menos un agente activo adicional. Alternativamente, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIB, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores pueden administrarse como una composición separada simultáneamente con, antes de, o posterior a una composición que comprende al menos un agente activo adicional.

En algunas modalidades, el compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIb, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y el agente activo adicional se preparan para la administración en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se preparan para la administración simultánea. En algunas modalidades, el compuesto de las Fórmulas

I, Ia, Ib, II, IIa e IIb, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y el agente activo adicional se preparan para la administración secuencial.

- 5 En algunas modalidades, se proporciona más de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIb, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para usar en un método para tratar la ERPAD. En algunas modalidades, el más de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, que incluye los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se preparan para su administración en la misma composición farmacéutica. En algunas modalidades, el más de un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, que incluye los Compuestos 1-233 y los Compuestos 15 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se preparan para su administración en composiciones farmacéuticas separadas.
- En algunas modalidades, el agente activo adicional es un fármaco que actúa para ralentizar la velocidad de crecimiento de quistes renales y/o la disminución de la función renal. En algunas 20 modalidades, el agente activo adicional es un fármaco que actúa para controlar la tensión arterial alta u otros eventos cardiovasculares adversos. En algunas modalidades, el agente activo adicional es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o un bloqueador de los receptores de la angiotensina-2 (ARB). En algunas modalidades, el agente activo adicional es un fármaco que ayuda a ralentizar la velocidad de crecimiento de los quistes renales. En algunas modalidades, el 25 agente activo adicional es un agente de bloqueo del receptor de vasopresina (V₂) tal como tolvaptán. En algunas modalidades, el agente activo adicional es un fármaco que trata o controla el dolor asociado con la enfermedad renal poliquística. En algunas modalidades, el agente activo adicional es acetaminofén. En algunas modalidades, el agente activo adicional es un fármaco que trata infecciones de vejiga y riñones. En algunas modalidades, el agente activo adicional es un antibiótico.
- 30 Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden comprender además opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable pueden elegirse de adyuvantes y

vehículos. Al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente descripción, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según se adapte a la forma de dosificación particular conveniente. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York describen diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional es incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como por ejemplo, mediante la producción de algún efecto biológico indeseable o mediante la interacción de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéutica se contempla que su uso esté dentro de alcance de esta descripción. Los ejemplos no limitantes de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tales como seroalbúmina humana), sustancias amortiguadoras (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de sodio y sales de cinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de patata), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa sódica, celulosa etílica y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (tales como un aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (tales como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes amortiguadores (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes no tóxicos compatibles (tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes).

En algunas modalidades, las composiciones de la invención comprenden un compuesto de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, que incluye los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Las composiciones pueden comprender además al menos un ingrediente farmacéutico adicional y/o al menos un portador.

Métodos de tratamiento

En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para tratar la ADPKD que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, y IIb, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el sujeto que lo necesita porta una mutación en el gen *PKD1* que codifica la poliquistina-1 (PC1). En algunas modalidades, la mutación en el gen *PKD1* del sujeto que lo necesita es una mutación no truncante. En algunas modalidades, la mutación en el gen *PKD1* del sujeto que necesita resulta en una proteína PC1 no funcional mal plegada.

En otras modalidades, la descripción proporciona métodos para aumentar los niveles de poliquistina-1 en un sujeto que porta una mutación en el gen *PKD1* que codifica la poliquistina-1 (PC1). En algunas modalidades, la mutación en el gen *PKD1* del sujeto es una mutación no truncante. En algunas modalidades, la mutación en el gen *PKD1* del sujeto resulta en una proteína PC1 no funcional mal plegada. En algunas modalidades, la mutación en el gen *PKD1* del sujeto es una mutación truncante que resulta en una proteína PC1 que se beneficia de la corrección con un corrector de PC1 descrito en la presente descripción.

Como se analizó anteriormente, la descripción también proporciona composiciones farmacéuticas para usar en el tratamiento de la ERPAD, en donde las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de las Fórmulas Ia, Ib, IIa, IIb, los Compuestos 1-233, los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades del método de tratamiento de ADPKD o método de aumento de los niveles de proteína PC1 en un sujeto, el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos

compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de cualquiera de los anteriores, o la composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, se administra una vez al día. En algunas modalidades del método de tratamiento de ADPKD o el método de aumento de los niveles de proteína PC1 en un sujeto, el al menos un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que incluye los Compuestos 1-233, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de cualquiera de los anteriores, o la composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, se administra dos veces al día. En algunas modalidades del método de tratamiento de ADPKD o el método de aumento de los niveles de proteína PC1 en un sujeto, el al menos un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de cualquiera de los anteriores, o la composición farmacéutica que comprende el al menos un compuesto, se administra múltiples veces en un día.

En algunas modalidades, los métodos de la invención incluyen la administración de un agente activo adicional con un compuesto seleccionado de compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIb, que incluyen los Compuestos 1-233, los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para tratar la ERPAD. El método puede comprender administrar conjuntamente el agente activo adicional y un compuesto seleccionado de compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en una única composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran simultáneamente. En algunas modalidades, el compuesto y el agente activo adicional se coadministran secuencialmente.

En algunas modalidades, los métodos para tratar la ERPAD incluyen la administración de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa e IIb, que incluyen los Compuestos 1-233, los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos

farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, con un agente activo adicional que actúa para ralentizar la velocidad de crecimiento de quistes renales y/o la disminución de la función renal. En algunas modalidades, el agente activo adicional es un agente de bloqueo del receptor de vasopresina (V_2) tal como tolvaptán. En algunas modalidades, los métodos para tratar la ERPAD incluyen la administración de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros, y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, con un agente activo adicional que actúa para controlar la tensión arterial alta u otros acontecimientos adversos cardiovasculares, tal como un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o un bloqueador de los receptores de la angiotensina-2 (ARB).

En algunas modalidades, los métodos para tratar la ERPAD incluyen la administración de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, con un agente activo adicional que trata o controla el dolor asociado con la enfermedad renal poliquística. En algunas modalidades, los métodos para tratar la ERPAD incluyen la administración de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, con un agente activo adicional que trata infecciones de vejiga e riñones. En algunas modalidades, el agente activo adicional es un antibiótico.

En algunas modalidades, los métodos para tratar la ERPAD incluyen la administración enteral de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la vía de administración enteral se selecciona de las vías oral y rectal. En algunas modalidades, la vía de administración enteral se selecciona de las vías nasogástrica, nasoentérica, nasoduodenal y nasoyeyunal.

En algunas modalidades, los métodos para tratar la ERPAD incluyen la administración parenteral de al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, Compuestos 1-

233, Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, la vía de administración parenteral se selecciona de las vías intravenosa, intraperitoneal, epicutánea, percutánea, subcutánea, intradérmica, intramuscular, intranasal, intratraqueal, intracraneal, epidural e intratecal.

La descripción también proporciona compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, que incluyen los Compuestos 1-233 y los Compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, para su uso en cualquiera de los métodos descritos anteriormente.

En algunas modalidades, el método para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la ERPAD en un paciente comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa y IIb, que incluye los compuestos 1-233 y los compuestos 248-327, tautómeros y atropisómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos, tautómeros y atropisómeros, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Síntesis de compuestos

Todos los compuestos específicos y genéricos, y los intermedios descritos para fabricar esos compuestos, se consideran parte de la descripción.

Un experto en la técnica apreciará que los métodos descritos en la presente descripción son generalmente aplicables a otros estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente descripción.

En caso de que el nombre de un compuesto entre en conflicto con la estructura del compuesto en cualquier lugar de la presente solicitud, la estructura reemplaza el nombre y pretende controlar.

Abreviaturas

A menos que se indique lo contrario, o cuando el contexto indique lo contrario, se entenderá que las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados:

Abreviatura	Significado
RMN	Resonancia magnética nuclear
ESI-MS	Espectrometría de masas por electropulverización
LC/MS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
ESI	Ionización por electronebulización

	cm	Centímetros
	g	Gramos
	mg	Miligramos
	l	Litro(s)
	ml	Mililitro(s)
	μl	Microlitro(s)
5	mmol	Milimol(es)
	h	Hora(s)
	min	Minuto(s)
	mm	Milímetro(s)
	μm	Micrómetro(s)
	MHz	Megahertz
	Hz	Hertz
10	N	Normal (concentración)
	M	Molar (concentración)
	mM	Milimolar (concentración)
	ppm	Partes por millón
	% p/v	Concentración peso-volumen
	% p/p	Concentración de peso-peso
	B ₂ pin ₂	Bis(pinacolato)diboro
	BTEAC	Cloruro de benciltrietilamonio
15	^t Bu	<i>terc</i> -butilo
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DIPA	<i>N,N</i> -diisopropilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	<i>N,N</i> -dimetilpiridin-4-amina
	DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
20	DMSO	Dimetil sulfóxido
	DPBS	Solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco
	EtOH	Etanol
	EtOAc	Acetato de etilo
	MeOH	Metanol
	MeCN	Acetonitrilo
	2-MeTHF	2-Metiltetrahidrofurano
25	NEAA	Aminoácidos no esenciales
	NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona
	PBS	Solución salina amortiguada con fosfato
	PPTS	<i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio
	SCX	Fuerte intercambio catiónico
	SEM	2-(trimetilsilil)etoximetil
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	SPE	Extracción en fase sólida
30	STAB	Triacetoxiborohidruro de sodio
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
	TBSCl	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo
	TFA	Ácido trifluoroacético

	TFAA	Anhídrido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMA	Trimetilaluminio
	Tr	Tritilo
	TrypI ^{ETM}	Reactivo (número de catálogo 12604013)
	RT	Temperatura ambiente
5	rt	Tiempo de retención
	ca.	Alrededor de (aproximadamente)
	μonda	Microondas

II. Métodos analíticos generales

RMN

- 10 Los espectros de RMN se adquirieron en un instrumento de RMN Bruker Avance III 500 MHz equipado con una sonda BBFO o en un instrumento de RMN Bruker Avance III HD 400 MHz equipado con una sonda BBFO. Se obtuvieron espectros de RMN como soluciones en un disolvente deuterado apropiado tal como dimetil sulfóxido-d6 (DMSO-d6).

SFC analítica

- 15 Las separaciones analíticas de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) de varias mezclas isoméricas se lograron mediante el uso de un instrumento UPC² de Waters Acquity que comprende un administrador de convergencia, un administrador de muestras, un administrador de disolventes binarios, un administrador 30S de columnas, un detector PDA, un administrador de disolventes isocrático y un detector QDa.

20 SFC preparativa

Las separaciones de SFC preparativas de varias mezclas isoméricas se lograron mediante el uso de los siguientes instrumentos:

- a) Instrumento de SFC Waters Prep 100 que comprende un regulador de presión posterior, un administrador de muestras 2767, un módulo de gradiente cuaternario 2545, un regulador de presión posterior, un horno de columna, un detector PDA 2998, un administrador de disolvente isocrático, una bomba P200X, un SFC Flow Splitter-100, tres SFC Heat Exchanger-1000, una bomba LC Serie III y un detector QDa.
- b) Instrumento de SFC Berger Minigramequipado con un muestreador automático ALS-3100, un horno de columna y un detector UV.
- 30 c) Instrumento Shimadzu Nexera UC Prep que comprende una unidad de enfriamiento de CO₂, como módulo de suministro de disolvente LC-40D SF, un módulo de suministro de disolvente LC-40D, un cromatógrafo líquido preparativo LC-20AP, un cromatógrafo líquido LC-20AR, un

controlador del sistema CBM-40, un regulador de contrapresión SFC-40P, un intercambiador de calor HEX-40, un horno de columna CTO-40C, un detector PDA SPD-M40, una unidad de válvula FCV-20AH2, un muestreador FRS-40 y colector de fracción y un espectrómetro de masa LCMS-2020 LC.

5 UPLC

El análisis de UPLC se realizó mediante el uso de un sistema UPLC-MS de Waters Acquity que comprende un administrador de disolventes binarios, un administrador de columnas, un administrador de muestras 2777, un detector de PDA, un espectrómetro de masas SQD y un detector de dispersión de luz evaporativa (ELSD).

10 HPLC preparativa

La HPLC de fase inversa preparativa se llevó a cabo en un sistema HPLC-MS de autopurificación de Waters equipado con un administrador de muestras 2767 o 3767, un módulo de gradiente binario 2545, un organizador de fluidos del sistema, dos bombas de HPLC 515, un divisor de flujo, un detector PDA 2998 y un detector Qda.

15 III. Métodos generales de LC/MS

Los compuestos se analizaron mediante LC/MS de acuerdo con uno de los siguientes métodos, como se muestra en la Tabla 3.

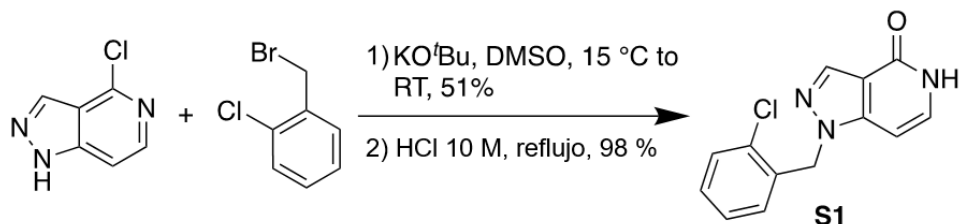
Tabla 3: Métodos LC/MS

Método LC/MS	Descripción del método
A	Waters TM BEH C8 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 98 % de MeCN en H ₂ O (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, 0.6 ml/min de régimen de flujo durante 5.0 min
B	Waters TM BEH C18 2.5 mm 2.1 x 50 mm, 2 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 1.4 min
C	Kinetex [®] EVO C18 2.6 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 98 % MeCN en H ₂ O (10 mM de formiato de amonio, pH 9), 45 °C, 1.0 ml/min de régimen de flujo durante 1.5 min
D	Waters TM BEH C18 1.7 mm 2.1 x 50 mm, 2 a 98 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de ácido fórmico), 35 °C, 1.3 ml/min de régimen de flujo durante 4.0 min
E	Waters TM CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 98 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de TFA, pH 2), 45 °C, 0.6 ml/min de régimen de flujo durante 5.0 min
F	Waters TM CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 98 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de TFA), 45 °C, 1.0 ml/min de régimen de flujo durante 1.5 min
G	Waters TM BEH C18 2.5 mm 2.1 x 50 mm, 2 a 50 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 4.6 min
H	Waters TM BEH C18 2.5 mm 2.1 x 50 mm, 2 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 4.6 min

Método LC/MS	Descripción del método
I	Waters TM CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 95 % de MeCN en agua (0.1 % de ácido fórmico), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 1.4 min
J	Kinetex [®] Polar C18 2.6 μ m 3.0 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de ácido fórmico), 1.2 ml/min de régimen de flujo durante 3 min
K	Waters TM BEH C18 2.5 mm 2.1 x 50 mm, 2 a 20 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 2.0 min
L	Waters TM BEH C18 1.7 mm 2.1 x 50 mm, 50 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 1.4 min
M	Waters TM BEH C18 2.5 mm 2.1 x 50 mm, 20 a 70 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 4.6 min
N	Waters TM BEH C8 1.7 mm 2.1 x 50 mm, 50 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de NH ₃), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 1.4 min
O	Waters TM BEH C ₁₈ 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 5 a 95 % de MeCN en agua (5mM de acetato de amonio), 0.6 ml/min de régimen de flujo durante 4 min
P	Waters TM BEH C ₁₈ 1.7 μ m 2.1 x 100 mm, 10 a 90 % de MeCN en agua (5mM de acetato de amonio), 0.3 ml/min de régimen de flujo durante 10 min
P	Waters TM Cortecs C ₁₈ 1.6 μ m 3.0 x 30 mm, 3 a 98 % de MeCN en H ₂ O (ácido fórmico al 0.05 %), régimen de flujo 0.85 ml/min durante 2 min
R	Waters TM CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 95 % de MeCN en agua (0.1 % de ácido fórmico), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 1.4 min
S	Waters TM CSH C18 1.7 μ m 2.1 x 50 mm, 2 a 95 % de MeCN en H ₂ O (0.1 % de ácido fórmico), 40 °C, 0.8 ml/min de régimen de flujo durante 4.6 min

IV. Síntesis de los materiales iniciales

Material inicial 1: Síntesis de 1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (S1)



Etapas 1:

Se añadió KO^tBu (160 g, 1.426 mol) por porción a una solución enfriada de 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (170 g, 1.107 mol) en DMSO (1.7 l) bajo una atmósfera de argón a tal velocidad para mantener la temperatura entre 15 y 25 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 min adicionales. Se añadió 1-(bromometil)-2-clorobenceno (292.86 g, 185 ml, 1.425 mol) gota a gota, manteniendo la temperatura entre 15 y 25 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió lentamente agua (2 l) y la suspensión resultante se agitó a

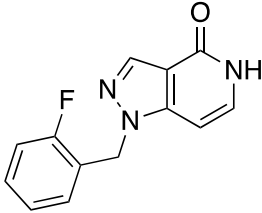
temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró, se lavó con agua (1l) y heptano (2l). La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, DCM al 100 %) dio un sólido amarillo claro. El sólido se calentó a 80 °C en *i*PrOH (300 ml). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtró, se lavó con *i*PrOH (300 ml) y el sólido se secó para dar 4-cloro-1-(2-clorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (S1, 160 g, 51 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 277.017, encontrada 278.0 (M+1)⁺.

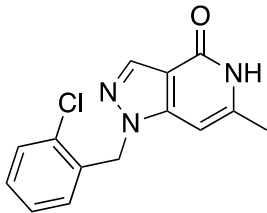
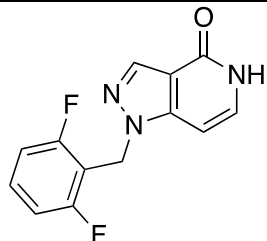
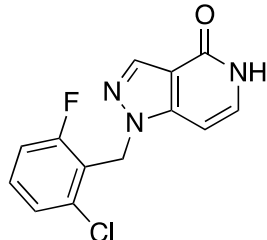
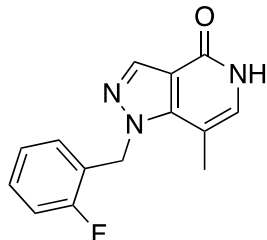
Etapas 2:

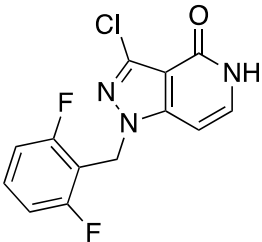
Una solución de 4-cloro-1-(2-clorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (200 g, 709.51 mmol) en HCl (1.4 L, solución acuosa 10 M, 14.0 mol) se calentó bajo reflujo durante 20 h. La mezcla se diluyó con agua (1.4 l) y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con agua (500 ml) y se secó al aire para dar 1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S1, 182 g, 98 %) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 259.051, encontrada 260.0 (M+1)⁺.

Los siguientes materiales iniciales se fabricaron mediante el uso del método descrito en el material inicial 1, excepto que, en la Etapa 1, se usaron diferentes agentes alquilantes y/o 1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridinas respectivamente en lugar de 1-(bromometil)-2-clorobenceno y 4-cloro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina. En el caso de S18, la Etapa 1 se lleva a cabo mediante el uso de las condiciones descritas en la síntesis del material inicial 3.

Tabla 4: Materiales iniciales preparados mediante el uso del método descrito en el material inicial 1

Número de material inicial	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S2	 1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 243.081, encontrada 244.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 4H), 6.67 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H) ppm.

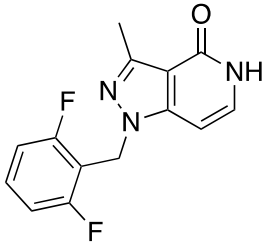
Número de material inicial	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 S4	 1-(2-clorobencil)-6-metil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 273.067, encontrada 274.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm.
10 S7	 1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 261.071, encontrada 262.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.38 (m, 1H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 7.3, 5.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H) ppm.
15 S9	 1-(2-cloro-6-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 277.042, encontrada 279.9 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.05 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (td, <i>J</i> = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 7.38 (dt, <i>J</i> = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H) ppm.
20 S12	 1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 257.096, encontrada 258.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (br d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.30 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

Número de material inicial	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S18	 3-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS m/z calc. 295.032, encontrada 296.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.23 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H) ppm.

El siguiente material inicial se realizó mediante el uso del método descrito en el material inicial 1, excepto que, en la Etapa 1, se usaron respectivamente 2-(clorometil)-1,3-difluorobenceno y 4-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina en lugar de 1-(bromometil)-2-clorobenceno y 4-cloro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina y la reacción se llevó a cabo mediante el uso de las condiciones descritas a continuación:

Se añadieron 2-(Clorometil)-1,3-difluorobenceno (1.116 g, 6.865 mmol) y K₂CO₃ (1.649 g, 11.931 mmol) a una mezcla agitada de 4-cloro-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1 g, 5.967 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración. La purificación por cromatografía de fase inversa (80 g columna C₁₈, 50 a 80 % de MeCN en agua con NH₄OH al 0.1 %) dio 4-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1.045 g, 59 %) como un sólido incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.08 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.38 (tt, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.66 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 293.053, encontrada 294.1 (M+1)⁺.

Tabla 5: Material inicial preparado utilizando el método descrito en Material inicial 1

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S14		1-(2,6-difluorobencil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 243.081, encontrada 244.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.11 (m, 4H), 6.67 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H) ppm.

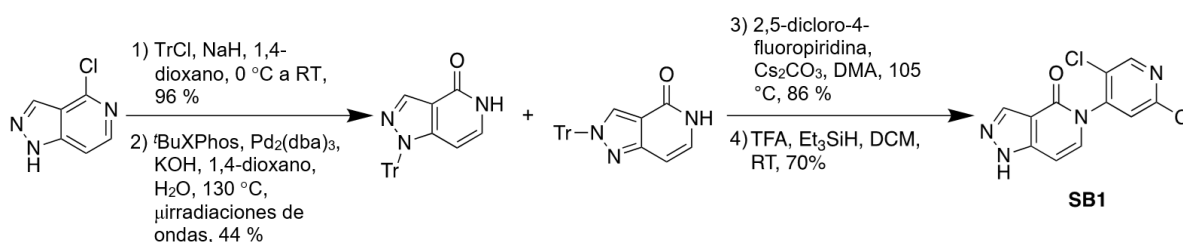
El siguiente material inicial se realizó mediante el uso del método descrito en el material inicial 1, excepto que, en la Etapa 1, se usaron respectivamente 2-(clorometil)-1,3-difluorobenceno y 4-cloro-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina en lugar de 1-(bromometil)-2-clorobenceno y 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y la reacción se llevó a cabo mediante el uso de las condiciones descritas para S14, mediante el uso de MeCN como solvente en lugar de DMF. Se introdujo una etapa de cianación adicional entre las Etapas 1 y 2 como se describe a continuación. En la Etapa 2, la reacción se llevó a cabo mediante el uso de AcOH en lugar de HCl 10 M:

Etapa de cianamiento: Se añadió CuCN (371 mg, 4.060 mmol) a una solución agitada de 4-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (1.3 g, 2.109 mmol) en NMP (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (alúmina neutra, EtOAc al 30 al 40 % en hexanos) dio 4-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-3-yodo-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (250 mg, 35 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*₃) δ 8.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.51(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 5.69 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 304.033, encontrada 305.1 (M+1)⁺.

Tabla 6: Material inicial preparado utilizando el método descrito en Material inicial 1

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S15		1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carbonitrilo	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 286.067, encontrada 287.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (br s, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H) ppm.

Material inicial 2: Síntesis de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (SB1)



Etapla 1:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió NaH (1.84 g, 60 % de dispersión en aceite mineral, 46.0 mmol) por porciones a una solución de 4-cloro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (6 g, 39.07 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió cloruro de tritilo (12.2 g, 43.76 mmol) en una porción y se eliminó el baño de enfriamiento. La reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua NaOH 1 M. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar una mezcla de 4-cloro-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (ESI-MS *m/z* calc. 395.119, encontrada 396.0 (M+1)⁺) y 4-cloro-2-tritil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (ESI-MS *m/z* calc. 395.119, encontrada 396.0 (M+1)⁺) (7.41 g, 96 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapla 2:

En un recipiente reactor de microondas, se añadió KOH (6.2 g, 110.5 mmol) a una mezcla agitada de 4-cloro-1-tritil-1H-pirazolo[4,3-c]piridina y 4-cloro-2-tritil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (5.54 g, 13.994 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó (ciclos de nitrógeno vacío x 3). Se añadieron Pd₂(dba)₃ (640 mg, 0.699 mmol) y ^tBuXPhos (590 mg, 1.389 mmol) y la mezcla se desgasificó (ciclos de nitrógeno al vacío x 3) y se

agitó bajo irradiaciones con microondas a 130 °C durante 90 min. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la reacción se particionó entre EtOAc y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 0 a 100 % de EtOAc en heptano) dio una mezcla de 1-tritil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (ESI-MS *m/z* calc. 377.153, encontrada 376.0 (M-1)⁻) y 2-tritil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (ESI-MS *m/z* calc. 377.1528, encontrada 376.0 (M-1)⁻) (2.29 g, 44 %) como un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas 3:

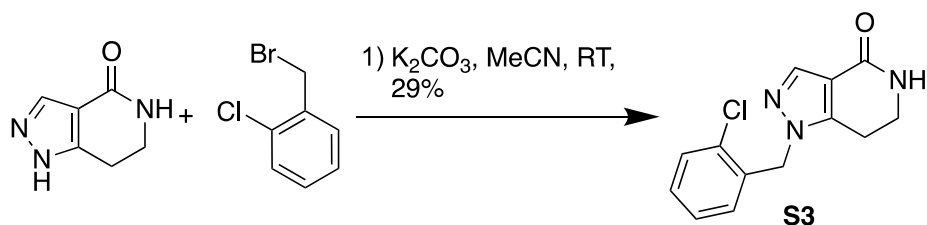
Se añadió Cs₂CO₃ (4.9 g, 15.04 mmol) a una mezcla agitada de 1-tritil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona y 2-tritil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (2.84 g, 7.524 mmol) y 2,5-dicloro-4-fluoro-piridina (1.6 g, 9.640 mmol) en DMA (20 ml) bajo nitrógeno y la reacción se calentó a 105 °C durante 90 min. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se particionó entre EtOAc y agua y se agitó vigorosamente durante 30 min. La suspensión resultante se filtró y se lavó con EtOAc para dar 1.04 g de un sólido amarillo pálido. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 0 a 50 % de EtOAc en heptano) dio un sólido de color amarillo pálido, que se combinó con el precipitado original para dar una mezcla de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-tritil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 10H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 5H), 5.34 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 522.101, encontrada 521.0 (M-1)⁻) y 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-tritil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (ESI-MS *m/z* calc. 522.101, encontrada 521.0 (M-1)⁻) (3.4 g, 86 %) como un sólido amarillo pálido, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa.

Etapas 4:

Se añadieron sucesivamente Et₃SiH (2.6 ml, 16.28 mmol) y TFA (2.5 ml, 32.45 mmol) a una mezcla agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-tritil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona y 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-tritil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (3.4 g, 6.496 mmol) en DCM (20 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se azeotropizó con DCM (x 2) luego se particionó entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ saturada. Se recolectó un precipitado mediante filtración, lavado con

EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , 0 a 100 % de EtOAc en heptano) dio después de combinar con el precipitado original 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (SB1, 1.27 g, 70 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 279.992, encontrada 281.0 ($\text{M}+1$) $^+$.

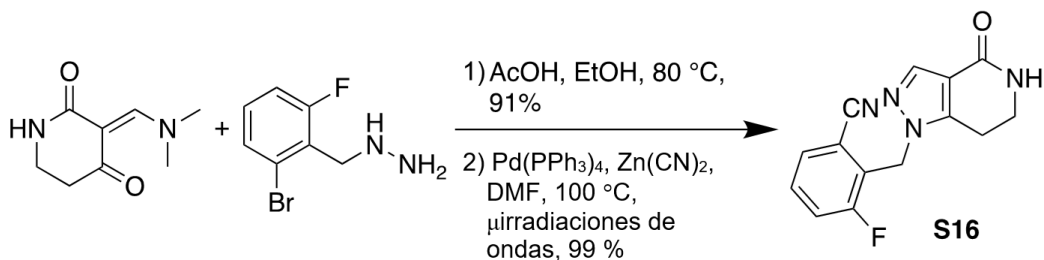
Material inicial 3: Síntesis de 1-(2-clorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S3)



Etapla 1:

Se añadió 1-(bromometil)-2-clorobenceno (316.60 mg, 0.2 ml, 1.541 mmol) a una suspensión de 1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (200 mg, 1.444 mmol) y K_2CO_3 (600 mg, 4.341 mmol) en MeCN (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se partió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por recristalización a partir de *i*PrOH caliente dio 1-(2-clorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S3, 120 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Cloroformo}-d$) δ 7.96 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 5.40 (s, 3H), 3.58 (td, $J = 6.9, 2.7$ Hz, 2H), 2.90 (dt, $J = 29.3, 6.9$ Hz, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 261.067, encontrada 262.0 ($\text{M}+1$) $^+$.

Material inicial 4: Síntesis de 3-fluoro-2-((4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzonitrilo (S16)



Etapla 1:

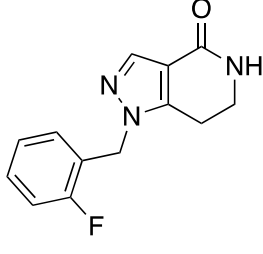
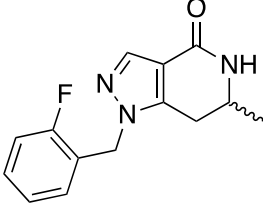
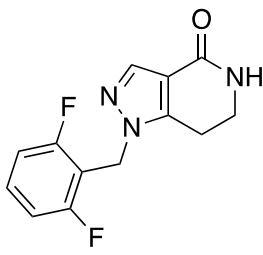
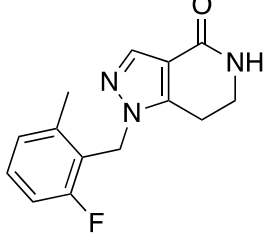
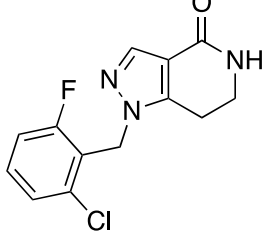
Se añadió AcOH (52.8 mg, 50 μ l, 0.879 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-((dimetilamino)metileno)piperidina-2,4-diona (715 mg, 4.144 mmol) y (2-bromo-6-fluorobencil)hidrazina (2.219 g, 3.232 mmol) en EtOH (40 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Luego la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, en un baño de hielo. El sólido se recogió mediante filtración para dar 1-(2-bromo-6-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (948 mg, 91 %) como un sólido en crema. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.92 - 7.89 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H, solapado con solvente), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 323.007, encontrada 324.1 (M+1)⁺.

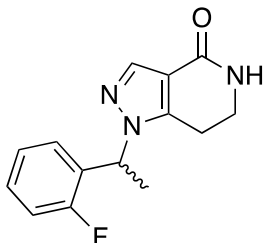
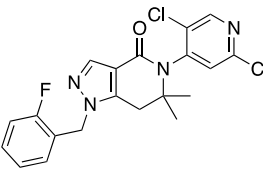
Etapla 2:

Una mezcla de 1-(2-bromo-6-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (8.5 g, 26.223 mmol), Zn(CN)₂ (6.16 g, 52.463 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4.55 g, 3.938 mmol) se suspendió en DMF desgasificado (80 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo irradiaciones con microondas a 100 °C durante 30 min. Se añadió agua y el sólido resultante se recogió mediante filtración. El sólido se calentó en una mezcla de DCM y MeOH y se filtró. Los licores madre se concentraron al vacío para dar 3-fluoro-2-((4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-1-il)metil)benzonitrilo (S16, 8.81 g, 99 %) como un sólido marrón oscuro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 3H), 7.30 (br s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.50 - 3.37 (m, 2H), 3.03 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 270.092, encontrada 271.1 (M+1)⁺.

Los siguientes materiales iniciales se fabricaron mediante el uso del método descrito en el Material inicial 4, excepto que se omitió la Etapla 2. En la Etapla 1, se usaron diferentes hidrazinas y/o piperidina-2,4-dionas en lugar de clorhidrato de (2-bromo-6-fluorobencil)hidrazina y 3-((dimetilamino)metileno)piperidina-2,4-diona respectivamente.

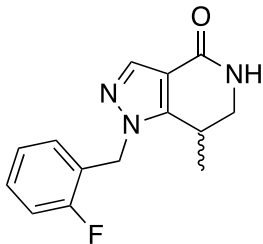
Tabla 7: Materiales iniciales preparados mediante el uso del método descrito en el material inicial 4

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5		1-(2-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 245.096, encontrada 246.1 (M+1) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.93 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.59 (td, <i>J</i> = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H) ppm.
10		<i>rac</i> -1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 259.112, encontrada 260.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.10 (m, 4H), 5.40 - 5.24 (m, 2H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.09 (dd, <i>J</i> = 16.0, 5.0 Hz, 1H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 16.0, 10.1 Hz, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) ppm.
15		1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 263.087, encontrada 264.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.61 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.11 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.39 (td, <i>J</i> = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H) ppm.
20		1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 259.112, encontrada 260.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.86 (s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H) ppm.
25		1-(2-cloro-6-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 279.058, encontrada 280.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.63 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 3.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) ppm.
30				

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S17		<i>rac</i> -1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 259.112, encontrada 260.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.73 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 5.88 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.4 - 3.33 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 1.81 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H) ppm.
SB3		5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6,6-dimetil-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 418.076, encontrada 419.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.10 (t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 2H), 3.18 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (s, 3H) ppm.

El siguiente material inicial se realizó mediante el uso del método descrito en el material inicial 4, excepto que se omitió la Etapa 2. En la Etapa 1, se usaron diferentes hidrazina y piperidina-2,4-diona en lugar de clorhidrato de (2-bromo-6-fluorobencil)hidrazina y 3-((dimetilamino)metileno)piperidina-2,4-diona respectivamente. Una etapa final de desprotección Boc se llevó a cabo a temperatura ambiente mediante el uso de un exceso de TFA en DCM, condiciones bien conocidas en la técnica.

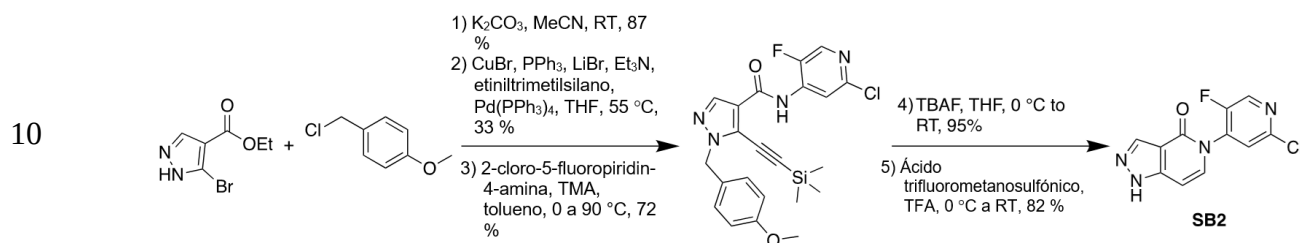
Tabla 8: Material inicial preparado utilizando el método descrito en Material inicial 4

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
S13		<i>rac</i> -1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 259.112, encontrada 260.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 7.92 (s, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.27 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H),

Número de material inicial	Estructura	Nombre	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
				3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

5

Material inicial 5: Síntesis de 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (SB2)



Etapa 1:

Se añadieron K_2CO_3 (13 g, 89.359 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (7.581 g, 7 ml, 45.987 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (10 g, 43.372 mmol) en MeCN (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® lavando con EtOH (500 ml). Los licores madre se concentraron al vacío para dar 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato (14 g, 87 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.28 - 1.24 (m, 3H) ppm.

20

Etapa 2:

CuBr (648 mg, 4.291 mmol), trifenilfosfina (592 mg, 2.144 mmol), LiBr (1.17 g, 12.799 mmol) y Et_3N (110.35 g, 160 ml, 1.036 mol) se añadieron sucesivamente a una solución agitada de 5-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (16 g, 42.893 mmol) en THF (160 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución durante 10 min. Se añadieron sucesivamente etiniltrimetilsilano (23.574 g, 35 ml, 228.02 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5.21 g, 4.283 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 72 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (300 g SiO_2 , 40 a 50 % DCM en hexanos) dio 1-(4-metoxibencil)-5-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (9 g, 33 %) como sólido marrón. ESI-MS m/z calc. 356.156, encontrada 357.3 ($M+1$)⁺.

30

Etapas 3:

Se añadieron 2-Cloro-5-fluoropiridin-4-amina (181 mg, 1.173 mmol) y TMA (1.2 ml, solución 2 M en tolueno, 2.4 mmol) a una solución agitada de 1-(4-metoxibencil)-5-((trimetilsilil)etnil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 0.783 mmol) en tolueno (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de salmuera saturada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar *N*-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-5-((trimetilsilil)etnil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (700 mg, 72 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 456.119, encontrada 457.2 (M+1)⁺.

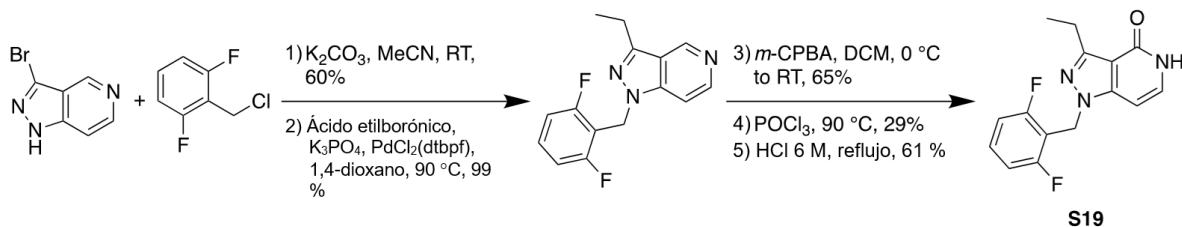
Etapas 4:

Se añadió TBAF (10.7 ml, solución 1 M en THF, 10.700 mmol) a una solución agitada de *N*-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-5-((trimetilsilil)etnil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (1.9 g, 2.136 mmol) en THF (19 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (80 g de SiO₂, 30 % de EtOAc en hexanos) dio 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (850 mg, 95 %) como sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.43 (q, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 384.079, encontrada 385.4 (M+1)⁺.

Etapas 5:

Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (850 mg, 0.5 ml, 5.551 mmol) a una solución agitada de 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1-(4-metoxibencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (1.1 g, 2.621 mmol) en TFA (11 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío para dar 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (SB2, 900 mg, 82 %) como sólido de goma marrón, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ESI-MS *m/z* calc. 264.021, encontrada 265.2 (M+1)⁺.

Material inicial 6: Síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S19)



5

Etapa 1:

Se añadió K_2CO_3 (1.2 g, 8.509 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (840 mg, 4.157 mmol) y 2-(clorometil)-1,3-difluorobenceno (1.1 g, 6.631 mmol) en MeCN (13 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (40 g de SiO_2 , 0 a 90 % de EtOAc en hexanos) dio 3-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (860 mg, 60 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.95 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 5.59 (s, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 322.987, encontrada 324.0 ($M+1$)⁺.

15

Etapa 2:

Se añadió K_3PO_4 (1.2 g, 5.540 mmol) a una solución agitada de 3-bromo-1-(2,6-difluorobencil)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (720 mg, 2.086 mmol) y ácido etilborónico (1.1 g, 14.590 mmol) en 1,4-dioxano (10.8 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó al pasar gas nitrógeno a través de la mezcla durante 15 min. Se añadió $PdCl_2(dtbpf)$ (40 mg, 0.332 mmol) y la reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con adición de agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (40 g de SiO_2 , 0 a 50 % de EtOAc en hexanos) dio 1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (590 mg, 99 %) como un sólido pegajoso marrón. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.03 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 273.108, encontrada 274.2 ($M+1$)⁺.

20

25

Etapa 3:

m-CPBA (760 mg, 70 % p/p, 3.083 mmol) se añadió a una solución agitada de 1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (560 mg, 1.955 mmol) en DCM (8.4 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó mediante

30

la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃ (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-óxido de 1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (460 mg, 65 %) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (dd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 2.92 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 289.103, encontrada 290.2 (M+1)⁺.

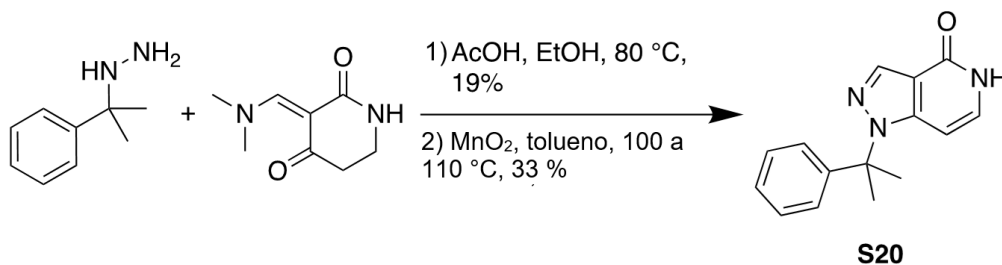
Etapas 4:

Una solución de 5-óxido de 1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (440 mg, 1.521 mmol) en POCl₃ (13.160 g, 8 ml, 85.827 mmol) se agitó a 90 °C durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃ (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (40 g de SiO₂, 0 a 20 % de EtOAc en hexanos) dio 4-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (200 mg, 29 %) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.36 (m, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 307.069, encontrada 308.2 (M+1)⁺.

Etapas 5:

Una solución de 4-cloro-1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (190 mg, 0.413 mmol) en HCl (1.9 ml, solución 6 M en agua) se agitó a 100 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃ (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ Inertsil® ODS-3, MeCN al 20 al 99 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio 1-(2,6-difluorobencil)-3-etil-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S19, 74 mg, 61 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 2.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 2.8 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 289.103, encontrada 290.3 (M+1)⁺.

Material inicial 7: Síntesis de 1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S20)



Etapa 1:

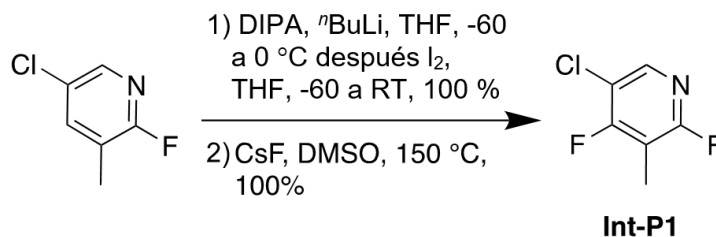
(*E*)-3-((dimetilamino)metileno)piperidina-2,4-diona (1.78 g, 10.054 mmol) y AcOH (300.96 mg, 285 μ l, 5.012 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución de dihidrocloruro de (2-fenilpropan-2-il)hidrazina (2.23 g, 9.994 mmol) en EtOH (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, MeOH al 0 al 10 % en DCM) dio 1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (521 mg, 19 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.96 (s, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 5.37 (br s, 1H), 3.26 (td, *J* = 6.8, 2.5 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.98 (m, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 255.137, encontrada 256.1 (M+1)⁺.

Etapa 2:

Se añadió MnO₂ activado (1.18 g, 13.573 mmol) a una solución de 1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (200 mg, 0.682 mmol) en tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 48 h. Se añadió MnO₂ activado adicional (592 mg, 6.810 mmol) y la reacción se agitó a 110 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre una almohadilla de Celite[®] y la torta filtrada se lavó con DCM (2 X 20 ml) y MeOH (1 x 20 ml). Los filtrados se recolectaron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 20 a 50 % de EtOAc en heptano) dio 1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S20, 73 mg, 33 %) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.22 (s, 1H), 7.32 - 7.35 (m, 3H), 7.19 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.75 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.55 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 253.122, encontrada 254.1 (M+1)⁺.

V. Síntesis de intermedios

Intermedio 1: Síntesis de 5-cloro-2,4-difluoro-3-metilpiridina (Int-P1)



Etapa 1:

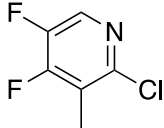
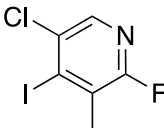
Bajo argón, se añadió $^n\text{BuLi}$ (300 ml, solución 2.5 M en hexanos, 750.0 mmol) a una solución agitada de DIPA (75.810 g, 105 ml, 749.18 mmol) en THF (1 l) durante 15 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C y la reacción se enfrió hasta -60°C . Una solución de 5-cloro-2-fluoro-3-metilpiridina (100 g, 686.99 mmol) en THF (200 ml) se añadió por goteo manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C y la mezcla se agitó a -60°C durante 2 h. Se añadió una solución de yodo (200 g, 787.99 mmol) en THF (200 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de -60°C y la mezcla resultante se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante toda la noche manteniendo el baño de enfriamiento en su lugar. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (500 ml) y se inactivó mediante la adición de una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada (1 l). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml) y se concentró al vacío. El sólido se suspendió en MeOH (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido se filtró, se lavó con MeOH frío (200 ml) y se secó para dar 5-cloro-2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (116 g, 61 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.03 (s, 1H), 2.47 (s, 3H) ppm.

Etapa 2:

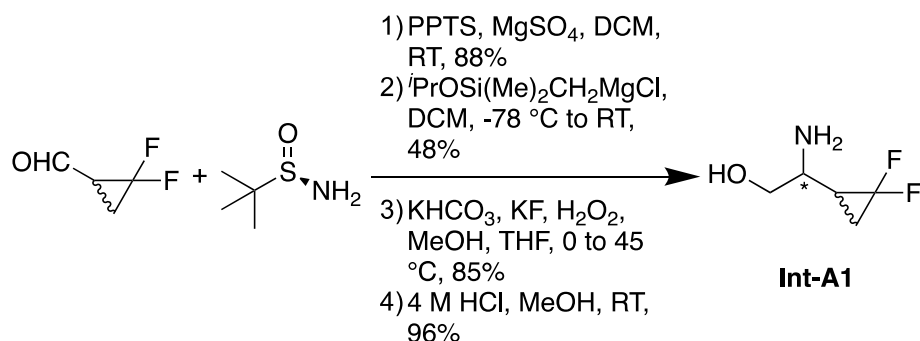
Se añadió CsF (350 mg, 2.304 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina (150 mg, 0.553 mmol) en DMSO (0.8 ml) y la reacción se calentó a 150°C durante 48 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente para dar una solución de 5-cloro-2,4-difluoro-3-metilpiridina (Int-P1), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa, asumiendo un 100 % de rendimiento.

Los siguientes Intermedios se fabricaron mediante el uso del método descrito en el Intermedio 1, excepto que, en la Etapa 1, se usaron diferentes piridinas y/o electrófilos en lugar de 5-cloro-2-fluoro-3-metilpiridina y yodo respectivamente. Se omitió la etapa 2.

Tabla 9: Intermedios preparados mediante el uso del método descrito en el Intermedio 1

Número de intermedio	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
Int-P2	 2-cloro-4,5-difluoro-3-metilpiridina	No se observó ionización en ES+/-	¹ H NMR (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H) ppm.
Int-P3	 5-cloro-2-fluoro-4-yodo-3-metilpiridina	No se observó ionización en ES+/-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (dt, <i>J</i> = 1.4, 0.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H) ppm.

Intermedio 2: Síntesis de 2-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)etan-1-ol como una mezcla de 2 diastereómeros (Int-A1)



Etapa 1:

(*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (525 mg, 4.332 mmol), PPTS (55 mg, 0.219 mmol) y MgSO₄ (2.60 g, 21.6 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución agitada de *rac*-2,2-difluorociclopropano-1-carbaldehído (31.4 g, solución al 1.6 % p/p en DCM, 4.737 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 h. La mezcla se filtró y se añadió una cantidad adicional de MgSO₄ (2.6 mg, 21.6 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se filtró. Los filtrados se lavaron sucesivamente con agua (10 ml), con una solución acuosa de NH₄Cl saturada (10 ml) y con una solución acuosa de NaHCO₃ saturada (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar (*R*)-*N*-((*E*)-(2,2-difluorociclopropil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (929 mg, 88 %) como una mezcla de 2 diastereómeros y como un aceite de naranja oscuro. ESI-MS *m/z* calc. 209.069, encontrada 210.1 (M+1)⁺.

Etapa 2:

Cloruro de ((Isopropoxidimetilsilil)metil)magnesio (220 ml, solución de 0.58 M en THF, 127.60 mmol) se añadió lentamente durante 30 minutos a una solución de los 2 diastereómeros de (*R*)-*N*-((*E*)-(2,2-difluorociclopropil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (14 g, 63.558 mmol) en DCM (500 ml) a -78 °C y la reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se particionó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar (*R*)-*N*-(1-(2,2-difluorociclopropil)-2-(isopropoxidimetilsilil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (21 g, 48 %) como una mezcla de 2 diastereómeros y como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 1H), 1.59 - 1.28 (m, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 16H), 0.20 - 0.06 (m, 8H) ppm.

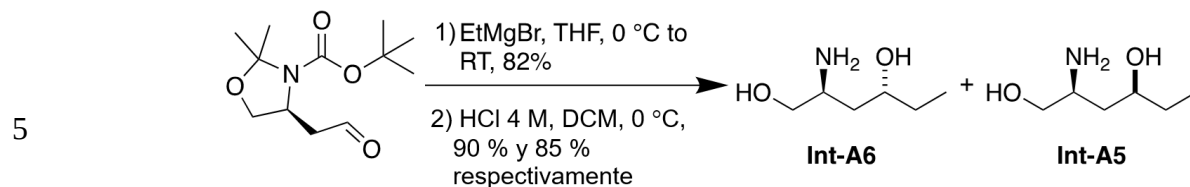
Etapa 3:

Se añadieron sucesivamente KF (180 mg, 3.098 mmol) y H₂O₂ (499.5 mg, 1.5 ml, solución al 30 % p/p en agua, 4.405 mmol) a una solución de una mezcla de 2 diastereómeros de (*R*)-*N*-(1-(2,2-difluorociclopropil)-2-(isopropoxidimetilsilil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 1.464 mmol) y KHCO₃ (150 mg, 1.498 mmol) en una mezcla de MeOH (4 ml) y THF (4 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc al 75 % en heptano) dio (*R*)-*N*-(1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxietil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.5 g, 85 %) como una mezcla de 2 diastereómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 3.67 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.54 (qt, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.26 - 1.22 (m, 9H) ppm; H intercambiable no observado.

Etapa 4:

Se añadió HCl (4 ml, solución 4 M en 1,4-dioxano, 16.0 mmol) a una solución agitada de una mezcla de 2 diastereómeros de (*R*)-*N*-(1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxietil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.038 g, 3.630 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. La purificación por trituración a partir de una mezcla 1:5 de EtOAc y Et₂O dio clorhidrato de 2-amino-2-(2,2-difluorociclopropil)etan-1-ol (Int-A1, 860 mg, 96 %) como una mezcla de 2 diastereómeros. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 3.79 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 3.64 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.03 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.

Intermedio 3: Síntesis de *rel*-(2S*,4R)-2-aminohexano-1,4-diol (Int-A6) y *rel*-(2S*,4S)-2-aminohexano-1,4-diol (Int-A5)



Etapa 1:

Se añadió EtMgBr (1.2 ml, solución 3 M en Et₂O, 3.6 mmol) a una solución agitada de *terc*-butilo (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxoetil)oxazolidina-3-carboxilato (400 mg, 1.303 mmol) en THF (10 ml) a -10 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía rápida (alúmina, 0 a 40 % de EtOAc en hexanos) dio:

15 Primer isómero de elución: *rel*-(S*)-4-((R)-2-hidroxibutil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 38 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.40 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 12Hz, 2H), 3.32 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.45 - 1.40 (m, 19H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H) ppm.

Segundo isómero de elución: *rel*-(S*)-4-((S)-2-hidroxibutil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 44 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.46 - 1.23 (m, 19H), 0.85 (t, *J* = 7.2Hz, 3H) ppm.

Etapa 2:

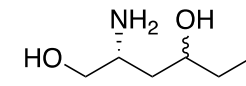
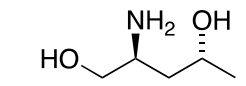
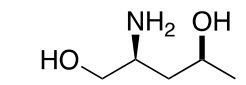
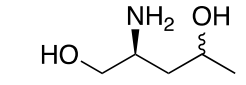
Se añadió HCl (1 ml, solución 4 M en 1,4-dioxano, 4.0 mmol) a una solución agitada de *rel*-(S*)-4-((R)-2-hidroxibutil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 0.497 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. Purificación por trituración de Et₂O dio clorhidrato de *rel*-(2S*,4R)-2-aminohexano-1,4-diol (Int-A6, 80 mg, 90 %) como una goma marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (s, 3H), 5.30 (br s, 1H), 4.70 (br s, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 3.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.56 (m, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

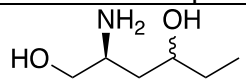
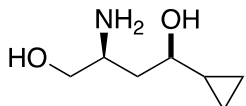
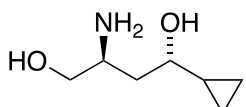
El *rel*-(S*)-4-((S)-2-hidroxibutil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (180 mg, 0.577 mmol) (Isómero de segunda elución) se trató de la misma manera que *rel*-(S*)-4-((R)-2-hidroxibutil)-

2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (Primer Isómero de Elución) para dar clorhidrato de *rel*-(2*S*^{*},4*S*)-2-aminohexano-1,4-diol (Int-A5, 91 mg, 85 %) como una goma marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (br s, 3H), 5.26 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.60 (t, *J* = 11.2Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 4.4Hz, 2H), 3.23 (br s, 1H), 1.63 - 1.60 (m, 1H), 1.49 - 1.34 (m, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 3H) ppm.

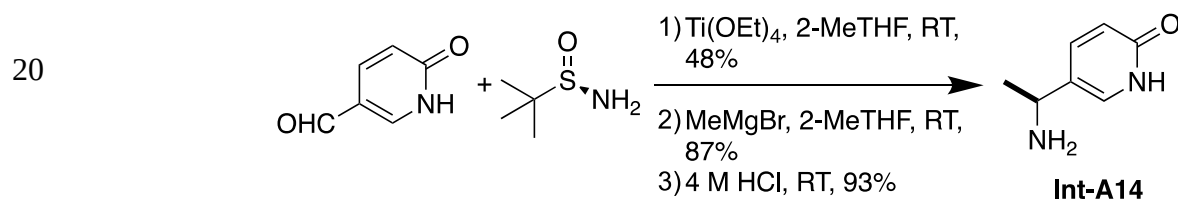
Los siguientes Intermedios se fabricaron mediante el uso del método descrito en el Intermedio 3, excepto que, en la Etapa 1, se usaron diferentes materiales iniciales y/o reactivos de Grignard respectivamente en lugar de (*S*)-2,2-dimetil-4-(2-oxoetil)oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo y EtMgBr.

Tabla 10: Intermedios preparados mediante el uso del método descrito en el Intermedio 3

Número de intermedio	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
Int-A7	 (2 <i>R</i>)-2-aminohexano-1,4-diol como una mezcla de 2 diastereómeros	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (s, 3H), 5.25 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.22 (br s, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 3H), 0.87 - 0.83 (m, 3H) ppm.
Int-A8	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i>)-2-aminopentano-1,4-diol	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.95 (br s, 3H), 5.45 (br s, 1H), 4.85 (br s, 1H), 3.83 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 1H), 3.20 - 3.16 (m, 1H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.4Hz, 3H) ppm.
Int-A9	 <i>rel</i> -(2 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i>)-2-aminopentano-1,4-diol	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.79 (br s, 3H), 5.25 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 3.2Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> = 2.8Hz, 1H), 3.61 - 3.57 (m, 1H), 3.47 - 3.44 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 1.59 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 1H), 1.07 (d, <i>J</i> = 6.4Hz, 3H) ppm.
Int-A11	 (2 <i>S</i>)-2-aminopentano-1,4-diol como una mezcla de 2 diastereómeros	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (br s, 3H), 5.27 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 1H), 3.58 - 3.43 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.08 - 1.06 (m, 3H) ppm.

Número de intermedio	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	Int-A19  (2S)-2-amino-1,4-diol como una mezcla de 2 diastereómeros	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.78 (br s, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.84 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 1.76 - 1.73 (m, 2H), 1.38 - 1.33 (m, 2H), 0.88 - 0.83 (m, 3H) ppm.
10	Int-A23  <i>rel</i> -(1R,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutano-1,4-diol	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.42 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 1H), 0.36 - 0.32 (m, 2H), 0.23 - 0.22 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
15	Int-A24  <i>rel</i> -(1S,3S)-3-amino-1-ciclopropilbutano-1,4-diol	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 4.51 (s, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 0.76 - 0.74 (m, 1H), 0.34 - 0.31 (m, 2H), 0.23 - 0.14 (m, 2H); H intercambiable no observado ppm.

Intermedio 4: Síntesis de *rel*-(S)-5-(1-aminoetil)piridin-2(1H)-ona (Int-A14)



Etapas 1:

25 se añadieron sucesivamente a una solución de 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbaldehído (4.15 g, 33.710 mmol) en 2-MeTHF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de metano (30 ml) y con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

30 El sólido se filtró y lavó con metanol (2 x 30 ml). Los filtrados se particionaron entre DCM y agua y se filtró la suspensión resultante. Los filtrados se concentraron al vacío para eliminar DCM. La suspensión formada se filtró. El sólido se lavó con agua (2 x 20 ml) y luego se secó al vacío para dar

(*R,E*)-2-metil-*N*-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida (4.1 g, 48 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 13.04 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 226.078, encontrada 227.1 (M+1)⁺.

5 Etapa 2:

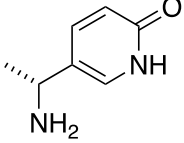
MeMgBr (18 ml, solución 3 M en Et₂O, 54.0 mmol) se añadió lentamente a una solución agitada de (*R,E*)-2-metil-*N*-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metileno)propano-2-sulfinamida (4.1 g, 17.919 mmol) en 2-MeTHF (30 ml) bajo argón y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (120 g en columna C₁₈, MeOH al 0 al 50 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 % y luego, columna C₁₈ de 120 g, MeCN al 0 al 40 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio *rel*-(*R*^{*})-2-metil-*N*-((*S*)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida (3.780 g, 87 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.67 (dd, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 242.109, encontrada 243.0 (M+1)⁺.

Etapa 3:

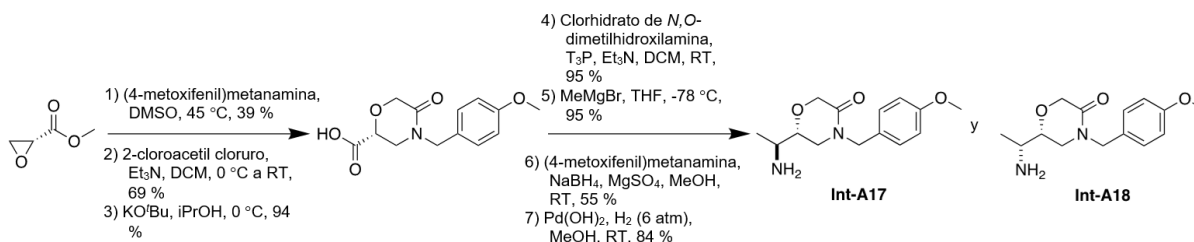
Una solución agitada de *rel*-(*R*^{*})-2-metil-*N*-((*S*)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etil)propano-2-sulfinamida (660 mg, 2.685 mmol) en HCl (6.71 ml, solución 4 M en 1,4-dioxano, 26.840 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió Et₂O y el sólido se filtró para dar clorhidrato de *rel*-(*S*)-5-(1-aminoetil)piridin-2(1*H*)-ona (Int-A14, 447 mg, 93 %) como un sólido de color beige. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 3H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 138.079, encontrada 139.0 (M+1)⁺.

25 El siguiente Intermedio se realizó mediante el uso del método descrito en el Intermedio 4, excepto que, en la Etapa 1, se usó (*S*)-2-metilpropano-2-sulfinamida en lugar de (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida.

Tabla 11: Intermedio preparado mediante el uso del método descrito en el Intermedio 4

Número de intermedio	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 Int-A15	 <i>rel</i> -(<i>R</i>)-5-(1-aminoetil)piridin-2(1 <i>H</i>)-ona	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 138.079, encontrada 139.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.02 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

Intermedio 5: Síntesis de *rel*-(*R*^{*})-6-((*S*)-1-aminoetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A17) y *rel*-(*R*^{*})-6-((*R*)-1-aminoetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A18)



Etapas 1:

Se añadió (4-metoxifenil)metanamina (31 g, 225.98 mmol) a una solución de metilo (*R*)-oxirano-2-carboxilato (23 g, 225.29 mmol) en DMSO (180 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua, lo que provocó que un precipitado saliera de la solución. El sólido se filtró y los licores madre se extrajeron con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 7 a 93 % de MeOH en DCM) dio (*R*)-2-hidroxi-3-((4-metoxibencil)amino)propanoato de metilo (24.9 g, 39 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.22 - 7.17 (m, 2H), 6.85 (dt, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 4.27 (dd, *J* = 5.7, 3.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.79 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 2.99 (dd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 2.86 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 239.116, encontrada 240.12 (M+1)⁺.

Etapas 2:

Se añadió cloruro de 2-cloroacetil (7.941 g, 5.6 ml, 70.308 mmol) por goteo a una solución de (*R*)-2-hidroxi-3-((4-metoxibencil)amino)propanoato de metilo (15.68 g, 54.085 mmol) y trietilamina (10.890 g, 15 ml, 107.62 mmol) en DCM (400 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución

de NaHCO₃ saturada y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 30 a 100 % de EtOAc en heptano) dio (*R*)-3-(2-cloro-*N*-(4-metoxibencil)acetamido)-2-hidroxiopropanoato de metilo (12.47 g, 69 %) como un aceite amarillo.

5 ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.12 - 7.29 (m, 2 H), 6.75 - 7.03 (m, 2 H), 4.66 - 4.82 (m, 1 H), 4.47 - 4.61 (m, 1 H), 4.22 - 4.46 (m, 2 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 3.77 - 3.84 (m, 3H), 3.72 - 3.77 (m, 3 H), 3.38 - 3.71 (m, 2 H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 315.087, encontrada 316.1 (M+1)⁺.

Etapas 3:

10 Una solución de KO^tBu (8.36 g, 74.502 mmol) en ⁱPrOH (80 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de (*R*)-3-(2-cloro-*N*-(4-metoxibencil)acetamido)-2-hidroxiopropanoato de metilo (12.47 g, 37.282 mmol) en ⁱPrOH (170 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4.5 h. La reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición de HCl (500 ml, solución acuosa 1 M) y la reacción se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron

15 (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido (*R*)-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolina-2-carboxílico (9.5 g, 94 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.90 - 6.88 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.51 - 4.46 (dd, *J* = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58 - 3.42 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 265.095, encontrada 264.1 (M-1)⁻.

20 Etapas 4:

Se añadió trietilamina (6.534 g, 9 ml, 64.572 mmol) a una solución agitada de ácido (*R*)-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolina-2-carboxílico (6.22 g, 19.392 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2.2 g, 22.554 mmol) y T3P (15 ml, solución al 50 % p/v en EtOAc, 23.571 mmol) en DCM (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La

25 reacción se partió entre DCM y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar (*R*)-*N*-metoxi-4-(4-metoxibencil)-*N*-metil-5-oxomorfolina-2-carboxamida (6.3 g, 95 %) como un aceite amarillo que se solidificó en reposo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.20 (dt, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 6.85 (dt, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.48 (dd, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 2H), 4.26 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H),

30 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.16 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 308.137, encontrada 309.0 (M+1)⁺.

Etapas 5:

Se añadió MeMgBr (6 ml, solución 3 M en Et₂O, 18.0 mmol) a una solución de (*R*)-*N*-metoxi-4-(4-metoxibencil)-*N*-metil-5-oxomorfolina-2-carboxamida (2.75 g, 8.027 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar (*R*)-6-acetil-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (2.35 g, 95 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.19 (dt, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 6.86 (dt, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 2H), 4.61 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.36 (dd, *J* = 12.6, 3.4 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 12.5, 10.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 263.116, encontrada 264.1 (M+1)⁺.

Etapas 6:

Se añadió (4-metoxifenil)metanamina (2.5 g, 18.224 mmol) a una suspensión de (*R*)-6-acetil-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (2.4 g, 7.748 mmol) y MgSO₄ (1 g, 8.308 mmol) en MeOH (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió NaBH₄ (0.7 g, 18.503 mmol) por porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, MeOH al 0 al 5 % en DCM) seguido de cromatografía de fase inversa (80 g columna C₁₈, MeCN al 20 al 80 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) de cada uno de los diastereoisómeros dio:

Primer isómero de elución: *rel*-(*R*^{*})-4-(4-metoxibencil)-6-((*S*)-1-((4-metoxibencil)amino)etil)morfolin-3-ona (1.01 g, 33 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.21 - 7.18 (m, 2H), 7.15 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 2H), 6.90 - 6.85 (m, 2H), 6.82 (td, *J* = 5.7, 3.2 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 33.7, 14.4 Hz, 2H), 4.19 (dd, *J* = 39.6, 16.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.65 (dt, *J* = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 384.205, encontrada 385.3 (M+1)⁺.

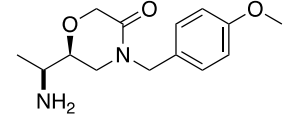
Segundo isómero de elución: *rel*-(*R*^{*})-4-(4-metoxibencil)-6-((*R*)-1-((4-metoxibencil)amino)etil)morfolin-3-ona (0.7 g, 22 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.19 (td, *J* = 6.0, 2.9 Hz, 4H), 6.90 - 6.83 (m, 4H), 4.51 (q, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.76 (m, 7H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.18 (m, 2H), 2.70 (dt, *J* = 13.9, 6.5 Hz, 1H),

0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 384.205, encontrada 385.3 (M+1)⁺.

Etapa 7:

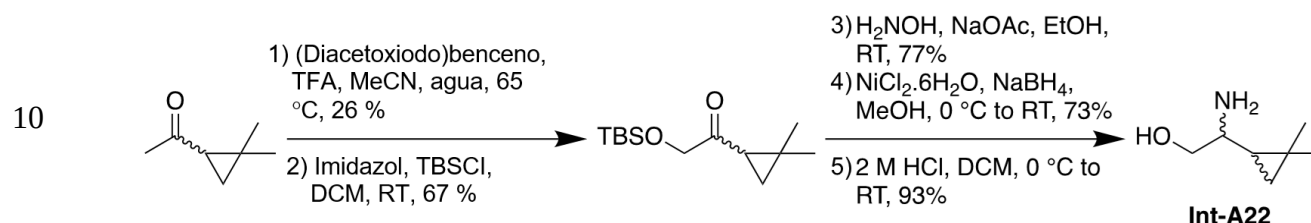
- En una autoclave, se añadió Pd(OH)₂ (300 mg, 20 % p/p de carbono, 0.427 mmol) a una solución agitada de *rel*-(*R*^{*})-4-(4-metoxibencil)-6-((*S*)-1-((4-metoxibencil)amino)etil)morfolin-3-ona (1.01 g, 2.550 mmol) (primer isómero de elución) en metanol (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (6 atm) durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (columna C₁₈, MeCN al 10 al 50 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio *rel*-(*R*^{*})-6-((*S*)-1-aminoetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A17, 325 mg, 48 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.21 (dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 2H), 6.88 (dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 264.147, encontrada 265.1 (M+1)⁺.
- La *rel*-(*R*^{*})-4-(4-Metoxibencil)-6-((*R*)-1-((4-metoxibencil)amino)etil)morfolin-3-ona (0.7 g, 1.741 mmol) (Isómero de segunda elución) se trató de la misma manera que *rel*-(*R*^{*})-4-(4-metoxibencil)-6-((*S*)-1-((4-metoxibencil)amino)etil)morfolin-3-ona (Primer Isómero de Elución) para dar *rel*-(*R*^{*})-6-((*R*)-1-aminoetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A18, 170 mg, 36 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.22 - 7.19 (m, 2H), 6.88 (dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 264.147, encontrada 265.1 (M+1)⁺. El siguiente producto intermedio se realizó mediante el uso del método descrito en el Intermedio 5, excepto que, en la Etapa 1, se usó (*S*)-oxirano-2-carboxilato de metilo en lugar de (*R*)-oxirano-2-carboxilato de metilo.

Tabla 12: Intermedio preparado mediante el uso del método descrito en el Intermedio 5

Número de intermedio	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
Int-A20	 <i>rel</i> -(<i>S</i> [*])-6-((<i>S</i>)-1-aminoetil)-4-(4-	ESI-MS m/z calc. 264.147, encontrada 265.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.23 - 7.20 (m, 2H), 6.88 (dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 38.5, 16.5$ Hz, 2H),

Número de intermedio	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	metoxibencil)morfolin-3-ona		3.78 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 2H), 2.91 (dt, $J = 12.7, 6.1$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H ppm; H intercambiable no observado.

Intermedio 6: Síntesis de *rac*-2-amino-2-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ol (Int-A22)



Etapas 1:

Se añadieron sucesivamente TFA (725.2 mg, 0.5 ml, 6.233 mmol) y (diacetoxiodo)benceno (2 g, 6.085 mmol) a una solución agitada de *rac*-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ona (500 mg, 3.119 mmol) en una mezcla de MeCN (12 ml) y agua (3 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo en EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO_2 , EtOAc de 0 a 20 % en hexanos) dio *rac*-1-(2,2-dimetilciclopropil)-2-hidroxietan-1-ona (150 mg, 26 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.18 - 4.04 (m, 2H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.08 - 1.06 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.88 - 0.86 (m, 1H) ppm.

Etapas 2:

Imidazol (75 mg, 1.080 mmol) y TBSCl (100 mg, 0.6502 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución agitada de *rac*-1-(2,2-dimetilciclopropil)-2-hidroxietan-1-ona (100 mg, 0.546 mmol) en DCM (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar *rac*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ona (100 mg, 67 %) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Cloroformo}-d$) δ 4.21 (dd, $J = 20.4, 17.2$

Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.31 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.88 (q, $J = 3.6$ Hz, 1H), 0.09 (s, 6H) ppm.

Etapas 3:

Se añadieron sucesivamente acetato de sodio (185 mg, 2.2101 mmol) e hidroxilamina (290 mg, 1.766 mmol) a una solución agitada de *rac*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ona (400 mg, 1.485 mmol) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar oxima de *rac*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ona (300 mg, 77 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.51 (s, 1H), 4.49 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.53 - 1.50 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.93 - 0.82 (m, 12H), 0.53 - 0.50 (m, 1H), 0.19 (s, 6H) ppm, 0.05 (m, 1H) ppm.

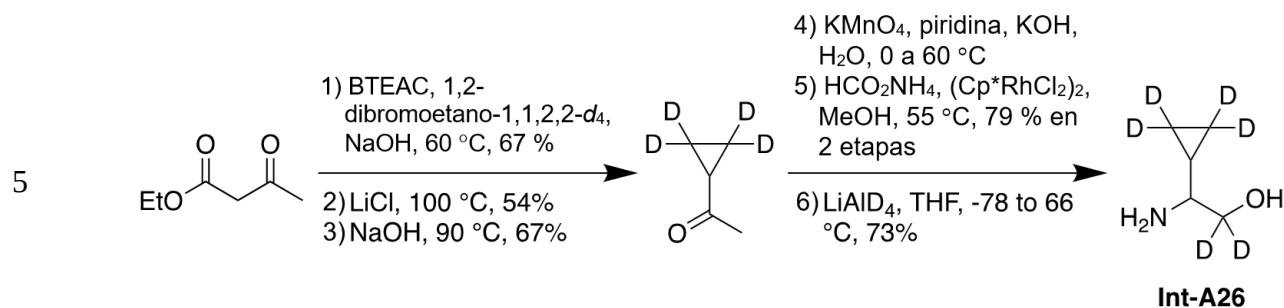
Etapas 4:

Se añadieron sucesivamente $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 0.799 mmol) y NaBH_4 (165 mg, 4.274 mmol) a una solución agitada de oxima de *rac*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ona (220 mg, 0.839 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Los filtrados se recogieron, se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar *rac*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-amina (175 mg, 73 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.58 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.85 - 0.83 (m, 1H), 0.40 - 0.38 (m, 1H), 0.33 - 0.28 (m, 1H), 0.04 (s, 6H) ppm; H intercambiable no observado.

Etapas 5:

Se añadió HCl (2 ml, solución 2 M en Et_2O , 4.0 mmol) a una solución agitada de *rac*-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-amina (160 mg, 0.559 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró al vacío. La purificación por trituración de Et_2O dio clorhidrato de *rac*-2-amino-2-(2,2-dimetilciclopropil)etan-1-ol (Int-A22, 90 mg, 93 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88 (br s, 3H), 5.30 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 2.67 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.71 - 0.67 (m, 1H), 0.50 - 0.47 (m, 1H), 0.19 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H) ppm.

Intermedio 7: Síntesis de 2-amino-2-(ciclopropil-2,2,3,3- d_4)etan-1,1- d_2 -1-ol (Int-A26)



Etapa 1:

Se añadió BTEAC (30.9 g, 136 mmol) con agitación a NaOH (436 g, 50 % en peso de solución acuosa, 5.45 mol) a 60 °C. Se añadió una mezcla de acetoacetato de etilo (35.3 g, 271 mmol) y 1,2-dibromoetano-1,1,2,2- d_4 (52.5 g, 326 mmol) a la vez y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua desionizada (350 ml) y se enfrió hasta una temperatura interna de 0 °C. Se añadió HCl acuoso concentrado (500 ml) por goteo mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 20 °C. La mezcla ácida (pH 2 - 3) se extrajo con Et₂O (3 x 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc al 10 al 50 % en hexanos) dio ácido 1-acetilciclopropano-1-carboxílico-2,2,3,3- d_4 (30.1 g, 67 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 2.20 (s, 3H) ppm; H intercambiable no observado.

Etapa 2:

Se añadió LiCl anhidro (14.5 g, 0.342 mol) al ácido 1-acetilciclopropano-1-carboxílico-2,2,3,3- d_4 (30.1 g, 228 mmol) y la mezcla de reacción sin diluir se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et₂O (100 ml), se filtró y la torta de filtro se enjuagó con Et₂O (2 x 50 ml). Los licores madre se recogieron y se concentraron bajo presión reducida por debajo de 15 °C para dar 5-cloropentan-2-ona-4,4,5,5- d_4 (10.62 g, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. La torta de filtro restante se disolvió en HCl (100 ml, solución acuosa 1 M) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar cantidades adicionales de 5-cloropentan-2-ona-4,4,5,5- d_4 (16.1 g, 12 %) como un semisólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 2.17 (s, 3H), 2.62 (s, 2H) ppm.

Etapa 3:

Se añadió NaOH (20.43 g, 25 % en peso de solución acuosa, 127.9 mmol) a 5-cloropentan-2-ona-4,4,5,5-*d*₄ (10.6 g, 85.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se saturó con NaCl. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y los volátiles se retiraron mediante destilación fraccionaria por debajo de 70 °C bajo presión atmosférica para dar 1-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)etan-1-ona (5.58 g, 67.0 %) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1.90 (s, 1H), 2.23 (s, 3H) ppm.

Etapas 4:

Se añadió KMnO₄ (25.1 g, 158.8 mmol) durante 10 min a una mezcla de 1-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)etan-1-ona (7.00 g, 79.4 mmol), piridina (18.84 g, 238.2 mmol) y KOH (5.35 g, 95.3 mmol) en agua desionizada (238 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 h. La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se enjuagó con agua desionizada tibia (50 °C) (3 x 50 ml). Los licores madre combinados se concentraron al vacío para dar un sólido de color amarillo pálido (20.9 g) que consiste en una mezcla de 2-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)-2-oxoacetato de potasio (aprox. 6.65 g, 54 % en peso) y KOH (14.26 g, ~ 3.2 equivalentes), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 12.28 (s, 1H) ppm; H intercambiable no observado.

Etapas 5:

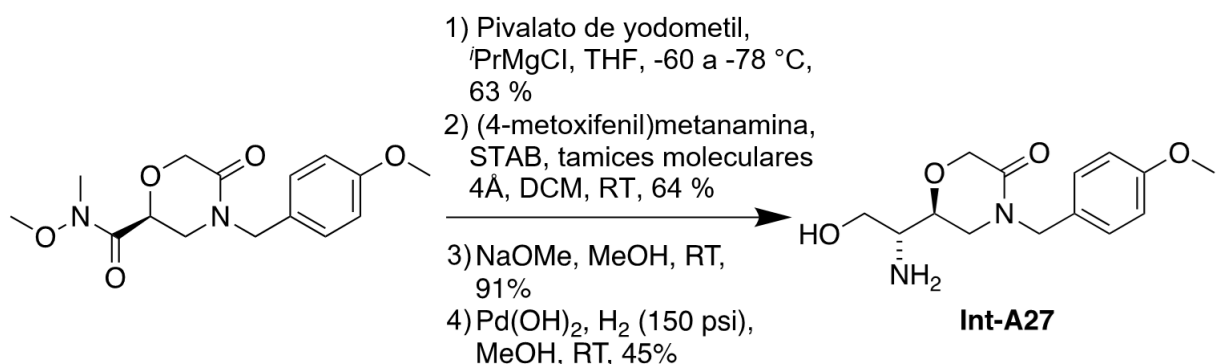
Se añadió formato de amonio (6.00 g, 96.0 mmol) a una solución agitada de ácido 2-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)-2-oxoacético (ca. 3.00 g, 19.2 mmol) en MeOH (48 ml) a temperatura ambiente y la solución se desgasificó (ciclos de nitrógeno al vacío x 5). Se añadió (Cp*₂RhCl₂)₂ (29.7 mg, 48 μmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo (ciclos de nitrógeno al vacío x 5). La reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de N₂ a 55 °C durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido amarillo crudo se trituro a partir de Et₂O (30 ml) para eliminar el catalizador y se disolvió en agua desionizada (30 ml). La purificación por resina de intercambio iónico (15 g DOWEX 50WX8, NH₄OH al 5 % en agua desionizada) dio ácido 2-amino-2-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)acético (1.82 g, 79 % en 2 etapas) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.07 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.

Etapas 6:

Se añadió LiAlD₄ (5.41 g, 129.0 mmol) durante 5 min a una mezcla de -78 °C de ácido 2-amino-2-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)acético (5.12 g, 43.0 mmol) en THF anhidro (210 ml) en una atmósfera N₂ y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, a temperatura ambiente durante 1 h y a reflujo durante 17 h. La reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente NaOH (20 ml, 5 % en peso de

solución acuosa) durante 10 min. El baño frío se retiró, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró y la torta de filtro se enjuagó con Et₂O (5 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-amino-2-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)etan-1,1-*d*₂-1-ol (Int-A26, 3.35 g, 73 %) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 1.90 - 2.50 (br s, 3H), 2.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 0.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H) ppm.

Intermedio 8: Síntesis de *rel*-(*S*^{*})-6-((*R*)-1-amino-2-hidroxietyl)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A27)



Etapla 1:

Se añadió lentamente iPrMgCl (11.2 ml, solución 2 M en THF, 22.4 mmol) a una solución de pivalato de yodometilo (4.519 g, 2.8 ml, 18.670 mmol) en THF (30 ml) a -60 °C y la mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 1 h. La solución resultante se añadió por goteo a una solución de (*S*)-*N*-metoxi-4-(4-metoxibencil)-*N*-metil-5-oxomorfolina-2-carboxamida (2.5 g, 7.482 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 20 a 100 % de EtOAc en heptano) dio pivalato de (*S*)-2-(4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-2-il)-2-oxoetilo (1.793 g, 63 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 4.97 - 4.87 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 363.168, encontrada 364.2 (M+1)⁺.

Etapla 2:

Una mezcla de pivalato de (*S*)-2-(4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-2-il)-2-oxoetilo (1.65 g, 4.313 mmol), (4-metoxifenil)metanamina (1.187 g, 1.13 ml, 8.649 mmol) y tamices moleculares 4 Å en DCM (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió STAB (1.83 g, 8.634 mmol)

y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h más. La mezcla se particionó con una solución acuosa saturada de NHCO_3 . La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía rápida (SiO_2 , 10 a 100 % EtOAc en heptano) dio:

- 5 Primer isómero de elución: pivalato de *rel*-(*S**)-2-((*S**)-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-2-il)-2-((4-metoxibencil)amino)etilo (1.135 g, 52 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.16 (dd, $J = 26.1, 8.2$ Hz, 4H), 6.89 - 6.80 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.09 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.32 (dd, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 9H) ppm.
- 10 ESI-MS m/z calc. 484.257, encontrada 485.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Segundo isómero de elución: pivalato de *rel*-(*R*)-2-((*S**)-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-2-il)-2-((4-metoxibencil)amino)etilo (314 mg, 12 %) como un aceite amarillo pálido, que se solidificó al reposar. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.19 - 7.15 (m, 4H), 6.87 - 6.82 (m, 4H), 4.53 (dd, $J = 54.5, 14.7$ Hz, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 4H), 3.85 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 15 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.79 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 9H) ppm. ESI-MS m/z calc. 484.257, encontrada 485.3 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapas 3:

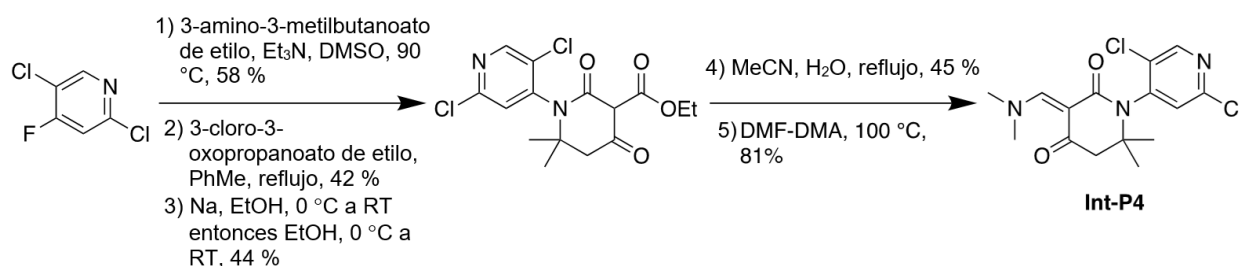
- Se añadió NaOMe (0.25 ml, solución al 25 % p/v en MeOH, 1.157 mmol) a una solución de pivalato de *rel*-(*R*)-2-((*S**)-4-(4-metoxibencil)-5-oxomorfolin-2-il)-2-((4-metoxibencil)amino)etilo (segundo isómero de elución, 315 mg, 0.534 mmol) en MeOH (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en hielo/agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar *rel*-(*S**)-6-((*R*)-2-hidroxi-1-((4-metoxibencil)amino)etil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (286 mg, 91 %) como un aceite amarillo pálido, que se solidificó en reposo. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.25 - 7.16 (m, 4H), 6.94 - 6.87 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 4.53 (q, $J = 14.7$ Hz, 2H), 4.33 - 4.12 (m, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 8H), 3.69 - 3.49 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 400.200, encontrada 399.2 ($\text{M}-1$) $^-$.
- 25

30 Etapa 4:

Se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (80 mg, 20 % p/p, 0.114 mmol) a una solución de *rel*-(*S**)-6-((*R*)-2-hidroxi-1-((4-metoxibencil)amino)etil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (286 mg, 0.487 mmol) en MeOH

(20 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo una presión de 150 psi de hidrógeno durante 16 h. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y los filtrados se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (12 g columna C₁₈, MeCN al 0 al 50 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) seguido de purificación por cromatografía rápida (SiO₂, MeOH al 0 al 10 % en DCM) dio *rel*-(S*)-6-((R)-1-amino-2-hidroxietyl)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A27, 63 mg, 45 %) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.22 - 7.20 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 2H), 4.53 (dd, *J* = 35.9, 14.4 Hz, 2H), 4.23 (dd, *J* = 41.7, 16.5 Hz, 2H), 3.76-3.70 (m, 4H), 3.51 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.20 (dd, *J* = 12.1, 3.0 Hz, 1H), 2.75 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 280.142, encontrada 281.1 (M+1)⁺.

Intermedio 9: Síntesis de (E)-1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-3-((dimetilamino)metileno)-6,6-dimetilpiperidin-2,4-diona (Int-P4)



Etapas 1:

Se añadió Et₃N (3.340 g, 4.6 ml, 33.003 mmol) a una solución de 2,5-dicloro-4-fluoropiridina (2.5 g, 15.062 mmol) y clorhidrato de 3-amino-3-metilbutanoato de etilo (3.28 g, 18.056 mmol) en DMSO (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 20 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc al 0 al 50 % en heptano) dio 3-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-3-metilbutanoato de etilo (2.57 g, 58 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.53 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 290.059, encontrada 291.0 (M+1)⁺.

Etapas 2:

Se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (2.623 g, 2.23 ml, 17.418 mmol) por goteo a una solución de 3-((2,5-dicloropiridin-4-il)amino)-3-metilbutanoato de etilo (2.56 g, 8.698 mmol) en

tolueno (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc al 0 al 50 % en heptano) dio 3-(*N*-(2,5-dicloropiridin-4-il)-3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-metilbutanoato de etilo (1.58 g, 42 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 3.86 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 6H), 1.19 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 404.091, encontrada 405.2 (M+1)⁺.

10 Etapa 3:

Se añadió sodio (81 mg, 3.523 mmol) por porciones a EtOH (4 ml) a 0 °C bajo argón y la mezcla resultante se agitó hasta que el sodio se disolvió completamente. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, luego se añadió por goteo a una solución agitada de 3-(*N*-(2,5-dicloropiridin-4-il)-3-etoxi-3-oxopropanamido)-3-metilbutanoato de etilo (1.28 g, 2.948 mmol) en EtOH (25 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se separó y se desechó. La capa acuosa se acidificó a pH ~2 mediante la adición de una solución acuosa de HCl 2 M. El sólido se filtró para dar 1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-6,6-dimetil-2,4-dioxopiperidina-3-carboxilato de etilo (447 mg, 40 %) como un sólido blanco. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-6,6-dimetil-2,4-dioxopiperidina-3-carboxilato de etilo adicional (48 mg, 4 %) como un sólido beige. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 14.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.28 (s, 1H, solapado con solvente), 4.30 - 4.42 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.25 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 358.049, encontrada 359.1 (M+1)⁺.

25 Etapa 4:

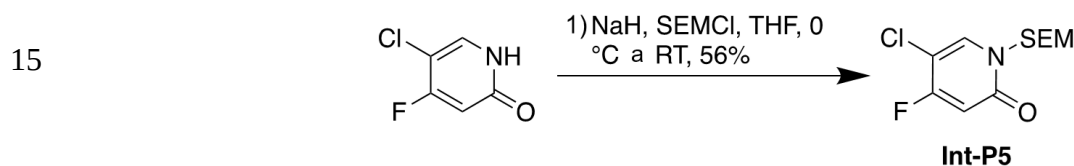
Una solución de 1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-6,6-dimetil-2,4-dioxopiperidina-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0.212 mmol) en acetonitrilo (3.6 ml) y agua (36 µl) se agitó en reflujo durante 2 h y luego se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc al 0 al 75 % en heptano) dio 1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-6,6-dimetilpiperidina-2,4-diona (29 mg, 45 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H, solapado con

solvente), 3.42 - 3.62 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.23 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 286.028, encontrada 287.0 ($M+1$)⁺.

Etapas 5:

Una mezcla de 1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-6,6-dimetilpiperidina-2,4-diona (37 mg, 0.128 mmol) en DMF-DMA (179.4 mg, 0.2 ml, 1.506 mmol) se calentó a 100 °C durante 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. El solvente se decantó y el sólido resultante se trituro con Et₂O (2 x) luego se secó al vacío para dar (*E*)-1-(2,5-dicloropiridin-4-il)-3-((dimetilamino)metileno)-6,6-dimetilpiperidina-2,4-diona (Int-P4, 37 mg, 81 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.49 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 341.070, encontrada 342.1 ($M+1$)⁺.

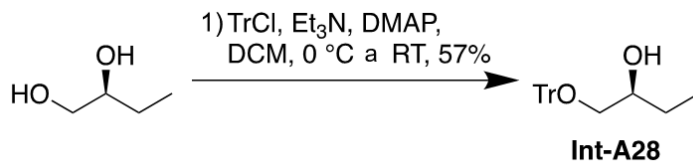
Intermedio 10: Síntesis de 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridin-2(1*H*)-ona (Int-P5)



Etapas 1:

Se añadió NaH (1.65 g, dispersión del 60 % en aceite mineral, 41.254 mmol) a una solución agitada de 5-cloro-4-fluoropiridin-2(1*H*)-ona (2 g, 13.556 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. Se añadió SEMCl (3.391 g, 3.6 ml, 20.341 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (12 g SiO₂, 40 a 50 % EtOAc en heptano) dio 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridin-2(1*H*)-ona (Int-P5, 2.3 g, 56 %) como aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.58 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), -0.03 (s, 9H) ppm. ESI-MS m/z calc. 277.070, encontrada 278.0 ($M+1$)⁺.

30 Intermedio 11: Síntesis de (*S*)-1-(tritoloxi)butan-2-ol (Int-A28)



Etapa 1:

Se añadieron sucesivamente Et₃N (726 mg, 1 ml, 7.175 mmol) y DMAP (43 mg, 0.352 mmol) a una solución de (S)-butano-1,2-diol (320 mg, 3.551 mmol) y TrCl (990 mg, 3.551 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con HCl (solución acuosa al 1 %) y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc al 0 al 25 % en heptano) dio (S)-1-(tritoloxi)butan-2-ol (Int-A28, 680 mg, 57 %) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.38 - 7.43 (m, 6H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.22 - 7.28 (m, 3H), 4.64 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.54 (dt, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 1.47 - 1.60 (m, 1H), 1.28 - 1.37 (m, 1H), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 332.178, encontrada 331.4 (M-1)⁻.

El siguiente Intermedio se realizó mediante el uso del método descrito en el Intermedio 11, excepto que, en la Etapa 1, se usó (S)-3-metilbutano-1,2-diol en lugar de (S)-butano-1,2-diol.

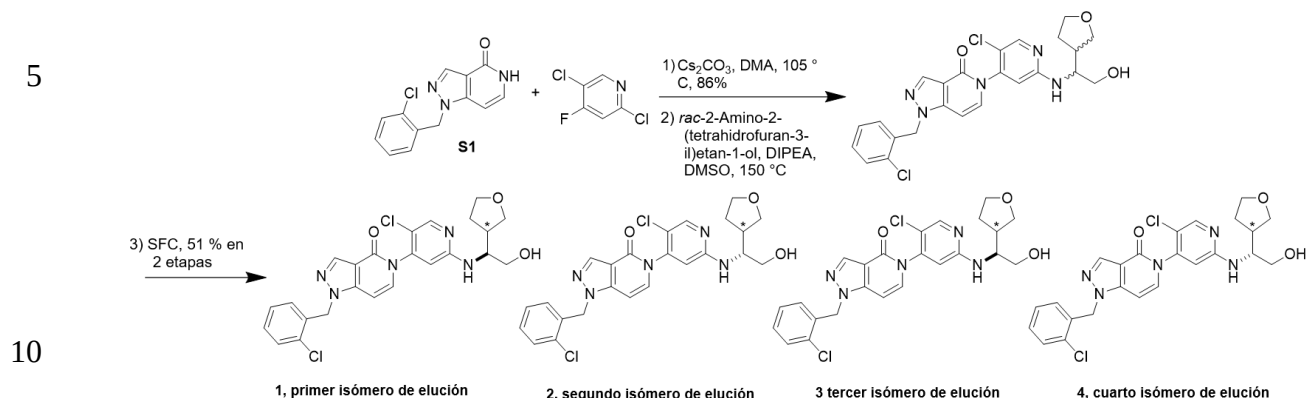
Tabla 13: Intermedio preparado mediante el uso del método descrito en el Intermedio 11

Número de intermedio	Estructura del compuesto/ Nombre del compuesto	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
Int-A29	 (S)-3-metil-1-(tritoloxi)butan-2-ol	Sin cromóforo en molécula	¹ H NMR (400 MHz, cloroformo- <i>d</i>) δ 7.39 - 7.34 (m, 6H), 7.27 - 7.15 (m, 9H), 3.42 - 3.36 (br m, 1H), 3.18 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 9.4, 7.6 Hz, 1H), 2.21 (br s, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 0.84 - 0.78 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 0.69 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) ppm.

VI. Síntesis de compuestos

Ejemplo 1: Síntesis de *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*S*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 1), *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*R*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 2), *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*S*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-

c]piridin-4-ona (Compuesto 3) y *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*R*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 4)



Etapas 1:

Se añadió Cs_2CO_3 (18.3 g, 56.17 mmol) a una solución de 2,5-dicloro-4-fluoropiridina (4.604 g, 27.74 mmol) y 1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S1, 7.30 g, 28.11 mmol) en DMA (80 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 105 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (300 ml). El sólido se filtró, se lavó con heptano (100 ml) y se secó a 40 °C al vacío para dar 1-(2-clorobencil)-5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (9.622 g, 86 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 5.75 - 5.63 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 404.000, encontrada 405.2 ($\text{M}+1$)⁺.

Etapas 2:

Se añadió DIPEA (159.4 mg, 214.8 μl , 1.233 mmol) a una solución agitada de 1-(2-clorobencil)-5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, 0.123 mmol) y *rac*-2-amino-2-(tetrahydrofuran-3-il)etan-1-ol (80.87 mg, 0.617 mmol) en DMSO (300 μl) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C_{18} X-bridge, MeCN al 30 al 45 % en agua con NH_4OH al 1 %) dio *rac*-5-(5-cloro-2-((2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona.

Etapas 3:

Los isómeros de *rac*-5-(5-cloro-2-((2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona se separaron por SFC quiral mediante el uso de una columna Chiralpak[®] IB-3, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: MeOH al 25 % (complementado con amoníaco 20 mM), CO₂ al 75 %; régimen de flujo de 100 ml/min) para dar:

Primer isómero de elución (rt = 7.62 minutos): *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*S*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 1, 2.6 mg, 19 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.77 - 4.74 (m, 1H), 4.01 - 3.98 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.36 (m, 3H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 499.118, encontrada 500.4 (M+1)⁺.

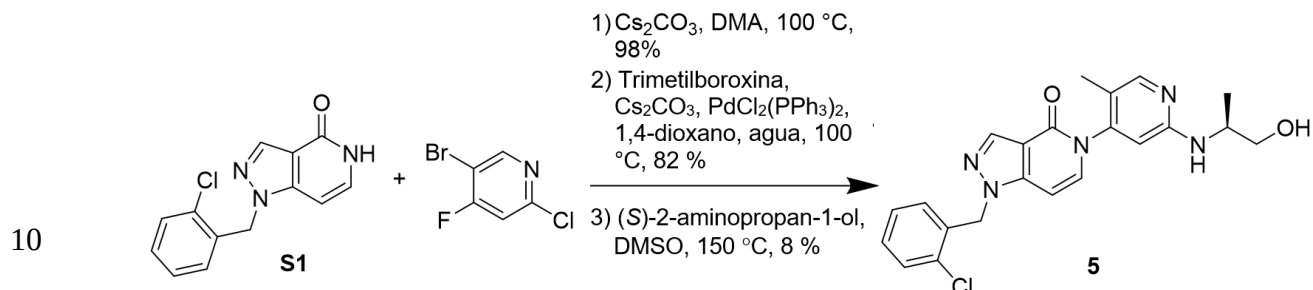
Segundo isómero de elución (ta = 10.16 minutos): *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*R*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 2, 1.6 mg, 11 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 499.118, encontrada 500.4 (M+1)⁺.

Tercer isómero de elución (ta = 12.52 minutos): *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*S*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 3, 1.5 mg, 11 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.76 (dtd, *J* = 18.6, 8.1, 3.8 Hz, 2H), 3.62 (td, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 3H), 2.09 - 1.82 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 499.118, encontrada 500.4 (M+1)⁺.

Cuarto isómero de elución (ta = 15.09 minutos): *rel*-5-(5-cloro-2-(((1*R*)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 4, 1.4 mg, 10 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (dtd, *J* = 17.9, 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.67 (d,

$J = 4.5$ Hz, 2H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 499.118, encontrada 500.4 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 2: Síntesis de (S)-1-(2-Clorobencil)-5-(2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)-5-metilpiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 5)



Etapa 1:

Se añadió Cs_2CO_3 (990 mg, 3.038 mmol) a una solución agitada de 1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (S1, 393 mg, 1.513 mmol) y 5-bromo-2-cloro-4-fluoropiridina (320 mg, 1.521 mmol) en DMA (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 30 min. La mezcla se particionó entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (665 mg, 98 %), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.77 - 5.63 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 447.949, encontrada 451.0 ($M+1$)⁺.

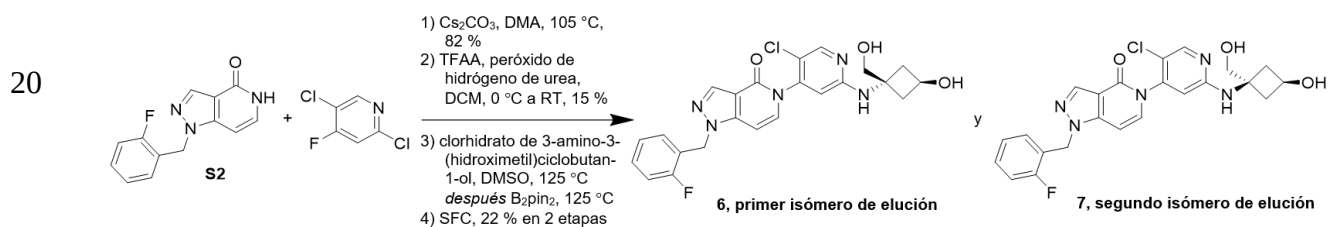
Etapa 2:

Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7.9 mg, 0.011 mmol) a una suspensión agitada de 5-(5-bromo-2-cloropiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (50 mg, 0.111 mmol), Cs_2CO_3 (73 mg, 0.224 mmol) y trimetil boroxina (80 μl , 50 % p/v solución en THF, 0.319 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (500 μl) y agua (50 μl). La mezcla se desgasificó por burbujeo de gas nitrógeno y la reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , EtOAc al 0 al 50 % en heptano) dio 5-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (35 mg, 82 %) como un sólido

blanco. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.96 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 5.74 - 5.63 (m, 2H), 2.06 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 384.055, encontrada 385.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Etapas 3:

- 5 Una solución de 5-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (35 mg, 0.091 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (71 mg, 0.945 mmol) en DMSO (0.5 ml) se calentó a 150 °C y se agitó durante 22 h. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN al 30 al 45 % en agua con NH_4OH al 1 %) dio (S)-1-(2-clorobencil)-5-(2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-metilpiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona
- 10 (Compuesto 5, 3.1 mg, 8 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.08 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.12 (dd, $J = 6.6, 5.0$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 423.146, encontrada 424.4 ($\text{M}+1$) $^+$.
- 15 Ejemplo 3: Síntesis de 5-(5-Cloro-2-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 6) y 5-(5-cloro-2-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 7)



Etapas 1:

- 25 Se añadió Cs_2CO_3 (17.6 g, 54.02 mmol) a una solución de 2,5-dicloro-4-fluoropiridina (4.444 g, 26.77 mmol) y 1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S2, 6.500 g, 26.72 mmol) en DMA (80 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 105 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) lo que provocó que un precipitado saliera de la solución. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con heptano (100 ml) y se secó a 40 °C al vacío para
- 30 dar 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (8.51 g, 82 %) como un sólido blanquecino. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.02

(dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.71 - 5.60 (m, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 388.029, encontrada 389.0 (M+1)⁺.

Etapa 2:

Se añadió TFAA (3.5 ml, 25.18 mmol) a una solución de peróxido de hidrógeno de urea (2.4 g, 25.51 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió una solución de 5-(2,5-icloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (1 g, 2.569 mmol) en DCM (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se neutralizó mediante la adición de una solución de NaHCO₃. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (12 g de SiO₂, 0 a 100 % de EtOAc en heptano, luego 0 a 20 % de MeOH en EtOAc) dio 1-óxido de 2,5-dicloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridina (159 mg, 15 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 7.06 - 6.78 (m, 1H), 5.67 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 404.024, encontrada 405.2 (M+1)⁺.

Etapa 3:

Una solución de clorhidrato de 3-amino-3-(hidroximetil)ciclobutan-1-ol (330 mg, como una mezcla 1:1 de diastereómeros, 2.148 mmol) en MeOH (1 ml) se depositó en un cartucho SCX lavado preliminarmente con MeOH (10 ml). La amina se liberó mediante la elución del cartucho con una solución de amoníaco metanólico 2 N y los filtrados resultantes se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMSO (2 ml), se añadió a 1-óxido de 2,5-dicloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridina (150 mg, 0.370 mmol) y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 125 °C durante 16 h. Se añadió B₂pin₂ (150 mg, 0.591 mmol) y la mezcla se agitó a 125 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN al 23 al 38 % en agua con hidróxido de amonio al 1 %) dio 5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona como una mezcla de 2 diastereómeros.

Etapa 4:

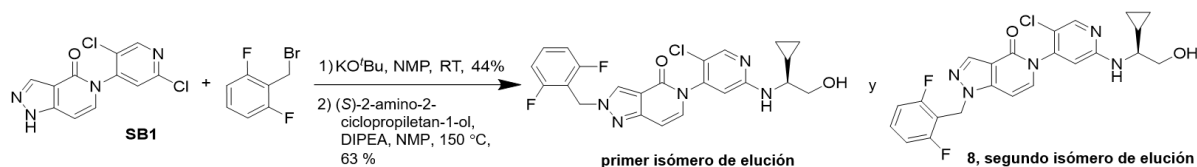
Los diastereómeros de 5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona se separaron por SFC quiral mediante el

uso de una columna IG Chiralpak®, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 50 a 60 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoniaco), 60 a 50 % de CO₂; régimen de flujo de 100 ml/min) para dar:

Primer isómero de elución (ta = 2.63 minutos): 5-(5-cloro-2-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-
5 c]piridin-4-ona (Compuesto 6, 14.2 mg, 8 % en 2 etapas) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.68 - 5.56 (m, 2H), 4.95 (br s, 1H), 4.81 (br s, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 3.62 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.7 Hz,
10 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 469.132 encontrada 468.1 (M-1).

Segundo isómero de elución (ta = 3.50 minutos): 5-(5-cloro-2-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-
15 c]piridin-4-ona (Compuesto 7, 25.2 mg, 14 % en 2 etapas) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 4H), 6.91 (dd, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.70 - 5.55 (m, 2H), 4.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.15 - 3.86 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 1.90 (dd, *J* = 12.3, 7.0 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 469.132 encontrada 468.2 (M-1).

Ejemplo 4: Síntesis de (S)-5-(5-Cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-
20 c]piridin-4-ona (Compuesto 8)



Etapas 1:

Bajo nitrógeno, se añadió KO^tBu (40 mg, 0.357 mmol) en una porción a una solución de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-
30 c]piridin-4-ona (SB1, 50 mg, 0.178 mmol) y 2-(bromometil)-1,3-difluorobenceno (70 mg, 0.338 mmol) en NMP (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN de 38 al 53 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio una mezcla ~ 1:1 de 5-(2,5-dicloropiridin-4-

il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (ESI-MS *m/z* calc. 406.020, se encontró 407.0 (*M*+1)⁺) y 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-(2,6-difluorobencil)-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (ESI-MS *m/z* calc. 406.020, encontrada 407.0 (*M*+1)⁺) (32 mg, 44 %) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

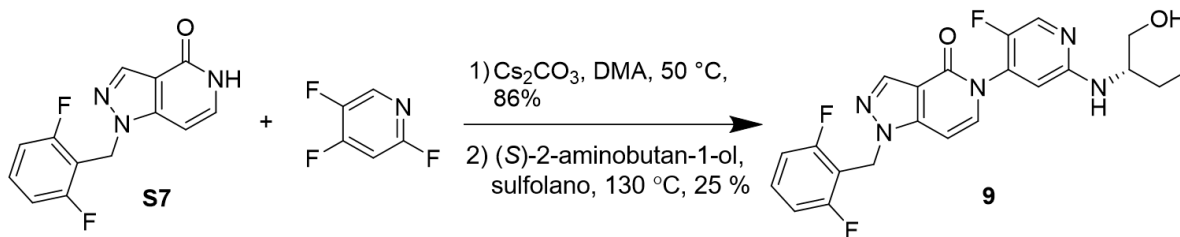
5 Etapa 2:

(*S*)-2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol (50 mg, 0.494 mmol) y DIPEA (70 μ l, 0.402 mmol) se añadieron sucesivamente a una mezcla ~ 1:1 de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona y 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-(2,6-difluorobencil)-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (36 mg, 0.088 mmol) en NMP (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, 30 % al 45 % MeCN en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio un sólido marrón pálido. Los regioisómeros se separaron por SFC mediante el uso de una columna DEAP, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 10 mm de Princeton Chromatography, Inc. (Fase móvil: MeOH al 25 % (complementado con 20 mM de amoniaco), CO₂ al 75 %; régimen de flujo de 10 ml/min) para dar:

Primer isómero de elución (rt = 2.50 minutos): (*S*)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-2-(2,6-difluorobencil)-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (6.2 mg, 30 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (tt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 3H), 6.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.32 (ddd, *J* = 7.5, 3.7, 0.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 4.46 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 3H), 0.76 (tq, *J* = 8.1, 4.8, 4.0 Hz, 1H), 0.26 - 0.03 (m, 3H), -0.00 (tt, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 471.127, encontrada 472.0 (*M*+1)⁺.

Segundo isómero de elución (rt = 3.35 minutos):(*S*)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 8, 7.02 mg, 33 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.71 (dt, *J* = 17.9, 5.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 1.16 - 0.95 (m, 1H), 0.55 - 0.29 (m, 3H), 0.25 (ddd, *J* = 8.7, 6.4, 4.6 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 471.127 encontrada 472.0 (*M*+1)⁺.

30 Ejemplo 5: Síntesis de (*S*)-1-(2,6-Difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 9)



Etapas 1:

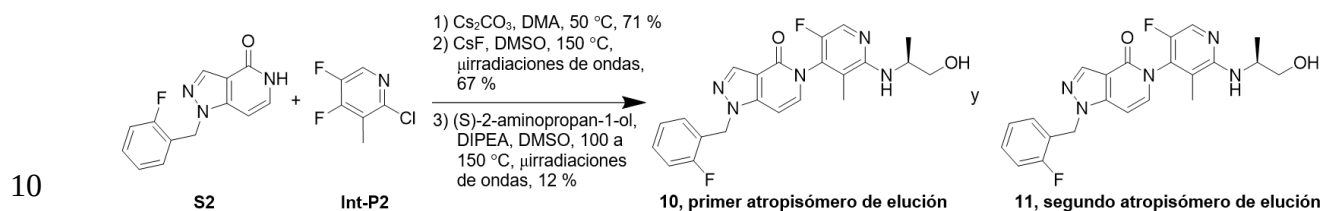
Se añadió Cs_2CO_3 (11.7 g, 35.91 mmol) a una solución agitada de 1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (S7, 5.01 g, 18.60 mmol) y 2,4,5-trifluoropiridina (2.39 g, 17.96 mmol) en DMA (50 ml) y la reacción se agitó a 50 °C durante 23 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) y se agitó durante 2 h. El sólido resultante se filtró y se lavó con agua y heptano. La purificación por trituración a partir de MeOH caliente dio 1-(2,6-difluorobencil)-5-(2,5-difluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (5.99 g, 86 %) como un sólido beige. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.50 (tt, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 374.079, encontrada 375.0 ($M+1$) $^+$.

Etapas 2:

Se selló un vial con tapón de rosca de 4 ml, que contenía una solución de 1-(2,6-difluorobencil)-5-(2,5-difluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (70 mg, 0.187 mmol) y (S)-2-aminobutan-1-ol (51 mg, 0.572 mmol) en sulfolano (0.7 ml) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2.5 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (7 ml) y se lavó con una solución de salmuera semiasaturada (2 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C_{18} Sunfire, MeCN de 23 % a 38 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio (S)-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 9, 21.2 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 15.1, 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dt, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 1.68 (dq, J = 13.9, 6.6 Hz, 1H), 1.45 (dq,

$J = 14.3, 7.6 \text{ Hz, 1H}$), 0.91 (t, $J = 7.4 \text{ Hz, 3H}$) ppm. ESI-MS m/z calc. 443.157, encontrada 444.5 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 6: Síntesis de 5-(5-Fluoro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 10) y 5-(5-fluoro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 11)



Etapa 1:

Se añadió Cs_2CO_3 (4 g, 12.277 mmol) a una mezcla agitada de 2-cloro-4,5-difluoro-3-metilpiridina (Int-P2, 1.689 mg, 6.764 mmol) y 1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (S2, 1.75 g, 7.195 mmol) en DMA (25 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 1 h. La reacción se partió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO_2 , EtOAc al 0 al 100 % en heptano) seguido de cromatografía de fase inversa (12 g de columna C_{18} , MeCN de 20 al 80 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio 5-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (1.871 g, 71 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 0.9 \text{ Hz, 1H}$), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.89 (dd, $J = 7.6, 1.1 \text{ Hz, 1H}$), 6.59 (d, $J = 7.8 \text{ Hz, 1H}$), 5.52 (s, 2H), 2.22 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 386.075, encontrada 387.1 ($M+1$)⁺.

Etapa 2:

Una suspensión agitada de 5-(2-cloro-5-fluoro-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (150 mg, 0.385 mmol) y CsF (351 mg, 2.311 mmol) en DMSO (3.5 ml) se calentó hasta 150 °C bajo irradiaciones con microondas durante 4 h. La reacción se vertió sobre una solución de NaHCO_3 saturada y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (12 g de columna C_{18} , 50 a 100 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio 5-(2,5-difluoro-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-

dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (127 mg, 67 %) como un aceite marrón pálido. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.93 - 6.90 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 2.12 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 370.104, encontrada 371.1 (M+1)⁺.

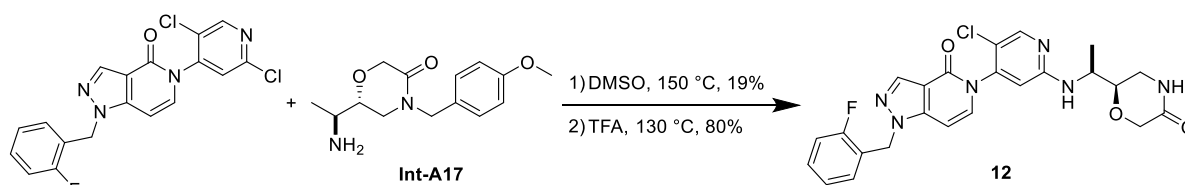
5 Etapa 3:

Se añadió DIPEA (200.34 mg, 0.27 ml, 1.550 mmol) a una solución agitada de 5-(2,5-difluoro-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (127 mg, 0.260 mmol) y (S)-2-aminopropan-1-ol (115.80 mg, 0.12 ml, 1.542 mmol) en DMSO (1.2 ml) y la mezcla de reacción se calentó sucesivamente durante 1 h cada uno a 100 °C, a 120 °C y 130 °C. La mezcla se calentó adicionalmente bajo irradiaciones de microondas a 150 °C durante 5 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (Columna C18 de 25 g, 20 a 60 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio:

15 Primer atropisómero eluido (rt = 1.7 minutos): después purificado mediante cromatografía de fase inversa (12 g columna C₁₈, 20 a 37 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %), dio 5-(5-fluoro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 10, 6 mg, 5 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.24 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 6.93 - 6.91 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.81 (dd, *J* = 10.5, 2.3 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.5, 6.9 Hz, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 425.166, encontrada 426.2 (M+1)⁺.

Segundo atropisómero de elución (ta = 1.8 minutos): purificado adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 20 a 100 % en heptano), dio 5-(5-fluoro-2-(((S)-1-hidroxipropan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 11, 8 mg, 7 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.24 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.20 (qd, *J* = 6.5, 3.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 425.166, encontrada 426.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 7: Síntesis de *rel*-(*R*^{*})-6-((S)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)etil)morfolin-3-ona (Compuesto 12)



5 Etapa 1:

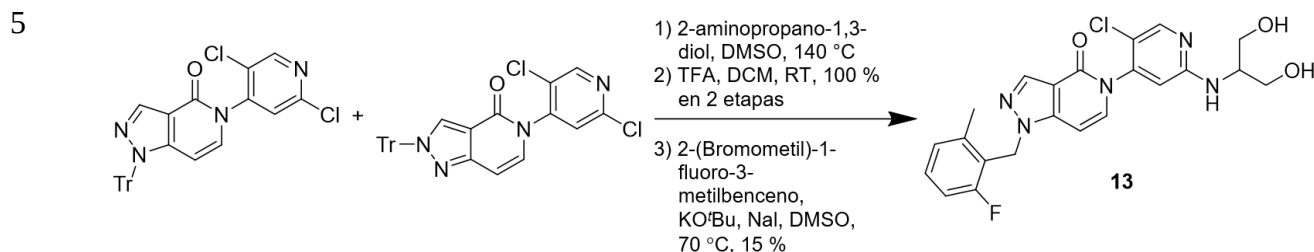
Se selló un vial con tapón de rosca de 4 ml, que contenía una solución agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (70 mg, preparado mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 3 de la Etapa 1, 0.180 mmol) y *rel*-(R*)-6-((S)-1-aminoetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (Int-A17, 95 mg, 0.359 mmol) en DMSO (0.7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 48 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con una solución de salmuera semiasaturada (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (24 g de SiO₂, 0 a 5 % MeOH en EtOAc) dio *rel*-(R*)-6-((S)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)etil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (22 mg, 19 %) como un sólido vidrioso amarillo. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 5H), 7.02 (dd, *J* = 14.5, 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.27 - 4.08 (m, 3H), 3.77 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 4H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 616.200, encontrada 617.2 (M+1)⁺.

Etapa 2:

Se selló un vial con tapón de rosca de 4 ml, que contiene una solución agitada de *rel*-(R*)-6-((S)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)etil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (21 mg, 0.033 mmol) en TFA (500 μl, 6.490 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 70 min y luego, a 130 °C durante 110 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN de 23 al 38 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio *rel*-(R*)-6-((S)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)etil)morfolin-3-ona (Compuesto 12, 13 mg, 80 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.17 (s, 2H), 7.97 (dd, *J* = 15.4, 3.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 7.40 (dddd, *J* = 8.3, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.93 (dt, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H),

4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.66 (dddd, $J = 13.1, 9.9, 6.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z calc. 496.143, encontrada 497.3 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 8: Síntesis de 5-(5-Cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 13)



10 Etapa 1:

Se añadió 2-Aminopropano-1,3-diol (746.8 mg, 8.197 mmol) a una mezcla agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-tritil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-2-tritil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (1.344 g, preparado mediante el uso del método descrito en la Etapa 1 a 3 del material inicial 2, 2.567 mmol) en DMSO (1 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 140 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y una solución de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar una mezcla de 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-tritil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-2-tritil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

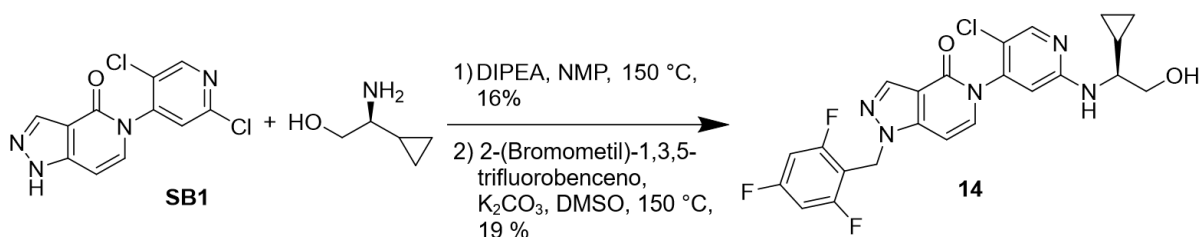
Etapa 2:

Se añadió TFA (2.8 ml, 36.34 mmol) a una mezcla agitada de 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-tritil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona y 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-2-tritil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se particionó entre EtOAc y una solución saturada de NHCO₃. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía rápida (columna 24 g, 0 a 100 % de EtOAc:EtOH 3:1 en heptano dio 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (1.15 g, 100 % en 2 etapas). ESI-MS m/z calc. 335.079, encontrada 336.1 ($M+1$)⁺.

Etapa 3:

Se añadió NaI (5.3 mg, 0.035 mmol) y KO^tBu (27.5 mg, 0.245 mmol) sucesivamente a una mezcla agitada de 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, 0.111 mmol) y 2-(bromometil)-1-fluoro-3-metilbenceno (27.4 mg, 0.135 mmol) en DMSO (0.5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 20 min. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ Sunfire, 30 a 45 % de MeCN en agua con TFA al 0.1 % después columna X-bridge C₁₈, 23 a 38 % de MeCN en agua con 0.1 % de hidróxido de amonio) dio 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 13, 7.8 mg, 15 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.92 (dt, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.67 (dt, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 457.132, encontrada 458.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 9: Síntesis de (S)-5-(5-Cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 14)



Etapa 1:

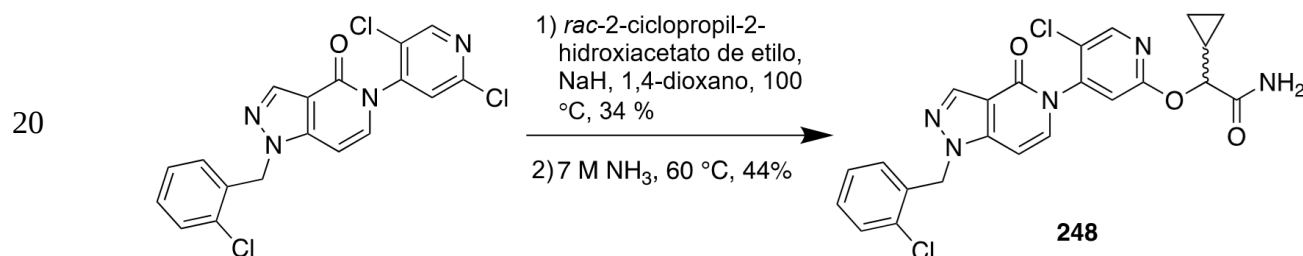
Se añadió DIPEA (200 µl, 1.148 mmol) a una solución agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (SB1, 127 mg, 0.452 mmol) y (2*S*)-2-amino-2-ciclopropil-etanol (200 mg, 1.977 mmol) en NMP (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN al 16 al 31 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %, luego columna C₁₈ X-bridge, 0 al 23 % de MeCN en agua con TFA al 0.05 %) dio después de pasar la fracción recolectada a través de cartuchos de bicarbonato de SPE, eluyendo con MeCN/agua 3:1 y después liofilización (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (25.54 mg, 16 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.33 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 19.7, 7.4 Hz, 1H), 6.66 - 6.60 (m, 1H), 6.42 - 6.35 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 3.28 (dtq, *J* = 12.3, 8.0, 4.4, 3.3 Hz, 3H),

0.76 (qt, $J = 8.1, 5.0$ Hz, 1H), 0.24 - 0.04 (m, 3H), 0.04 - -0.07 (m, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 345.099, encontrada 346.0 ($M+1$)⁺.

Etapas 2:

Se añadió K_2CO_3 (41.2 mg, 0.298 mmol) a una solución agitada de 2-(bromometil)-1,3,5-trifluorobenceno (26.3 mg, 0.117 mmol) y (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (40 mg, 0.116 mmol) en DMSO (400 μ l) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C_{18} Sunfire, 31 a 45 % de MeCN en agua con ácido trifluoroacético al 0.1 %) dio (S)-5-(5-Cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxi)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,4,6-trifluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 14, 11.2 mg, 19 %). ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.16 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (dd, $J = 17.9, 7.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 1.01 (qt, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 0.43 (dddd, $J = 14.7, 9.5, 5.5, 3.3$ Hz, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), 0.23 (td, $J = 5.9, 3.6$ Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 489.118, encontrada 490.2 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 10: Síntesis de *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)oxi)-2-ciclopropilacetamida (Compuesto 248)



Etapas 1:

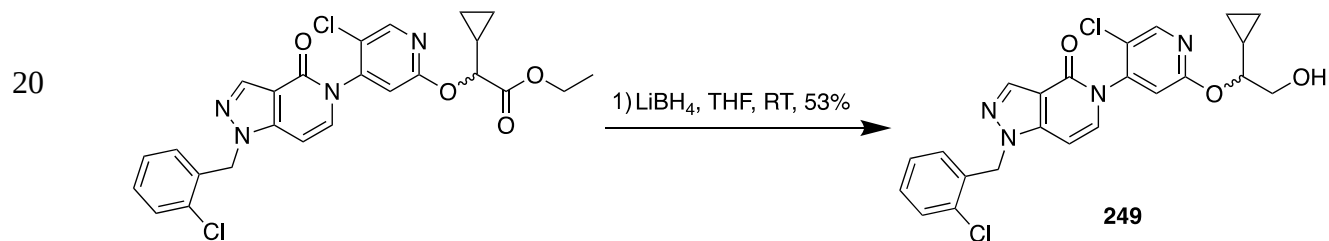
En un vial con tapón de rosca, NaH (14.79 mg, 60 % de dispersión en aceite mineral, 0.370 mmol) se añadió a una solución agitada de *rac*-2-ciclopropil-2-hidroxiacetato de etilo (53.33 mg, 0.370 mmol) en 1,4-dioxano (0.7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. 1-(2-Clorobencil)-5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (50 mg, preparado mediante el uso del método descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, 0.123 mmol) se añadió a la mezcla de reacción, el vial se selló y la mezcla se agitó a 100 °C durante 90 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución de NH_4Cl semisaturada (10 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una

solución de salmuera saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida dio *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)oxi)-2-ciclopropilacetato de etilo (28 mg, 34 %). ESI-MS *m/z* calc. 512.102, encontrada 513.2 (M+1)⁺.

5 Etapa 2:

En un vial con tapón de rosca, se disolvió *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)oxi)-2-ciclopropilacetato de etilo (12 mg, 0.023 mmol) en amoniaco metanólico (1 ml, solución 7 M en MeOH, 7.0 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa dio *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)oxi)-2-ciclopropilacetamida (Compuesto 248, 5 mg, 44 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.27 (qt, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 1H), 0.73 - 0.66 (m, 1H), 0.60 (ddd, *J* = 8.3, 3.5, 1.7 Hz, 2H), 0.49 - 0.38 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 483.086, encontrada 484.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 11: Síntesis de *rac*-5-(5-cloro-2-(1-ciclopropil-2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 249)



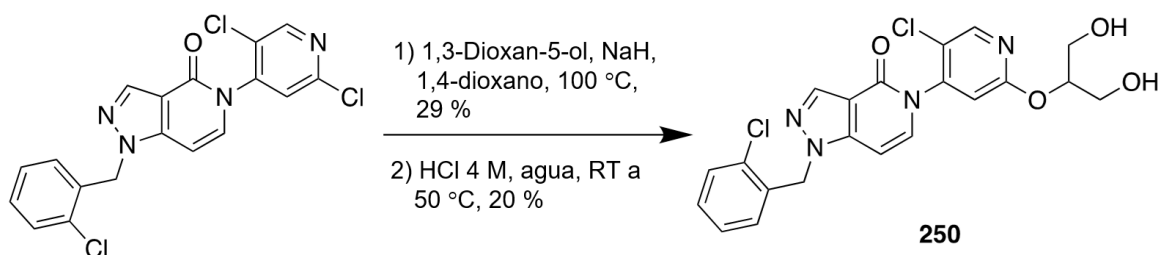
Etapa 1:

25 Se añadió LiBH₄ (63 µl, solución 2 M en THF, 0.126 mmol) a una solución de *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)oxi)-2-ciclopropilacetato de etilo (28 mg, preparado mediante el uso del método descrito en la etapa 1 del Ejemplo 10 que comienza con *rac*-2-ciclopropil-2-hidroxiacetato de etilo, 0.042 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante adición de una solución semisaturada de NH₄Cl (5 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (10 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución de salmuera saturada, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de

30

fase inversa dio *rac*-5-(5-Cloro-2-(1-ciclopropil-2-hidroxietoxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 249, 10.6 mg, 53 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 7.6, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.84 (dt, *J* = 21.4, 5.6 Hz, 1H), 4.69 (p, *J* = 5.2, 4.7 Hz, 1H), 3.68 (tp, *J* = 11.7, 6.5, 5.8 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 1H), 0.58 - 0.33 (m, 4H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 470.091, encontrada 471.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 12: Síntesis de 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 250)



Etapa 1:

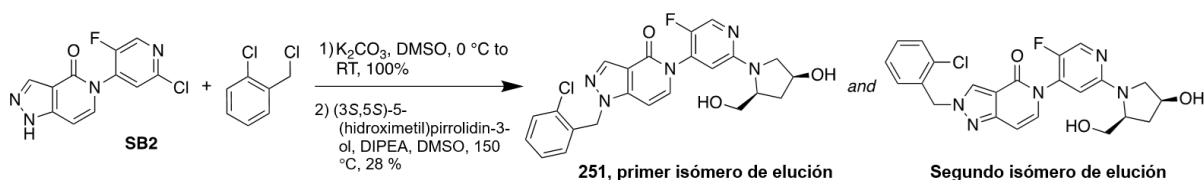
Se añadió NaH (15 mg, dispersión del 60 % en aceite mineral, 0.375 mmol) a una solución de 1,3-dioxan-5-ol (39 mg, 0.375 mmol) en 1,4-dioxano (0.7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 1-(2-clorobencil)-5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, preparado mediante el uso del método descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1, 0.123 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc (10 ml) y una solución de salmuera semisaturada (5 ml). Los extractos orgánicos se separaron, secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-(2-((1,3-dioxan-5-il)oxi)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, 29 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 472.071, encontrada 473.1 (M+1)⁺.

Etapa 2:

Una solución de 5-(2-((1,3-dioxan-5-il)oxi)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, 0.036 mmol) en HCl (1 ml, solución 4 M en 1,4-dioxano, 4.0 mmol) y agua (22 µl, 1.221 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego, a 50 °C durante otros 75 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa dio 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-

1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 250, 12 mg, 20 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.47 (ddd, *J* = 11.0, 9.1, 4.3 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 13.0, 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 460.071, encontrada 461.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 13: Síntesis de 1-(2-clorobencil)-5-(5-fluoro-2-((2*S*,4*S*)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 251)



Etapla 1:

15 Se añadieron sucesivamente K₂CO₃ (1.6 g, 10.998 mmol) y 1-cloro-2-(clorometil)benceno (393.30 mg, 0.3 ml, 2.320 mmol) a una solución agitada de 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (SB2, 900 mg, 2.142 mmol) en DMSO (9 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua helada (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua helada (2 x 100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (80 g de SiO₂, EtOAc al 30 % en hexanos) dio una mezcla de 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona y 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-2-(2-clorobencil)-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (844.2 mg, 100 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 388.029, encontrada 389.2 (M+1)⁺.

Etapla 2:

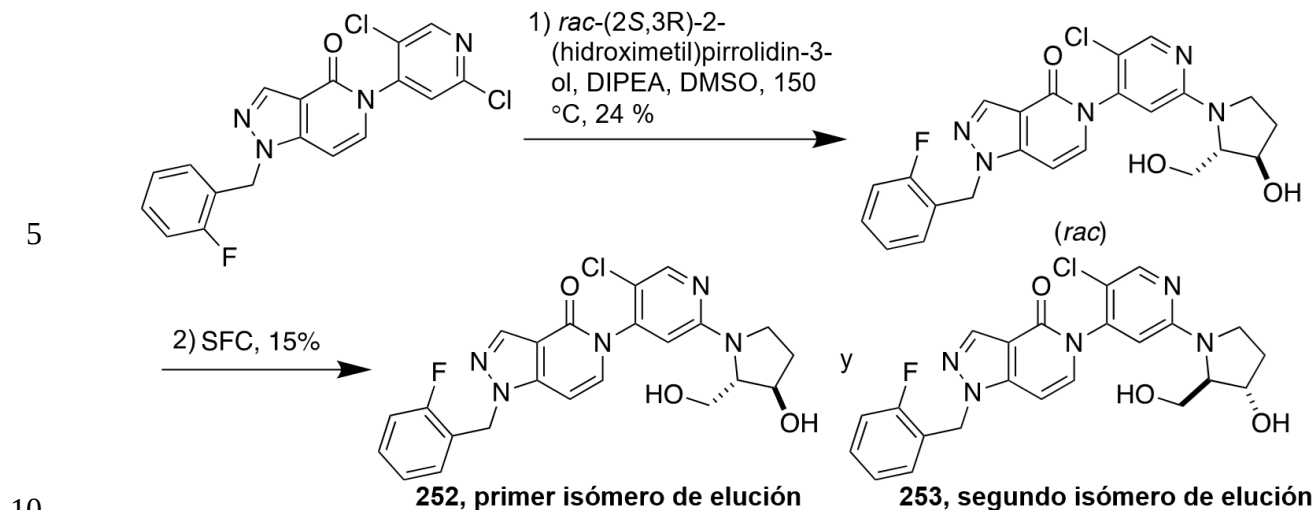
DIPEA (360 µl, 2.067 mmol) y clorhidrato de (3*S*,5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (136 mg, 0.885 mmol) se añadieron sucesivamente a una suspensión agitada de una mezcla de 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona y 5-(2-cloro-5-fluoropiridin-4-il)-2-(2-clorobencil)-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (98 mg, 0.252 mmol) en DMSO (300 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con DMSO (2 ml) y MeOH (2 ml), se filtró y se purificó

por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN del 30 % al 45 % en agua con TFA al 1 %). Los regioisómeros se separaron entonces por SFC quiral mediante el uso de una columna OJ-H Chiralcel[®], tamaño de partícula de 5 µm, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: MeOH al 15 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO₂ al 85 %; régimen de flujo 100 ml/min) para dar:

Primer isómero de elución (rt = 5.10 minutos): 1-(2-clorobencil)-5-(5-fluoro-2-((2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 251, 16 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1)⁺.

Segundo isómero de elución (rt = 6.93 minutos): 2-(2-clorobencil)-5-(5-fluoro-2-((2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (18 mg, 15 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.8, 9.0, 5.3 Hz, 1H), 1.96 (dq, *J* = 13.4, 1.7 Hz, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 14: Síntesis de *rel*-5-(5-cloro-2-((2S,3*R*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 252) y *rel*-5-(5-cloro-2-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 253)



Etapa 1:

Se añadió DIPEA (500 µl, 2.870 mmol) a una solución agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (103 mg, preparado mediante el uso del método descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3, 0.265 mmol) y clorhidrato de *rac*-(2*S*,3*R*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol (219 mg, 1.426 mmol) en DMSO (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 20 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN de 24 al 38 % en agua con NH₄OH al 1 %) dio *rac*-5-(5-cloro-2-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (30 mg, 24 %). ESI-MS *m/z* calc. 469.132, encontrada 470.0 (M+1)⁺.

15

20

Etapa 2:

Los enantiómeros de *rac*-5-(5-cloro-2-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona se separaron por SFC quiral mediante el uso de una columna OJ-H Chiralcel[®], tamaño de partículas de 5 mm, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 23 % 1:1 MeOH:MeCN (complementado con DMIPA al 0.2 %), 77 % de CO₂; régimen de flujo de 10 ml/min) y se purificaron adicionalmente por HPLC de fase inversa (columna C₁₈ X-bridge, 24 a 38 % de MeCN en agua con 1 % de NH₄OH) para dar:

25

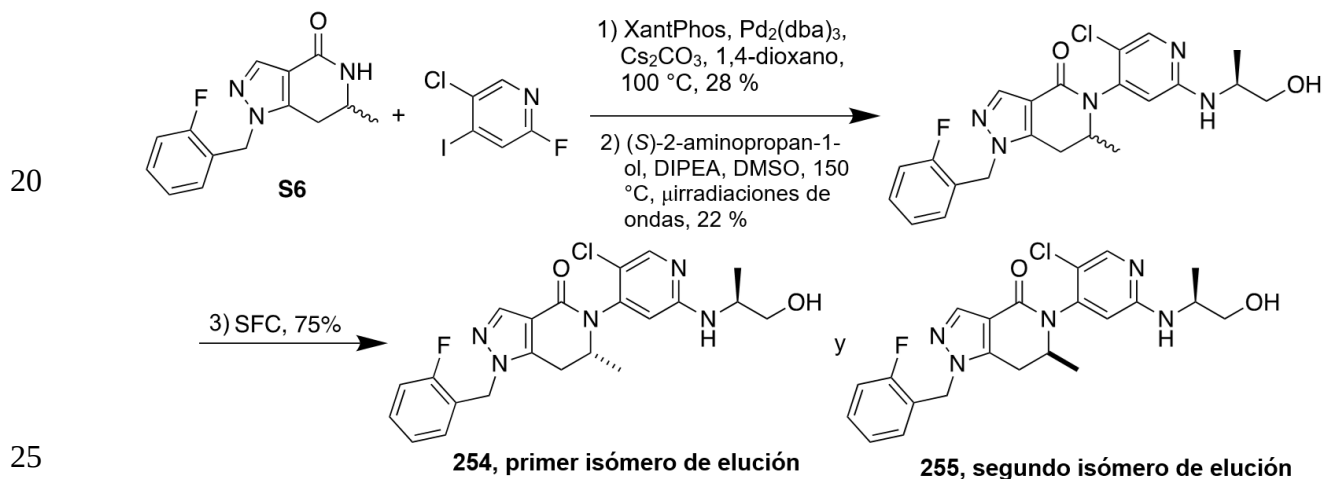
Primer isómero de elución (rt = 3.77 minutos): *rel*-5-(5-cloro-2-((2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 252, 10.6 mg, 8 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m,

30

3H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.64 (q, $J = 15.5$ Hz, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.81 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.92 - 3.71 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 469.132, encontrada 470.2 ($M+1$)⁺.

5 Segundo isómero de elución (rt = 4.61 minutos): *rel*-5-(5-cloro-2-((2*R*,3*S*)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 253, 9.0 mg, 7 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.64 (q, $J = 15.4$ Hz, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.81 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.84 (dd, $J = 12.8, 6.7$ Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z calc. 469.132, encontrada 470.2 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 15: Síntesis de *rel*-(*R*)-5-(5-cloro-2-(((*S*^{*})-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 254) y *rel*-(*S*)-5-(5-cloro-2-(((*S*^{*})-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 255)



Etapas 1:

Una mezcla agitada de *rac*-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S6, 50 mg, 0.191 mmol), 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (58 mg, 0.225 mmol), XantPhos (12 mg, 0.021 mmol) y Cs₂CO₃ (140 mg, 0.430 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se desgasificó con gas argón durante 10 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0.012 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante toda la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío.

El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (25 g de columna C₁₈, MeCN de 10 al 80 % en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio *rac*-5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (21.077 mg, 28 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.20 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 16.2, 7.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 16.2, 6.7 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 388.090, encontrada 389.0 (M+1)⁺.

Etapas 2:

(S)-2-Aminopropan-1-ol (50 mg, 0.448 mmol) y DIPEA (96.460 mg, 0.13 ml, 0.746 mmol) se añadieron sucesivamente a una solución agitada de *rac*-5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (51 mg, 0.122 mmol) en DMSO (1.5 ml) y la mezcla de reacción se calentó bajo irradiaciones de microondas a 150 °C durante 2 h. La reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con agua (x 2), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (25 g de columna C₁₈, MeCN de 0 al 50 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %, luego columna C₁₈ de 12 g, MeCN de 0 al 30 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio 5-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (11.9 mg, 22 %) como una mezcla de diastereómeros y como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.23 (br, s, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 16.3, 7.2 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 16.4, 7.0 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 443.152, encontrada 444.2 (M+1)⁺.

Etapas 3:

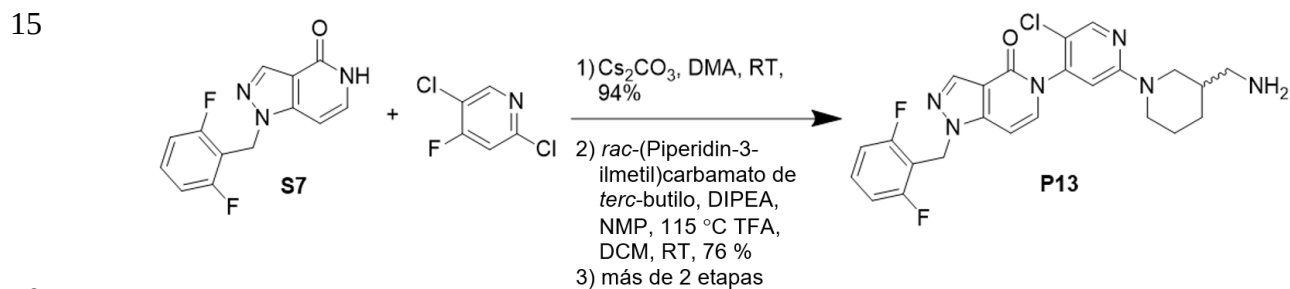
Los diastereómeros de 5-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (15 mg, 0.034 mmol) se separaron por SFC quiral mediante el uso de una columna IB Chiralpak®, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: MeOH al 22 % (complementado con 20 mM de amoniaco), CO₂ al 78 %; régimen de flujo de 100 ml/min) para dar:

Primer isómero de elución (ta = 3.78 minutos): *rel*-(*R*)-5-(5-cloro-2-(((S*)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 254, 3.3 mg, 44 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.44

- 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.72 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.48 (dt, $J = 10.2, 5.0$ Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 443.152, encontrada 444.2 ($M+1$)⁺.

- 5 Segundo isómero de elución (ta = 3.50 minutos): *rel*-(*S*)-5-(5-cloro-2-(((*S*^{*})-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-6-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 255, 2.3 mg, 31 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.47 (dt, $J = 10.4, 5.2$ Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS m/z calc. 443.152, encontrada 444.2 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 16: Síntesis de *rac*-5-(2-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto P13)



Etapa 1:

Se añadió Cs₂CO₃ (28.2 g, 86.551 mmol) a una mezcla agitada de 1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S7, 11.3 g, 40.753 mmol) y 2,5-dicloro-4-fluoropiridina (7.25 g, 43.680 mmol) en DMA (170 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. La reacción se vertió sobre agua (300 ml) para dar una suspensión. El sólido se filtró, se recristalizó a partir de MeOH caliente (1 l) y se secó al vacío a 40 °C para dar 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (16.2 g, 94 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 (s, 2H) ppm. ESI-MS m/z calc. 406.020, encontrada 407.1 ($M+1$)⁺.

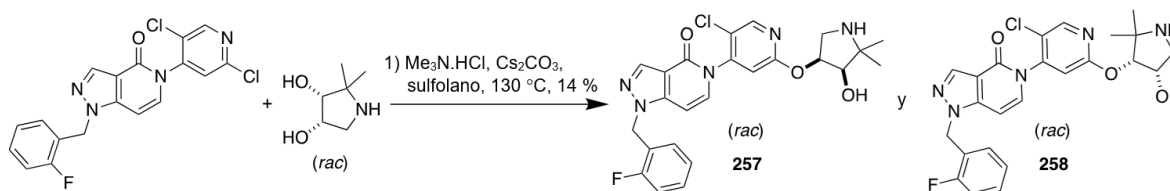
Etapa 2:

Se añadió DIPEA (30 µl, 0.172 mmol) a una solución agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (12 mg, 0.029 mmol) y *rac*-(piperidin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (21.43 mg, 0.1 mmol) en NMP (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 115 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio *rac*-((1-(5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapas 3:

Se añadió TFA (1 ml) a una solución agitada de *rac*-((1-(5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)piperidin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo en DCM (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en una mezcla de MeCN y agua y se pasó a través de un cartucho de bicarbonato de SPE. El filtrado se recogió y se liofilizó durante toda la noche para dar *rac*-5-(2-(3-(aminometil)piperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto P13, 13.27 mg, 76 % en 2 etapas) como un sólido. ESI-MS *m/z* calc. 484.159, encontrada 485.0 (M+1)⁺.

Ejemplo 17: Síntesis de *rac*-5-(5-cloro-2-(((3*S*,4*R*)-4-hidroxi-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 257) y *rac*-5-(5-cloro-2-(((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 258)

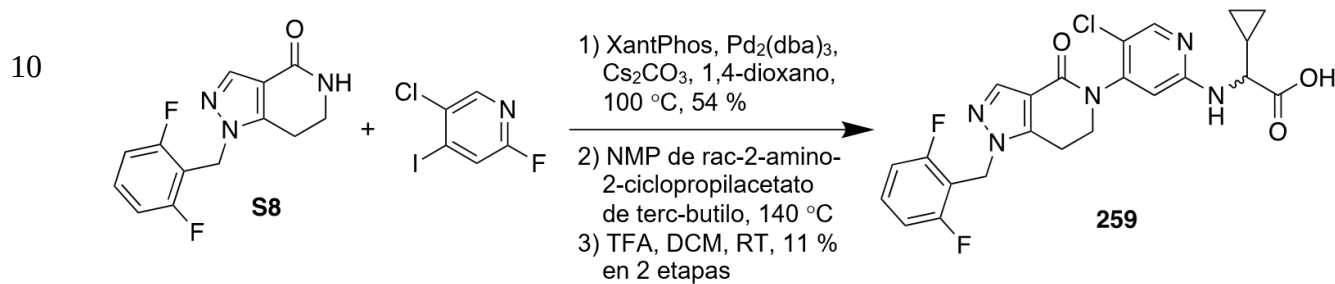


Etapas 1:

Me₃N.HCl (15 mg, 0.157 mmol) y Cs₂CO₃ (200 mg, 0.614 mmol) se añadieron sucesivamente a una mezcla agitada de clorhidrato de *rac*-(3*R*,4*S*)-2,2-dimetilpirrolidina-3,4-diol (50 mg, 0.298 mmol) y 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, 0.129 mmol) en sulfolano (400 µl) y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 24 h. La purificación por HPLC de fase

inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN de 0 al 100 % en agua con NH₄OH al 0.1 %) dio, después de la liofilización, *rac*-5-(5-cloro-2-(((3*S*,4*R*)-4-hidroxi-5,5-dimetilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 257, 8.7 mg, 10 %) (ESI-MS *m/z* calc. 483.147, encontrada 484.3 (M+1)⁺) y *rac*-5-(5-cloro-2-(((3*R*,4*S*)-4-hidroxi-2,2-dimetilpirrolidin-3-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 258, 3.2 mg, 4 %) (ESI-MS *m/z* calc. 483.147, encontrada 482.2 (M-1)⁻).

Ejemplo 18: Síntesis de ácido *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-ciclopropilacético (Compuesto P14)



Etapa 1:

1-(2,6-Difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S8, 5 g, 18.99 mmol) y 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (5.52 g, 21.44 mmol) se trataron mediante el método descrito en la etapa 1 del Ejemplo 15 para dar, después de la purificación por cromatografía rápida (80 g de SiO₂, 0 a 100 % 3:1 EtOAc/EtOH en heptano), 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (5.120 g, 54 %) como un marrón sólido. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 6.95 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.19 - 3.91 (m, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 392.065, encontrada 393.1 (M+1)⁺.

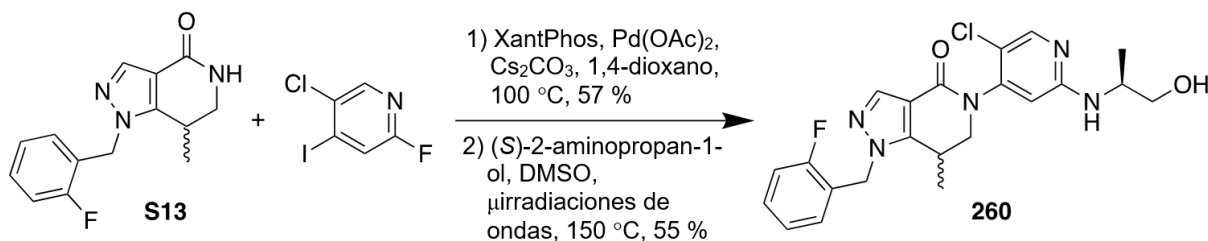
Etapas 2 y 3:

Una solución agitada de 5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (1.97 g, 3.912 mmol) y *rac*-2-amino-2-ciclopropilacetato de *terc*-butilo (2.58 g, 15.07 mmol) en NMP (11 ml) se calentó hasta 140 °C durante 22 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN de 47 al 95 % en agua con hidróxido de amonio al 1 %) dio *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-

4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-ciclopropilacetato de *terc*-butilo que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se añadió TFA (438 µl, 5.685 mmol) a una solución de *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-ciclopropilacetato de *terc*-butilo en DCM (900 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (columna C₁₈ X-bridge, 0 a 23 % de MeCN en agua con 1 % de hidróxido de amonio) dio ácido *rac*-2-((5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-ciclopropilacético (Compuesto P14, 202 mg, 11 % en 2 etapas). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (tt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.21 (s, 1H), 1.15 (qt, *J* = 8.1, 4.9 Hz, 1H), 0.61 - 0.20 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 487.122, encontrada 488.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 19: Síntesis de una mezcla de diastereómeros de 5-(5-cloro-2-(((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 260)



Etapas 1:

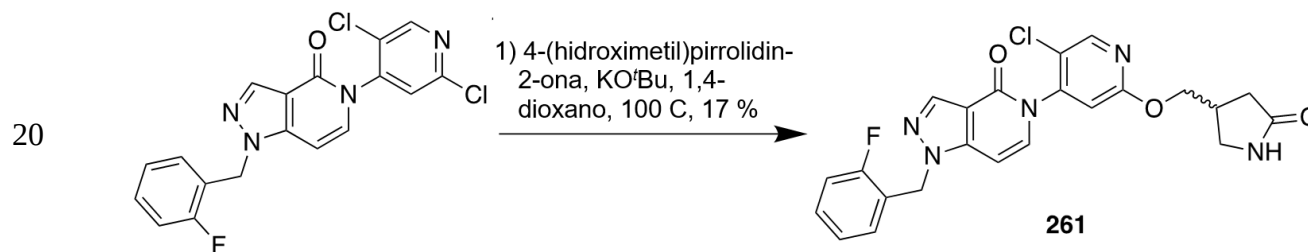
Una solución agitada de 5-cloro-2-fluoro-4-yodopiridina (287 mg, 1.115 mmol), *rac*-1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (S13, 238 mg, 0.900 mmol), XantPhos (160 mg, 0.277 mmol) y Cs₂CO₃ (440 mg, 1.350 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se desgasificó con gas argón durante 20 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (18 mg, 0.080 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (20 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (12 g de columna C₁₈, 20 a 80 % de MeCN en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio *rac*-5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (200 mg, 57 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.34 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 5.50 - 5.46 (m, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 388.090, encontrada 389.2 (M+1)⁺.

Etapas 2:

5 (S)-2-aminopropan-1-ol (394.4 mg, 0.4 ml, 5.251 mmol) y *rac*-5-(5-cloro-2-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (200 mg, 0.514 mmol) se trataron mediante el método descrito en la etapa 2 del Ejemplo 1 excepto que no se requirió DIPEA. La purificación por cromatografía de fase inversa (12 g de columna C₁₈, 20 a 80 % de MeCN en agua con hidróxido de amonio al 0.1 %) dio 5-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 260, 130 mg, 55 %) como una mezcla de diastereómeros y como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.33 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 1.35 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 443.152, encontrada 444.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 20: Síntesis de *rac*-5-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxi-2-metil-2-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 261)



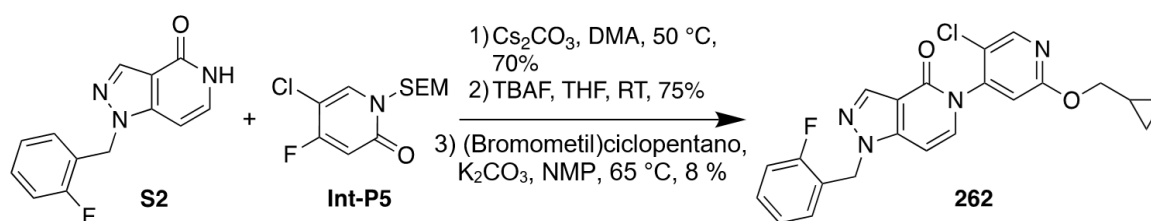
Etapas 1:

25 Se añadió KO^tBu (29 mg, 0.258 mmol) a una solución agitada de 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (29 mg, 0.252 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Una solución de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (50 mg, preparada mediante el uso del método descrito en el Ejemplo 3 Etapas 1, 0.127 mmol) en 1,4-dioxano (0.5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase

30

inversa (12 g de columna C₁₈, 2 a 100 % de MeCN en agua con NH₄OH al 0.1 %) dio *rac*-5-(5-cloro-2-((5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 261, 10 mg, 17 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 3.10 (dd, *J* = 9.8, 5.5 Hz, 1H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 16.6, 9.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 467.116, encontrada 468.2 (M+1)⁺.

Ejemplo 21: Síntesis de 5-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 262)



Etapla 1:

Se añadió Cs₂CO₃ (2.15 g, 6.599 mmol) a una solución agitada de 1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S2, 0.8 g, 3.289 mmol) y 5-cloro-4-fluoro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridin-2(1*H*)-ona (Int-P5, 1 g, 3.291 mmol) en DMA (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La reacción se diluyó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (12 g de SiO₂, 40 a 50 % de EtOAc en heptano) dio 5-(5-cloro-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (1.4 g, 70 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.20 (d, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.70-5.58 (m, 2H), 5.34 - 5.28 (m, 2H), 3.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 0.009 (s, 9H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 500.145, encontrada 501.1 (M+1)⁺.

Etapla 2:

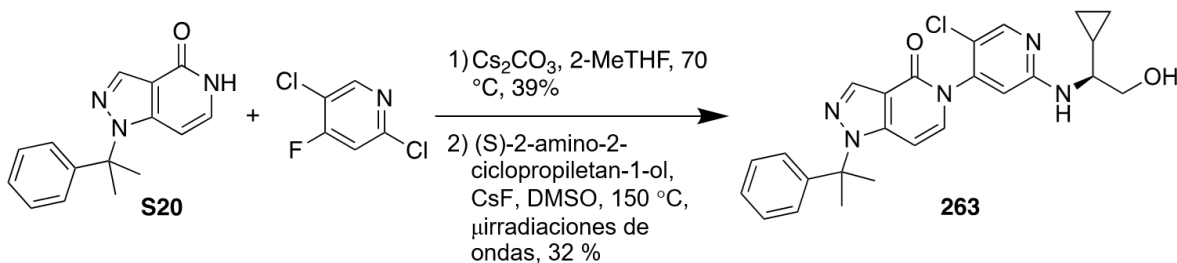
Se añadió TBAF (10 ml, solución 1 M en THF, 10 mmol) a una solución agitada de 5-(5-cloro-2-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (1.4 g, 2.295 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de

NH₄Cl saturada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (12 g de SiO₂, 15 a 20 % de MeOH en DCM) dio 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (645 mg, 75 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 - 11.40 (br, s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.67 - 6.59 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 370.063, encontrada 371.2 (M+1)⁺.

Etapas 3:

Se añadió K₂CO₃ (38 mg, 0.275 mmol) a una mezcla agitada de 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (63 mg, 0.170 mmol) y (bromometil)ciclopropano (25 µl, 0.258 mmol) en NMP (0.5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 24 h. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ X-bridge, MeCN de 0 al 100 % en agua con NH₄OH al 0.1 %) dio, después de la liofilización, 5-(5-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 262, 5.7 mg, 8 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.50 - 7.48 (d, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 5.64 (m, 2H), 4.16 - 4.13 (d, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 1H), 0.57 - 0.54 (m, 2H), 0.36 - 0.33 (m, 2H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 424.110, encontrada 425.4 (M+1)⁺.

Ejemplo 22: Síntesis de (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Compuesto 263)



Etapas 1:

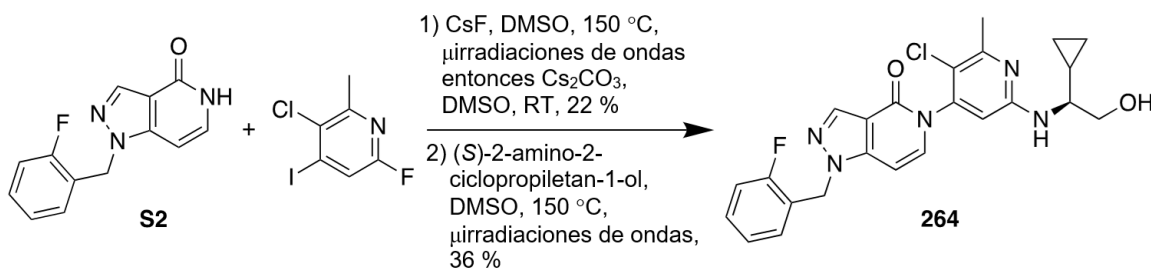
Se añadió 2,5-dicloro-4-fluoropiridina (38 mg, 0.229 mmol) a una mezcla agitada de 1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (S20, 73 mg, 0.225 mmol) y Cs₂CO₃ (154 mg, 0.473 mmol) en 2-MeTHF (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3.5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre

DCM y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (EtOAc de 10 a 50 % en heptano) dio 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (37 mg, 39 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 5H), 7.24 - 7.26 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 398.070, encontrada 399.1 (M+1)⁺.

Etapa 2:

Se añadió CsF (20 mg, 0.132 mmol) a una solución agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (37 mg, 0.088 mmol) y (S)-2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol (45 mg, 0.445 mmol) en DMSO (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C bajo irradiaciones con microondas durante 3 h. Se añadió CsF adicional (20 mg, 0.132 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C bajo irradiaciones de microondas durante 1 h más. La mezcla se particionó entre agua y EtOAc y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa (Columna C₁₈ CSH, 20 a 60 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %) dio (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fenilpropan-2-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 263, 13 mg, 32 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.30 - 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.78 (m, 1H), 3.60 - 3.68 (m, 1H), 3.34 - 3.44 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 0.97 - 1.08 (m, 1H), 0.41 - 0.58 (m, 2H), 0.26 - 0.38 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado. ESI-MS *m/z* calc. 463.178, encontrada 464.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 23: Síntesis de (S)-5-(3-cloro-6-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)-2-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (Compuesto 264)



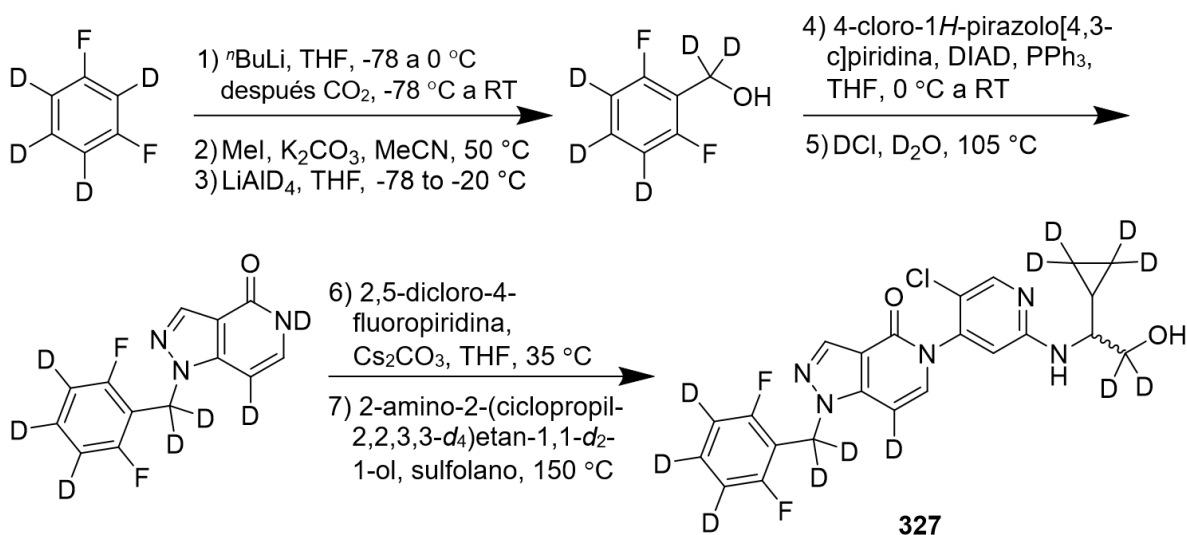
Etapa 1:

Una mezcla de 3-cloro-6-fluoro-4-yodo-2-metilpiridina (212.04 mg, 0.781 mmol) y CsF (356 mg, 2.344 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a 150 °C bajo irradiaciones de microondas durante 1 h. Se añadieron 1-(2-Fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (200 mg, 0.781 mmol), Cs₂CO₃ (763 mg, 2.342 mmol) y DMSO (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc de 10 al 80 % en heptano) dio 5-(3-cloro-6-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (67 mg, 22 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 7.17 - 7.30 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 386.075, encontrada 387.1 (M+1)⁺.

Etapas 2:

Una solución de 5-(3-cloro-6-fluoro-2-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (67 mg, 0.173 mmol) y (S)-2-amino-2-ciclopropiletan-1-ol (88 mg, 0.870 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 150 °C bajo irradiaciones de microondas durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (25 g de columna C₁₈, 10 a 50 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %, entonces, columna C₁₈ de 12 g, 10 a 50 % MeCN en agua con NH₄OH al 0.1 %) seguido de cromatografía rápida (SiO₂, 20 a 100 % de EtOAc en DCM) dio (S)-5-(3-cloro-6-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)-2-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (compuesto 264, 29 mg, 36 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (br dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 4.65 - 4.74 (m, 1H), 3.48 - 3.58 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (br s, 1H), 0.93 - 1.04 (m, 1H), 0.28 - 0.47 (m, 3H), 0.15 - 0.27 (m, 1H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 467.152, encontrada 468.3 (M+1)⁺.

Ejemplo 24: Síntesis de *rac*-5-(5-cloro-2-((1-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)-2-hidroxietil-2,2-*d*₂)amino)piridin-4-il)-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-7-*d* (Compuesto 327)



Etapa 1:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade $n\text{BuLi}$ (2.5 M en hexanos, 1.15 eq) gota a gota durante 12 min a una mezcla agitada de 1,3-difluorobenceno-2,4,5,6- d_4 (1.00 eq) en THF (39 vol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la solución se agita y se calienta durante 1.25 h a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la entrada de nitrógeno se cambia a la entrada de CO_2 . Una cámara de presión de acero inoxidable se carga con CO_2 (80 psi, 2.57 eq) y el CO_2 se pasa lentamente a través de la mezcla durante 7 min. La reacción se calienta gradualmente durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se inactivó mediante la adición lenta de una solución acuosa de HCl acuoso 1 M (39 vol) a pH 1 durante 35 min y se calentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se extrae con Et_2O (3 x 41 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (41 vol), se secan (Na_2SO_4), y se concentran al vacío. La purificación por trituración de hexanos (20 vol) a temperatura ambiente durante la noche da después de la filtración ácido 2,6-difluorobenzoico-3,4,5- d_3 como un sólido blanquecino.

Etapa 2:

En un matraz sellado, K_2CO_3 (1.30 eq) y MeI (4.00 eq) se añaden a una solución agitada de ácido 2,6-difluorobenzoico-3,4,5- d_3 (1.00 eq) en MeCN seco (36 vol). El matraz se sella y la mezcla de reacción se agita a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 48 h. La mezcla se repartió con agua desionizada (38 vol) y se extrajo con Et_2O (3 x 38 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl (38 vol), se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , 100 % Et_2O) da 2,6-difluorobenzoato de metilo-3,4,5- d_3 como un aceite.

Etapa 3:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade lentamente LiAD₄ (1.00 eq) a una solución agitada de 2,6-difluorobenzoato de metilo-3,4,5-*d*₃ (1.00 eq) en THF seco (100 vol) a -78 °C y la suspensión se agita a -78 °C durante 1 h y a -20 °C durante 18 h. La solución se enfría a -78 °C y se inactiva mediante la adición de DCl (solución 1 M en D₂O, 2.8 vol). La reacción se calienta hasta 0 °C y se agitó durante 20 min. La mezcla se diluye con D₂O (31 vol) y se extrajo con Et₂O (3 x 78 vol). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na₂SO₄), se filtran y se concentran al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 10 % en hexanos) da (2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metan-*d*₂-ol como un aceite.

Etapa 4:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añade gota a gota una solución de DIAD (1.20 eq) en THF (17 vol) a una solución agitada de (2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metan-*d*₂-ol (1.20 eq), 4-cloro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1.20 eq) y PPh₃ (1.20 eq) en THF (34 vol) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla de reacción se agita a 21 °C durante 18 h. La mezcla se concentra al vacío a 30 °C. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, 15:15:70 mezcla de EtOAc, DCM y hexanos) da 4-cloro-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina como un sólido blanco.

Etapa 5:

Se añade DCl concentrado (solución al 35 % en peso en D₂O, 17.5 eq) a una solución agitada de 4-cloro-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (1.00 eq) en D₂O (10 vol) a 21 °C y la mezcla de reacción se calienta a 105 °C durante 27 h. La suspensión turbia se filtra, se lava la torta de filtro con D₂O (2 x 5 vol). El sólido se seca al vacío para dar 1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-5,7-*d*₂ como un sólido blanquecino.

Etapa 6:

Se añade Cs₂CO₃ (2.00 eq) a una solución agitada de 1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-5,7-*d*₂ (1.00 eq) y 2,5-dicloro-4-fluoropiridina (1.20 eq) en THF (59 vol) y la suspensión se agita a 35 °C durante 24 h. La purificación por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 50 % en hexanos, después EtOAc al 20 % en DCM) seguido de trituración de "hexano da 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-7-*d* como un sólido blanco.

Etapa 7:

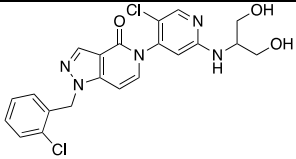
En un vial, una solución agitada de 5-(2,5-dicloropiridin-4-il)-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-7-*d* (1 eq) y 2-amino-2-(ciclopropil-2,2,3,3,3,3-*d*₄)etan-1,1-*d*₂-1-ol (Int-A26, 4 eq) en sulfolano (3 vol) se purga con gas nitrógeno. El vial se sella y se calienta a 150 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con HCl 2 M (5 vol) y se extrae con EtOAc (6 vol). Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl 2 M (3 vol). Las capas acuosas combinadas se alcalinizan con NaOH 2 N (9 vol). Se añade EtOH (3 vol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado se filtra, se lava con una mezcla 4:1 de agua y EtOH (3 x 2 vol) y se seca al vacío a 50 °C durante la noche. El filtrado se transfiere a un embudo de adición y se extrae con EtOAc (3 x 8 vol). Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua (8 vol) y salmuera (8 vol), se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran al vacío. Purificación por cromatografía de fase inversa (60 g C₁₈ columna Sfar Duo, 10 a 100 % de MeCN en agua) da una segunda cosecha de sólido. Los sólidos de ambos cultivos se combinan, se recrystalizan de EtOH (14 vol) y heptano (28 vol) y se secan al vacío a 50 °C durante el fin de semana para dar *rac*-5-(5-cloro-2-((1-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)-2-hidroxietil-2,2-*d*₂)amino)piridin-4-il)-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-7-*d* (Compuesto 327).

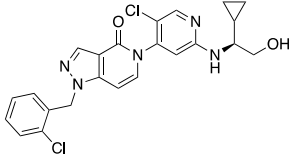
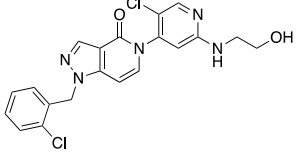
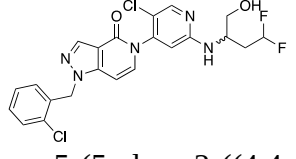
Los enantiómeros de *rac*-5-(5-cloro-2-((1-(ciclopropil-2,2,3,3-*d*₄)-2-hidroxietil-2,2-*d*₂)amino)piridin-4-il)-1-((2,6-difluorofenil-3,4,5-*d*₃)metil-*d*₂)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona-7-*d* (Compuesto 327) pueden separarse por SFC quiral, mediante el uso de métodos análogos a los descritos en la descripción.

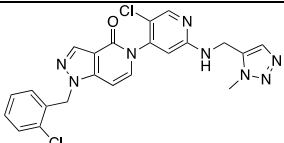
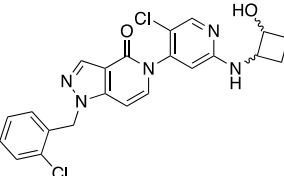
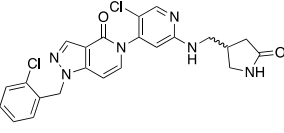
En la Etapa 1, CO₂ puede sustituirse por ¹³CO₂ o ¹⁴CO₂.

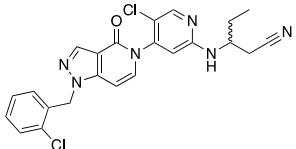
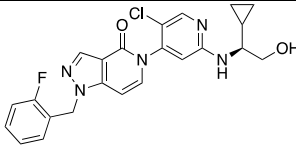
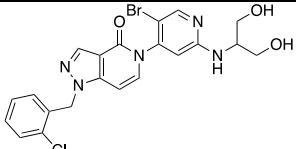
Los siguientes compuestos se fabricaron mediante el uso de métodos análogos a los descritos en la descripción.

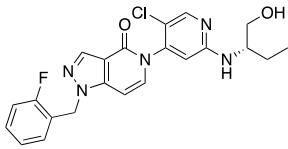
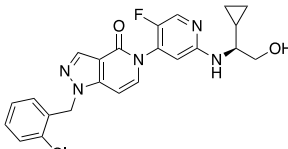
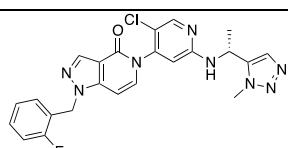
Tabla 14: Compuestos preparados mediante el uso de métodos análogos

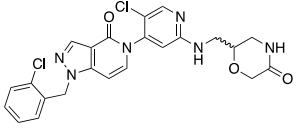
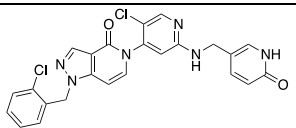
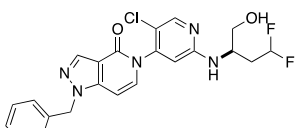
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
15	 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 459.086, encontrada 460.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.75

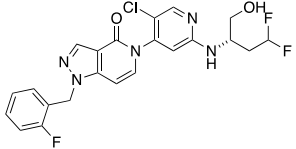
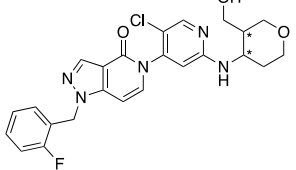
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 4.71 - 4.62 (m, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 4H) ppm.
10	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 469.107, encontrada 470.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.70 (dt, $J = 19.2, 5.4$ Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 1H), 0.52 - 0.07 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
15	 5-(5-cloro-2-((2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 429.076, encontrada 430.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 4.72 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 2H) ppm.
20	 <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((4,4-difluoro-1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 493.088, encontrada 494.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 7.6, 3.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.30 - 5.92 (m,
25					
30					

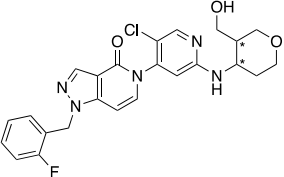
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.31 (m, 1H), 2.26 - 2.00 (m, 2H) ppm.
10	 5-(5-cloro-2-(((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.098, encontrada 481.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.61 (qd, <i>J</i> = 15.8, 5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H) ppm.
15	Anti  <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-hidroxibutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 455.092, encontrada 456.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 3H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 5.28 (dd, <i>J</i> = 12.7, 7.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.42 (p, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H) ppm.
20					
25					
30	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((5-oxopirrolidin-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 482.102, encontrada 483.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (s,

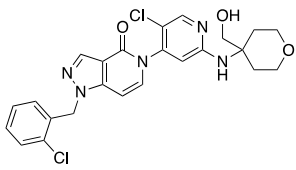
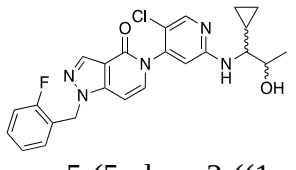
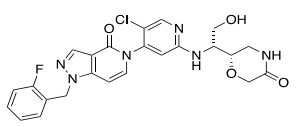
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 3H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.95 (ddd, $J = 16.7, 6.1, 1.7$ Hz, 1H ppm.
10	 <i>rac</i>-3-((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)pentanonitrilo	S1		ESI-MS m/z calc. 466.108, encontrada 467.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 - 8.19 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 2H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 3H) ppm.
15					
20	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 453.137, encontrada 454.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.94 - 6.85 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 4.69 (dt, $J = 18.4, 5.3$ Hz, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 1.00 (s, 1H), 0.52 - 0.11 (m, 4H) ppm.
25					
30	 5-(5-bromo-2-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 503.036, encontrada 506.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 4.67 (dt, $J = 13.1, 5.5$ Hz, 2H), 3.93 -

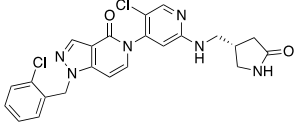
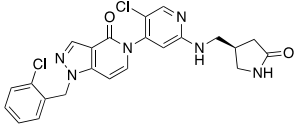
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					3.89 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 4H) ppm.
5 10 15	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 441.137, encontrada 442.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.66 (dt, <i>J</i> = 13.8, 5.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.50 - 1.37 (m, 1H), 0.90 (td, <i>J</i> = 7.4, 3.1 Hz, 3H) ppm.
20	 (S)-1-(2-clorobencil)-5-(2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 453.137, encontrada 454.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 7.12 (dtd, <i>J</i> = 19.7, 7.4, 1.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.43 - 6.29 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.39 - 3.17 (m, 3H), 0.29 - 0.10 (m, 5H) ppm.
25 30	 (R)-5-(5-cloro-2-((1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 478.143, encontrada 479.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 3H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.33 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 6.8, 5.0 Hz, 3H) ppm.

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 28	 <i>rac</i>-6-(((5-cloro-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)metil)morfolin-3-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 498.097 encontrada 499.3 (M+1) ⁺ .	
10 29	 5-(5-cloro-2-(((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 492.087, encontrada 493.3 (M+1) ⁺ .	
15 30	Pico 1  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((4,4-difluoro-1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2	Columna OD-H de Chiralcel®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 45 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 55 % de CO ₂ ;	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 477.118, encontrada 478.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.29 - 5.92 (m, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.93 (dt, <i>J</i> = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 1H) ppm.

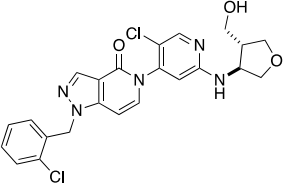
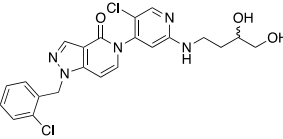
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			10 ml/min de régimen de flujo); rt = 3.84 min		
10			Columna OD-H de Chiralcel [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 45 % de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 55 % de CO ₂ ;		
15	Pico 2				
20	 31 <i>rel-(S)-5-(5-cloro-2-((4,4-difluoro-1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona</i>	S2	MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 55 % de CO ₂ ;	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 477.118, encontrada 478.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 - 8.15 (m, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 3.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.27 - 5.97 (m, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 2H), 4.93 (dt, <i>J</i> = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.94 (m, 1H) ppm.
25			10 ml/min de régimen de flujo); rt = 4.88 min		
30	Pico 1 Syn o anti		Columna IB de Chiralpak [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.7, 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.46 (m, 1H),
	 32 <i>rel-5-(5-cloro-2-((3-(hidroximetil)))</i>	S2			

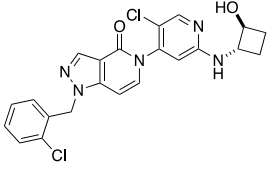
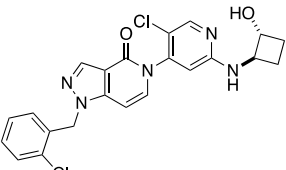
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		Corporation (fase móvil: 25 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 75 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 5.64 min		4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 2.03 - 1.99 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 2H) ppm.
33	Pico 2 Anti o syn  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-((3-(hidroximetil)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 25 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 75 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo);	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 2H) ppm.

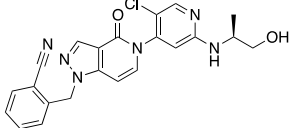
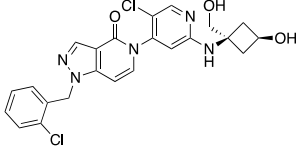
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			rt = 8.73 min		
5 10 15	 5-(5-cloro-2-((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 499.118, encontrada 500.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.19 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 2.10 (d, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 2H) ppm.
20 25	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxipropil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.152, encontrada 468.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (dd, <i>J</i> = 3.0, 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 0.8H), 6.75 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 0.2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 0.2H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 0.8H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 3.80 (ddt, <i>J</i> = 16.2, 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 1.22 - 1.00 (m, 4H), 0.54 - 0.40 (m, 1H), 0.37 - 0.30 (m, 1H), 0.29 - 0.18 (m, 2H) ppm.
30		S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 512.138, encontrada	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (dd, <i>J</i> = 7.3, 6.4 Hz, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 0.2H),

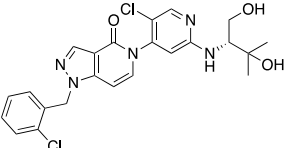
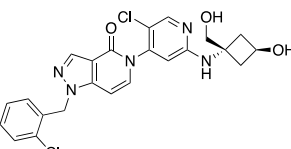
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	<i>rel</i> -(<i>S</i> [*])-6-((<i>R</i>)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-hidroxietil)morfolin-3-ona			da 513.4 (M+1) ⁺ .	8.00 - 7.92 (m, 0.8H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.40 (tdd, <i>J</i> = 7.5, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 0.2H), 7.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 0.8H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 0.7H), 6.68 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 0.3H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 3.47 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-(((5-oxopirrolidin-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 482.102, encontrada 483.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.71 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.22 (dd, <i>J</i> = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 2.86 (dp, <i>J</i> = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.49 (ddd, <i>J</i> = 17.1, 8.9, 2.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 17.1, 6.3 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30	 (<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-(((5-oxopirrolidin-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 482.102, encontrada 483.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, <i>J</i> = 7.5,

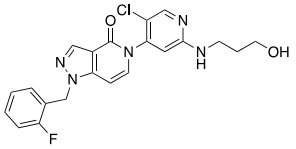
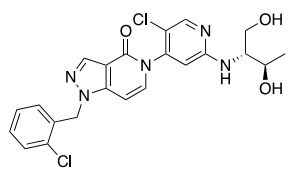
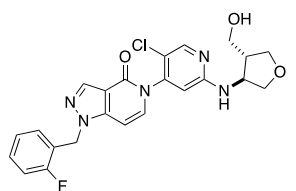
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				0.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 10.1, 7.9 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.22 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, J = 7.1 Hz, 1H), 2.49 (ddd, J = 17.0, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 17.1, 6.3 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
10					
15	Pico 1		Columna OJ de Chiralcel®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 33 % de MeOH 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 67 % de CO ₂ ; 10 ml/min de régimen de flujo); rt = 4.08 min		
20	39	S1		ESI-MS m/z calc. 485.102, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 2H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30	40	S1	Columna OJ de Chiralcel®, 5	ESI-MS m/z calc. 485.102, encontra-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz,

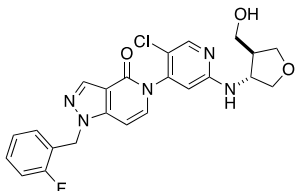
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona		mm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 33 % de MeOH 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 67 % de CO ₂ ; 10 ml/min de régimen de flujo); rt = 4.82 min	da 486.3 (M+1) ⁺ .	1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dt, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 2H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
10					
15					
20					
25	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((3,4-dihidroxibutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.102, encontrada 474.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
30					
42	Pico 1	S1	Columna (<i>R,R</i>)-	ESI-MS <i>m/z</i> calc.	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> =

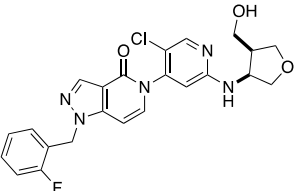
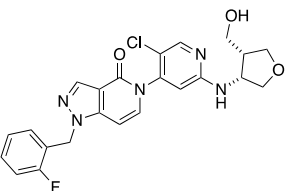
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona		Welk-O®1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase móvil: 40 % 1:1 MeOH/Pr OH (complementado con 20 mM de amoníaco), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 4.91 min	455.092, encontrada 456.2 (M+1) ⁺ .	0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.27 - 1.10 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20					
25	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1	Columna (<i>R,R</i>)-Welk-O®1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase móvil: 40 % 1:1 MeOH/Pr	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 455.092, encontrada 456.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 3H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.73 - 5.61 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 1H), 3.87 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 1H) ppm; H
30					

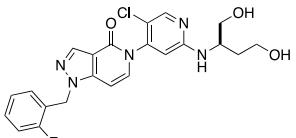
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			OH (complementado con 20 mM de amoníaco), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 5.87 min		intercambiable no observado.
10					
15					
20	44  (S)-2-((5-(5-cloro-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)metil)benzonitrilo	SB1		ESI-MS m/z calc. 434.126, encontrada 435.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.47 (s, 1H), 3.96 (hept, J = 6.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm.
25	45  5-(5-cloro-2-(((1s,3s)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 485.102, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 3.58 (d, J
30					

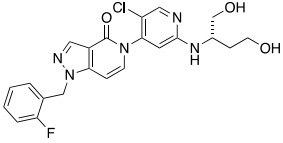
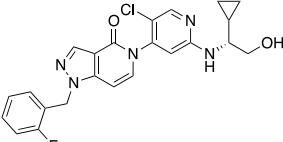
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5					= 10.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H) ppm.
10	 (R)-5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 487.118, encontrada 488.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 1H), 5.77 - 5.60 (m, 2H), 4.60 (d, J = 32.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.83 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 1H), 1.17 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 5.9 Hz, 3H) ppm.
15					
20	 5-(5-cloro-2-(((1r,3r)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS m/z calc. 485.102, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.72 - 5.66 (m, 1H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 4.94 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.63 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H) ppm.
25					
30					

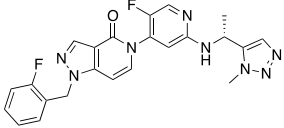
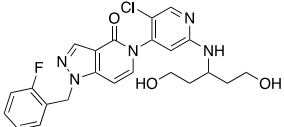
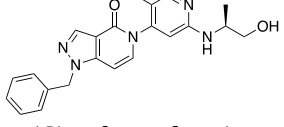
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 5-(5-cloro-2-((3-hidroxiopropil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 427.121, encontrada 426.1 (M-1) ⁻ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 7.00 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.91 (dt, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 4.46 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 2H) ppm.
15 20	 5-(5-cloro-2-(((2<i>R</i>,3<i>R</i>)-1,3-dihidroxiбутан-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.102, encontrada 474.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 10.9, 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dtd, <i>J</i> = 17.5, 7.5, 1.7 Hz, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.73 - 5.62 (m, 2H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 1.08 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H) ppm.
25 30	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-	S2	Columna OJ de Chiralcel®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 17	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.61 - 3.45 (m, 3H), 3.44 -

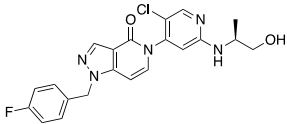
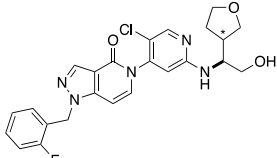
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		% de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 83 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 5.30 min		3.37 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna OJ de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 17 % de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 83 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 6.59 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 - 8.14 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 4.80 - 4.76 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H) ppm.
25					
30					

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
52	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna (R,R)-Whelk-O[®]1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase móvil: MeOH al 32 % (complementado con 20 mM de amonio), CO₂ al 68 %; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 5.63 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (dt, <i>J</i> = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.63 - 4.47 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H) ppm.
53	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna (R,R)-Whelk-O[®]1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase móvil: MeOH al	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.65 - 4.46 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 2H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 8.5, 7.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (t, <i>J</i> =

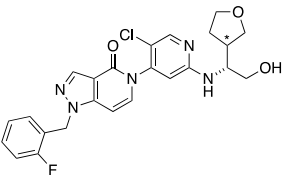
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		32 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO ₂ al 68 %; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 7.55 min		9.6 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	Pico 1  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxiбутан-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 40 % 1:1 <i>i</i> PrOH:MeCN (complementado con 20 mM de amoníaco), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 3.72 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.132, encontrada 458.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 1H), 3.53 - 3.33 (m, 2H), 1.81 (s, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30					

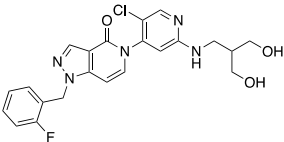
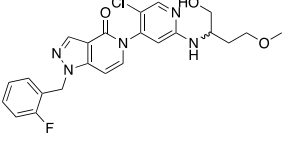
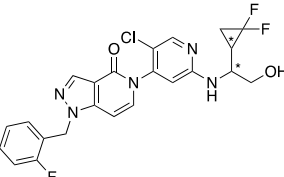
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
55	Pico 2  <i>rel</i>-(S)-5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxi- butan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)- 1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin- 4-ona	S2	Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 40 % 1:1 <i>i</i>PrOH:Me CN (complementado con 20 mM de amoníaco), 60 % de CO₂; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 3.72 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.132, encontrada 458.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.66 - 5.60 (m, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 1H), 3.56 - 3.34 (m, 3H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
56	 (<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxi- etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5- dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin- 4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 453.137, encontrada 454.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.16 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.17 (m, 4H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.69 (dt, <i>J</i> = 18.8, 5.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.50 - 0.19 (m, 4H) ppm.

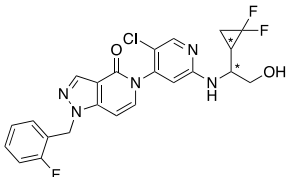
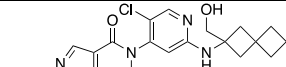
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
57	 (R)-5-(5-fluoro-2-((1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 462.173, encontrada 463.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.39 (dddd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 4H), 6.95 (dt, <i>J</i> = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.28 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) ppm.
58	 5-(5-cloro-2-((1,5-dihidroxipentan-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.147, encontrada 472.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2H), 4.40 (dt, <i>J</i> = 10.1, 5.1 Hz, 2H), 4.07 - 4.03 (m, 1H), 3.46 (q, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 4H) ppm.
59	 (S)-1-bencil-5-(5-cloro-2-((1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 409.131, encontrada 410.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 3H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.62 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 5.57 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 4.73 (dt, <i>J</i> = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 1.14 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) ppm;

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					H intercambiable no observado.
60	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-hidroxiopropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(4-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 427.121, encontrada 428.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.07 - 6.92 (m, 1H), 6.82 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 15.8 Hz, 1H), 4.73 (dt, <i>J</i> = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 1H), 3.48 (dt, <i>J</i> = 10.3, 5.2 Hz, 1H), 1.14 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H) ppm.
61	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2	Columna IB-3 de Chiralpak [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 25 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 75 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo);	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H) ppm.

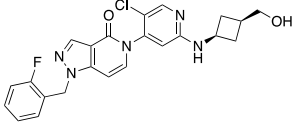
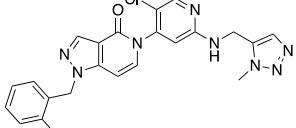
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			rt = 5.16 min		
5	Pico 2		Columna IB-3 de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 25 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 75 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 6.71 min		
10					
15	62	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 18.3, 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 6.96 - 6.89 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
20					
25	Pico 3		Columna IB-3 de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 25 % de		
30	63	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 18.2, 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H)

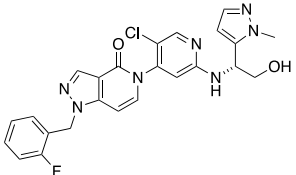
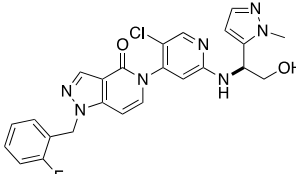
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 75 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 8.29 min		ppm; H intercambiable no observado.
64	Pico 4  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>R</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna IB-3 de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 25 % de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 75 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 9.59 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.96 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.89 (m, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.50 - 3.35 (m, 3H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.72 - 1.59 (m, 1H) ppm.

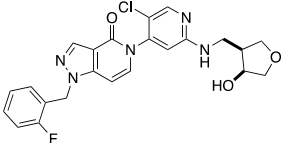
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 457.132, encontrada 458.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 6.98 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.91 (dt, <i>J</i> = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 4.45 (td, <i>J</i> = 5.3, 1.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 3.26 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H) ppm.
15 20	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((1-hidroxi-4-metoxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 471.147, encontrada 470.2 (M-1) ⁻ .	
25 30	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-((1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2	Columna OD-H de Chiralcel [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 65 % de MeOH (complementado con 20	ESI-MS m/z calc. 489.118, encontrada 490.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.08 (m, 4H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 5.02 - 4.97 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 1H) ppm.

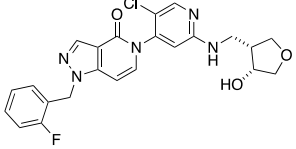
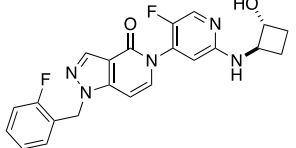
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			mM de amonio), 35 % de CO ₂ ; 10 ml/min de régimen de flujo); rt = 2.75 min		
68	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-((1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxietyl)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna OD-H de Chiralcel [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 65 % de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 35 % de CO ₂ ; 10 ml/min de régimen de flujo); rt = 3.89 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.118, encontrada 490.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 4H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 5.03 - 4.99 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 1H) ppm.
69	 5-(5-cloro-2-((2-(hidroximetil)spiro[3.3]heptan-2-yl)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 493.168, encontrada 494.3 (M+1) ⁺ .	

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	3]heptan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
10	Pico 1		Columna OJ Chiralcel [®] , tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 40 % 1:1 MeOH: MeCN (complementado con DMIPA al 0.2 %), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo 10 ml/min); rt = 3.43 min		
15	70	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 482.127, encontrada 483.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (td, <i>J</i> = 7.4, 6.2 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.11 - 3.97 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 3.13 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
20					
25	Pico 2		Columna OJ Chiralcel [®] , tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 10 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 40		
30	71	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 482.127, encontrada 483.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 2H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.46

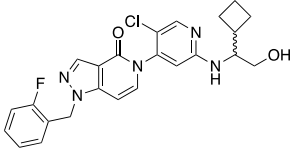
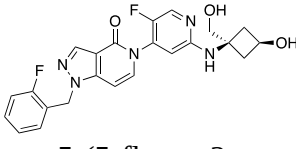
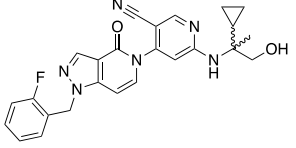
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	morfolin-3-ona		% 1:1 MeOH:M eCN (complementado con DMIPA al 0.2 %), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo 10 ml/min); rt = 4.32 min		(d, J = 23.4 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 11.3 Hz, 1H) ppm.
10					
15	 72 5-(5-cloro-2-(((1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 453.137, encontrada 454.3 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (tdd, J = 7.5, 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.88 (dt, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.65 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.19 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.52 (dddd, J = 11.6, 9.1, 7.3, 5.4, 2.7 Hz, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 1.69 (q, J = 9.6 Hz, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
20					
25	 73 5-(5-cloro-2-(((1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 464.128, encontrada 465.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 4.71 - 4.51
30					

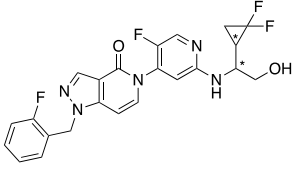
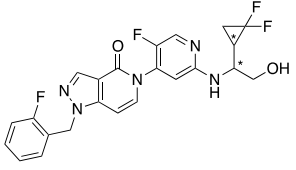
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				(m, 2H), 4.03 (s, 3H) ppm.
74	Pico 1  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((2-hidroxi-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna (<i>R,R</i>)-Whelk-O[®]1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase móvil: MeOH al 32 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO₂ al 68 %; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 4.97 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 493.143, encontrada 494.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 4.3, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 5.36 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 3.78 - 3.62 (m, 2H) ppm.
75	Pico 2  <i>rel</i>-(<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((2-hidroxi-1-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-5-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna (<i>R,R</i>)-Whelk-O[®]1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 493.143, encontrada 494.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 4.3, 0.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 4H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 5.31 - 5.20 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i>

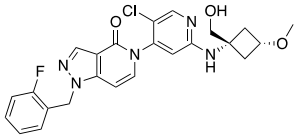
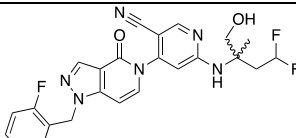
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		móvil: MeOH al 32 % (complementado con 20 mM de amonio), CO ₂ al 68 %; régimen de flujo 100 ml/min; rt = 6.50 min		= 2.4 Hz, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna Cellulose-3 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 10 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 30 % (complementado con 20 mM de amonio), CO ₂ al 70 %; régimen de flujo de 10 ml/min; rt = 3.68 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.68 - 5.60 (m, 2H), 5.00 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H) ppm.
25					
30					

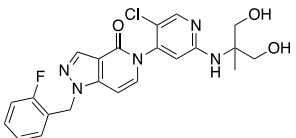
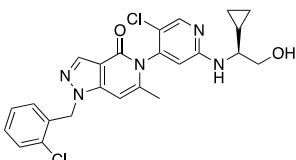
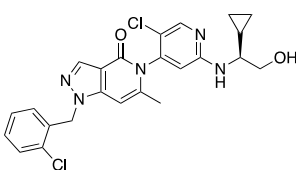
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
77	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna Cellulose-3 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 10 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 30 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO₂ al 70 %; régimen de flujo de 10 ml/min); rt = 4.56 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 2H), 5.00 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.34 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H) ppm.
78	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-fluoro-2-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna IG Chiralpak®, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % 1:1 MeOH: MeCN (complementado	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 423.151, encontrada 424.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (tdd, <i>J</i> = 7.4, 5.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.41 (tt, <i>J</i> = 10.5, 8.9 Hz, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 1H) ppm.

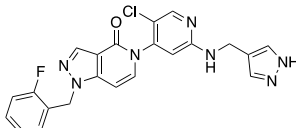
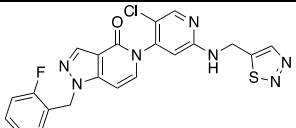
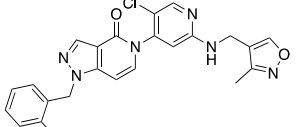
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			con DMIPA al 0.2 %), 70 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt =5.82 min		
10			Columna IG Chiralpak [®] , tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % 1:1 MeOH: MeCN (complementado con DMIPA al 0.2 %), 70 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt =7.26 min		
15	Pico 2				
20	79	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 423.151, encontrada 424.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 3H), 7.06 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.74 (m, 1H), 1.42 (tt, <i>J</i> = 10.5, 9.0 Hz, 1H), 1.25 - 1.17 (m, 1H) ppm.
25					
30	80	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 447.107, encontrada 448.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.12 (m, 4H), 6.95 - 6.89 (m, 1H), 6.61 (s,

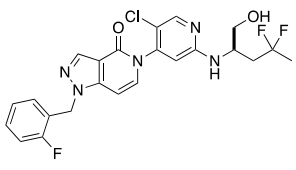
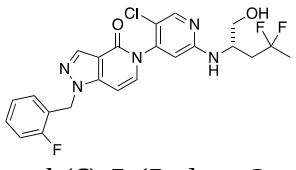
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				1H), 6.16 (tt, $J = 56.6$, 4.5 Hz, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.19 - 2.04 (m, 2H) ppm.
10	 <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((1-ciclobutil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 467.152, encontrada 468.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 18.2$, 7.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 4.56 (dt, $J = 21.3$, 5.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 2.57 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.94 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 4H) ppm.
15					
20	 5-(5-fluoro-2-(((1s,3s)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 453.161, encontrada 454.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.6$, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (dddd, $J = 8.2$, 7.4, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.96 - 6.92 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.50 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.97 (h, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.60 (ddd, $J = 9.9$, 7.2, 2.8 Hz, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 2H) ppm.
25					
30	 5-(5-fluoro-2-(((1s,3s)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 458.187, encontrada 459.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H),

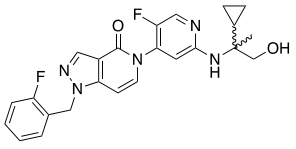
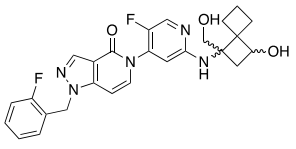
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	<i>rac</i> -6-((2-ciclopropil-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)nicotinonitrilo			da 459.2 (M+1) ⁺ .	7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.97 (dt, <i>J</i> = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.91 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.65 (m, 1H), 1.51 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.47 - 0.31 (m, 4H) ppm.
10	Pico 1		Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 23 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoniacó), 77 % de CO ₂ ; 2 ml/min de régimen de flujo); rt = 4.82 min		
15		84	S2	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.147 encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (tdd, <i>J</i> = 9.6, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.20 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.97 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 1.92 (dtd, <i>J</i> = 14.6, 10.9, 7.8 Hz, 1H), 1.58 (dh, <i>J</i> = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 1H) ppm.
20					
25	Pico 2		Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.147 encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (tdd, <i>J</i> = 7.6, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.20 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.2 Hz, 1H),
30		85	S2		

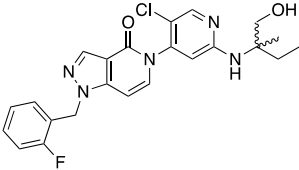
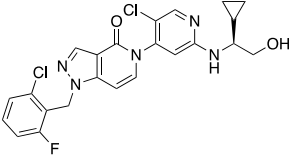
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	<i>rel</i> -5-(2-((1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxietil)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 23 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 77 % de CO ₂ ; 2 ml/min de régimen de flujo); rt = 8.09 min		6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 5.0, 2.9 Hz, 2H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.57 (dq, <i>J</i> = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	 86 5-(5-cloro-2-(((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-1-(hidroximetil)-3-metoxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 4.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (p, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H) ppm.
25					
30	 87 <i>rac</i> -6-((4,4-difluoro-1-hidroxi-2-metilbutan-2-il)amino)-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 482.168, encontrada 483.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 6.99 (dt, <i>J</i> = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.72 (d,

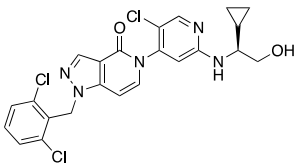
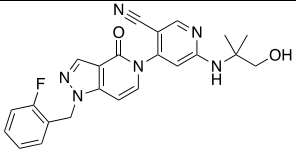
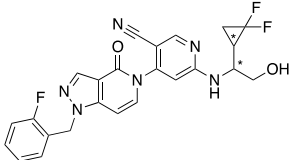
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	1,4-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)nicotinonitrilo				$J = 0.5$ Hz, 1H), 6.11 (tt, $J = 56.1$, 4.8 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.10 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 2.44 - 2.24 (m, 1H), 1.39 (s, 3H) ppm.
10	 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 457.132, encontrada 458.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (dddd, $J = 9.1$, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 4.89 (dt, $J = 8.8$, 5.7 Hz, 2H), 3.71 - 3.53 (m, 4H), 1.28 (s, 3H) ppm.
15					
20	Atropisómero 1  (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-6-metil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S4		ESI-MS m/z calc. 483.123, encontrada 484.3 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.17 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.50-7.48 (dd, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.00-6.98 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.67 (m, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.70-67 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 2.12 (d, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.60-0.51 (m, 2H), 0.43-0.32 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30	Atropisómero 2  (<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-6-metil-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S4		ESI-MS m/z calc. 483.123, encontrada 484.3 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.17 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.50-7.48 (dd, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.00-6.98 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.67 (m, 2H),

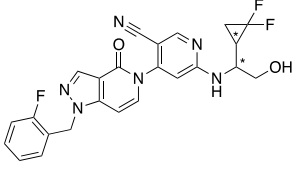
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	(S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-6-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				3.81-3.79 (m, 1H), 3.70-67 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 2.12 (d, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.58-0.48 (m, 2H), 0.39-0.32 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
10	 5-(2-(((1H-pirazol-4-il)metil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 449.117, encontrada 450.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.62 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H) ppm.
15	 5-(2-(((1,2,3-tiodiazol-5-il)metil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.073, encontrada 468.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 4.97 - 4.85 (m, 2H) ppm.
20	 5-(5-cloro-2-(((3-metilisoxazol-4-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 464.116, encontrada 465.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 4.30 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm.
25					
30					

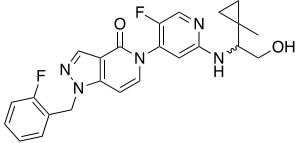
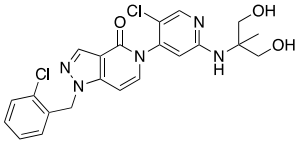
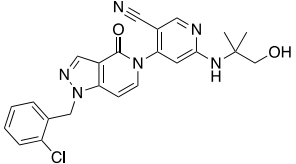
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
94	Pico 1  <i>rel-(R)-5-(5-cloro-2-((4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona</i>	S2	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 26 % de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 74 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 3.68 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 491.134, encontrada 492.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 5.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 7.00 - 6.89 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 3.37 - 3.26 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.15 - 1.91 (m, 1H), 1.62 (td, <i>J</i> = 19.2, 2.9 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
95	Pico 2  <i>rel-(S)-5-(5-cloro-2-((4,4-difluoro-1-hidroxipentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona</i>	S2	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 26 % de MeOH (comple-	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 491.134, encontrada 492.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 5.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 3H), 6.96 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 4.93 - 4.89 (m, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.49 - 3.46 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 - 1.93 (m, 1H), 1.68 - 1.56 (m, 3H) ppm.

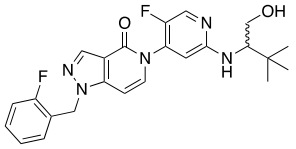
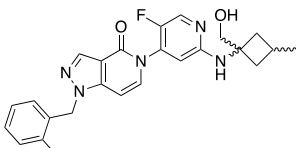
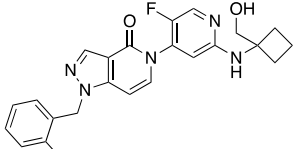
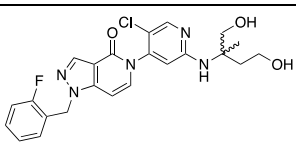
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			mentado con 20 mM de amonio-co), 74 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 6.22 min		
10					
15					
20	 <i>rac</i>-5-(2-((2-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 451.182, encontrada 452.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (tdd, <i>J</i> = 7.7, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (tdd, <i>J</i> = 9.5, 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.20 (td, <i>J</i> = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.09 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 1.41 (tt, <i>J</i> = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.45 - 0.40 (m, 1H), 0.39 - 0.31 (m, 3H) ppm.
25	 <i>rac</i>-5-(5-fluoro-2-((3-hidroxi-1-(hidroximetil)spiro[3.3]heptan-1-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 493.193, encontrada 494.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (tdd, <i>J</i> = 7.5, 5.3, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 0.5H), 6.62 - 6.57 (m, 1H), 6.19 (s, 0.5H), 5.65 (s, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 14.4, 6.0 Hz,
30					

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					1H), 4.65 (t, $J = 5.0$ Hz, 0.5H), 4.55 (t, $J = 5.4$ Hz, 0.5H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.7$, 5.1 Hz, 0.5H), 3.37 - 3.33 (m, 0.5H), 2.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.5H), 2.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.5H), 2.27 (q, $J = 9.6$ Hz, 0.5H), 2.22 - 2.13 (m, 0.5H), 2.11 - 2.04 (m, 0.5H), 1.85 (q, $J = 9.2$ Hz, 0.5H), 1.73 (dd, $J = 12.0$, 5.5 Hz, 1H), 1.66 (dt, $J = 8.6$, 4.6 Hz, 1.5H), 1.51 (dd, $J = 11.2$, 8.2 Hz, 0.5H) ppm; H intercambiable no observado.
98	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((1-hidroxi-2-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 455.152, encontrada 456.3 ($M+1$) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.5$, 3.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.92 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.70 - 3.39 (m, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 0.80 (td, $J = 7.5$, 3.2 Hz, 3H) ppm.
99	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-cloro-6-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS m/z calc. 487.098 encontrada 488.0 ($M+1$) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (dd, $J = 1.9$, 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.41 (dt, $J = 8.2$, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 9.6$, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H),

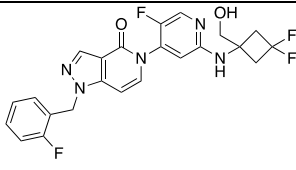
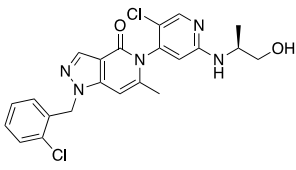
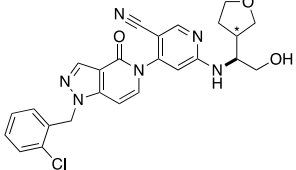
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				5.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 4.71 (dt, <i>J</i> = 18.2, 5.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.44 (m, 3H), 1.01 (dtd, <i>J</i> = 13.0, 8.0, 4.9 Hz, 1H), 0.47 - 0.28 (m, 3H), 0.28 - 0.21 (m, 1H) ppm.
10	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-diclorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 503.068, encontrada 504.0 (<i>M</i> +1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.23 - 8.03 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.71 (dt, <i>J</i> = 18.2, 5.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 1H), 0.49 - 0.28 (m, 3H), 0.24 (td, <i>J</i> = 5.4, 3.4 Hz, 1H) ppm.
15					
20	 4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinonitrilo	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 432.171 encontrada 432.9 (<i>M</i> +1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.16 (m, 3H), 7.00 - 6.94 (m, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.93 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm.
25	Pico 1		Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.67
30	 <i>rel</i>-6-((1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxietil)amino)-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.152, encontrada 481.3 (<i>M</i> +1) ⁺ .	

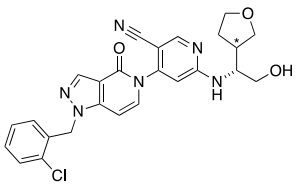
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)nicotinonitrilo		móvil: 25 a 35 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 75 a 65 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 3.96 min		- 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 1H) ppm.
103	Pico 2  <i>rel</i>-6-((1-(2,2-difluorociclopropil)-2-hidroxiethyl)amino)-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)nicotinonitrilo	S2	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 25 a 35 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 75 a 65 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 7.05 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.152, encontrada 481.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.13 - 4.09 (m, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.41 - 1.37 (m, 1H) ppm.

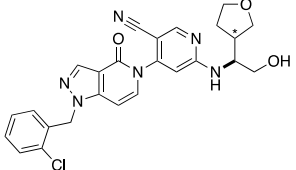
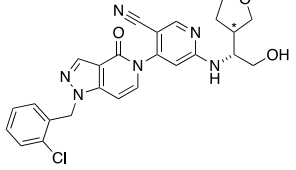
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 <i>rac</i>-5-(5-fluoro-2-((2-hidroxi-1-(1-metilciclopropil)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 451.182, encontrada 453.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.20 - 7.19 (d, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 1H), 7.01- 6.99 (m, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.64 - 6.63 (d, 1H), 6.42 - 6.41 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.38 - 0.36 (m, 1H), 0.31 - 0.29 (m, 1H), 0.12 - 0.08 (m, 1H), 0.02 - 0.00 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
15 20	 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.102, encontrada 474.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (dtd, <i>J</i> = 17.5, 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.68 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 4.89 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 4H), 1.28 (s, 3H) ppm.
25 30	 4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-6-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino) nicotinonitrilo	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 448.141, encontrada 448.9 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 3H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.94 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm.

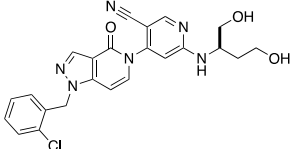
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 <i>rac</i>-5-(5-fluoro-2-((1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 453.198, encontrada 454.4 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.45 - 7.43 (dd, 1H), 7.39 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.24 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.89 - 6.87 (d, 1H), 6.68 - 6.67 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.94 - 3.92 (m, 1H), 3.89 - 3.86 (dd, 1H), 3.57 - 3.54 (m, 1H), 1.02 (s, 9H) ppm; H intercambiable no observado.
15 20	Mezcla de syn y anti  5-(5-fluoro-2-((1-(hidroximetil)-3-metilciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 451.182 encontrada 452.3 (M+1) ⁺ .	
25 30	 5-(5-fluoro-2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 437.166, encontrada 438.3 (M+1) ⁺ .	
	 5-(5-fluoro-2-((1-(2-hidroxi-2-hidroximetil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.147, encontrada 472.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39 (tdd, <i>J</i> = 7.4, 5.2, 1.7 Hz,

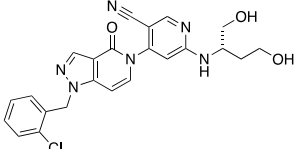
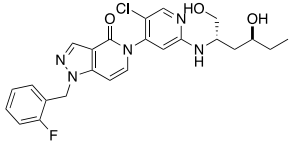
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	<i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxi-2-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona			da 472.2 (M+1) ⁺ .	1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 7.27 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.55 (m, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.38 (s, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
10					
15	Pico 1 Syn o anti				¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.74 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, <i>J</i> = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (dt, <i>J</i> = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 2.32 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 2.24 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 3H) ppm.
20	111	S2		ESI-MS m/z calc. 497.163, encontrada 498.2 (M+1) ⁺ .	
25	Pico 2 Anti o syn				¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.7, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 4H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.80 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.67 (q, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 3.65 -
30	112	S2		ESI-MS m/z calc. 497.163, encontrada 498.2 (M+1) ⁺ .	

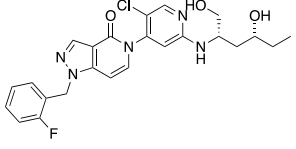
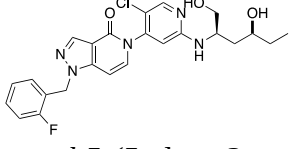
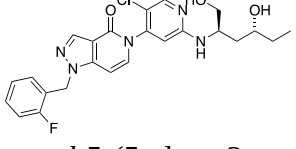
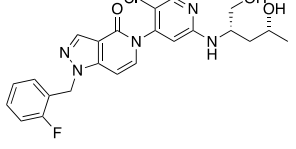
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				3.59 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 4H), 1.63 (s, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H) ppm.
113	 5-(2-((3,3-difluoro-1-(hidroximetil)ciclobutyl)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.147 encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	
114	Atropisómero 1  5-(5-cloro-2-(((<i>S</i>)-1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-6-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S4		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.107, encontrada 458.2 (M+1) ⁺ .	
115	Pico 1  <i>rel</i>-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)	S1	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH:M	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 490.152, encontrada 491.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.85 - 4.82 (m, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H),

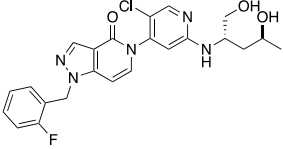
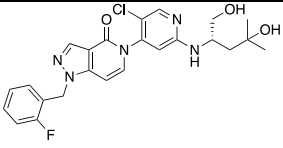
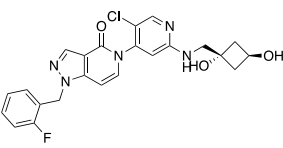
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	nicotinonitrilo		eCN 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 5.37 min		3.49 - 3.37 (m, 4H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	Pico 2  <i>rel</i>-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-(((1<i>R</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino) nicotinonitrilo	S1	Columna IB de Chiralpak [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: MeCN 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 7.92 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 490.152, encontrada 491.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 3H), 3.41 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 1H) ppm.
25					
30					

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
117	Pico 3  <i>rel</i>-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino) nicotinonitrilo	S1	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: MeCN 1:1 (complementado con 20 mM de amonio), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 9.32 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 490.152, encontrada 491.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 3H), 3.42 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H) ppm.
118	Pico 4  <i>rel</i>-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-(((1<i>R</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino) nicotinonitrilo	S1	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH:M	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 490.152, encontrada 491.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.60 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 2.01

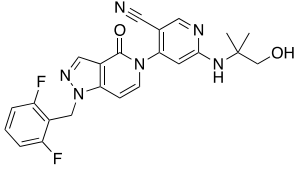
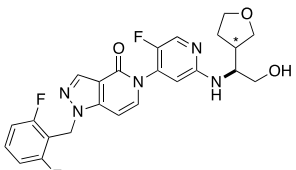
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	nicotinonitrilo		eCN 1:1 (complementado con 20 mM de amonio), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 11.33 min		- 1.88 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20	Pico 1  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-((1,4-dihidroxibutan-2-il)amino) nicotinonitrilo	S1	Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 30 % (complementado con 20 mM de amonio), CO ₂ al 70 %; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 12.42 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 464.136, encontrada 465.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 4H), 1.83 - 1.80 (m, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H) ppm.
25					
30					
120	Pico 2	S1	Columna Cellulose-2 Lux™,	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 464.136,	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz,

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-(<i>S</i>)-4-(1-(2-clorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-((1,4-dihidroxiutan-2-il)amino) nicotinonitrilo		tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 30 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO ₂ al 70 %; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 14.86 min	encontrada 465.2 (M+1) ⁺ .	1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 3.51 - 3.44 (m, 4H), 1.83 - 1.80 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H) ppm.
10					
15					
20					
25	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>S</i>[*],4<i>S</i>)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.163, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.68 (dt, <i>J</i> = 13.9, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 2H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 0.86 (tt, <i>J</i> = 7.5, 2.1 Hz, 3H) ppm.
30					

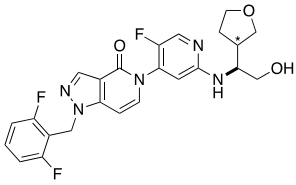
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 122	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>S</i>[*],4<i>R</i>)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.163, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	
10 123	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>R</i>[*],4<i>S</i>)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.163, encontrada 486.2 (M+1) ⁺ .	
15 124	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>R</i>[*],4<i>R</i>)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.163, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	
20 25 125	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>S</i>[*],4<i>R</i>)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.147, encontrada 472.2 (M+1) ⁺ .	

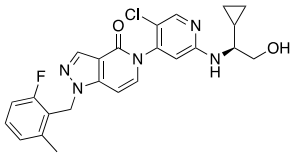
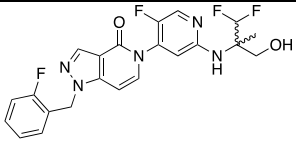
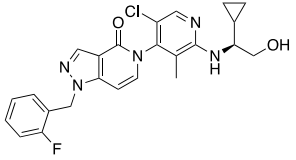
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				
10	 rel-5-(5-cloro-2-(((2S*,4S)-1,4-dihidroxi-pentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 471.147, encontrada 472.3 (M+1) ⁺ .	
15	 (S)-5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxi-4-metilpentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 485.163, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	
20					
25	Pico 1  5-(5-cloro-2-(((1r,3r)-1,3-dihidroxiciclobutil)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 469.132, encontrada 470.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, J = 8.3, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.87 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.28 (ddt, J = 13.1, 7.3, 5.9 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 2H), 1.90
30					

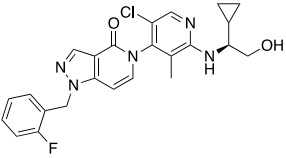
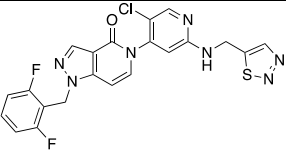
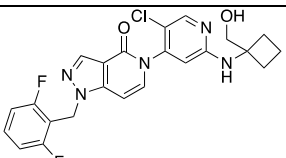
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					(ddd, $J = 12.8, 6.0, 1.8$ Hz, 2H) ppm.
5	Pico 2				^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.20 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 6.88 (dt, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.94 (p, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 12.3, 7.2$ Hz, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
10	129	S2		ESI-MS m/z calc. 469.132, encontrada 470.3 ($M+1$) $^+$.	
15					
20	130	S7		ESI-MS m/z calc. 455.157, encontrada 456.1 ($M+1$) $^+$.	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.89 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (tt, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 6.38 - 6.30 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.35 - 3.25 (m, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.22 (tt, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 0.76 (qt, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 1H), 0.24 - 0.04 (m, 3H), -0.01 (dtd, $J = 9.1, 5.3, 3.8$ Hz, 1H) ppm.
25					
30	131	S7		ESI-MS m/z calc. 462.162, encontrada 463.4 ($M+1$) $^+$.	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.80 (s,

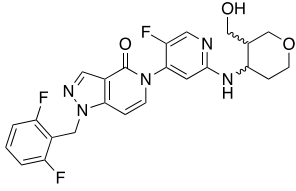
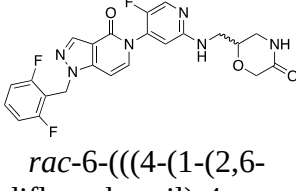
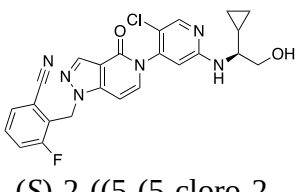
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	1,4-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)nicotinonitrilo				1H), 3.71 - 3.50 (m, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 2H), 0.36 - 0.18 (m, 2H) ppm.
10	 4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)nicotinonitrilo	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 450.162, encontrada 451.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.93 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.35 (s, 6H) ppm.
15	Pico 1		Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 35 a 50 % 1: <i>i</i> PrOH:Me CN (complementado con 0.2 % de DMIPA), 65 a 50 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100		
20	 <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.167, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.70 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (td, <i>J</i> = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.60 (td, <i>J</i> = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 3H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (dq, <i>J</i> = 12.3, 8.2 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30					

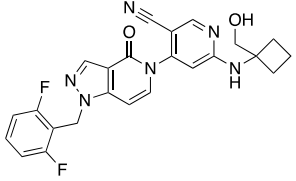
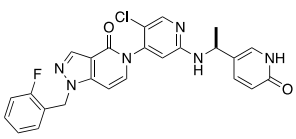
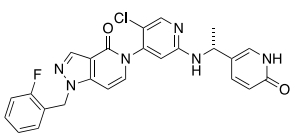
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			ml/min); rt = 4.38 min		
5			Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 35 a 50 % 1: ⁱ PrOH:Me CN (complementado con 0.2 % de DMIPA), 65 a 50 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 5.07 min		
10	Pico 2				
15	134	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.167, encontrada 487.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (td, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.64 (dq, <i>J</i> = 12.1, 8.3 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
20					
25	Pico 3		Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de YMC Europe	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.167, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.71 (t, <i>J</i> = 5.4
30	135	S7			

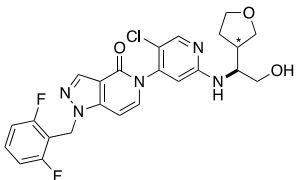
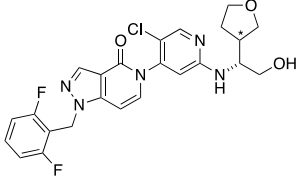
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	(tetrahidrofuran-3-il)etilamino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		GmbH (fase móvil: 35 a 50 % 1: <i>i</i> PrOH: MeCN (complementado con 0.2 % de DMIPA), 65 a 50 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 5.61 min		Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (td, <i>J</i> = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.60 (td, <i>J</i> = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 3.42 (dt, <i>J</i> = 10.8, 7.5 Hz, 3H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.67 (dq, <i>J</i> = 12.1, 8.2 Hz, 1H) ppm.
10					
15					
20	Pico 4		Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 35 a 50 % 1: <i>i</i> PrOH: MeCN (complementado con 0.2 % de DMIPA), 65 a 50 % de CO ₂ ; régimen		
25	136	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.167, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.69 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.63 (td, <i>J</i> = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 3H), 1.97 (dtd, <i>J</i> = 12.1, 7.7, 4.1 Hz, 1H), 1.64 (dq, <i>J</i> = 12.2, 8.3 Hz, 1H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H) ppm.
30	 <i>rel</i> -1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				

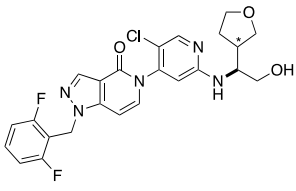
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			de flujo de 100 ml/min); rt = 8.39 min		
10	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS m/z calc. 467.152, encontrada 468.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 - 8.10 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 18.0, 7.5 Hz, 1H), 7.30 (td, <i>J</i> = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.63 - 5.53 (m, 2H), 3.60 - 3.41 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.00 (qt, <i>J</i> = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.44 (qd, <i>J</i> = 5.5, 2.7 Hz, 1H), 0.41 - 0.26 (m, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
15					
20	 <i>rac</i>-5-(2-((1,1-difluoro-3-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 461.147, encontrada 462.2 (M+1) ⁺ .	
25					
30	Atropisómero 1  5-(5-cloro-2-(((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 467.152, encontrada 468.1 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.80-

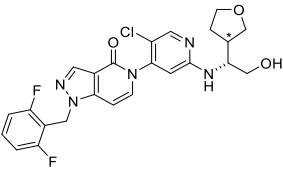
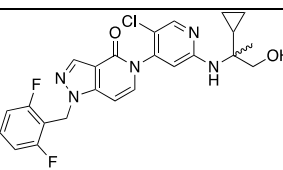
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	hidroxiethyl)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				3.70 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.14-1.05 (m, 1H), 0.58-0.28 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
10	Atropisómero 2 	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.152, encontrada 468.1 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 0.5H), 5.63 (s, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.58-0.27 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
15	5-(5-cloro-2-(((S)-1-ciclopropil-2-hidroxiethyl)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				
20		S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.064, encontrada 486.0 (M+1) ⁺ .	
25	5-(2-(((1,2,3-tiodiazol-5-il)metil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				
30		S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.127, encontrada 472.0 (M+1) ⁺ .	

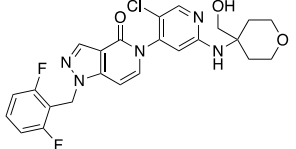
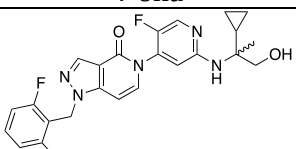
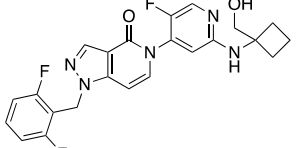
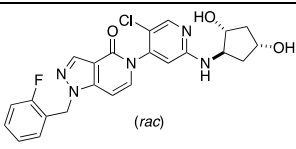
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
5 10	143  <i>rac</i> -1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-3-(hidroximetil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.167, encontrada 486.3 (M+1) ⁺ .	
15 20	144  <i>rac</i> -6-(((4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)-5-fluoropiridin-2-il)amino)metil)morfolin-3-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 484.147, encontrada 485.3 (M+1) ⁺ .	
25 30	145  (S)-2-((5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-4-oxo-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-1-il)metil)-3-fluorobenzonitrilo	SB1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 478.132, encontrada 479.32 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 14.6, 7.5 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.90 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 0.48 - 0.27 (m, 3H), 0.24 (s, 1H) ppm.

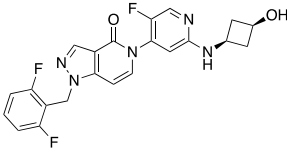
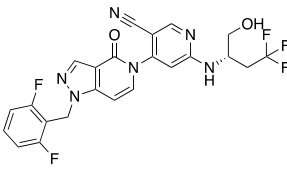
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10 10	 4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-6-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino) nicotinonitrilo	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 462.162, encontrada 463.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.91 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 1.91 - 1.71 (m, 2H) ppm.
15 20 20	Pico 1  <i>rel</i>-(S)-5-(5-cloro-2-((1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 490.132, encontrada 491.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.17 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.50 (dt, <i>J</i> = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.83 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 1H), 1.39 (dd, <i>J</i> = 6.9, 4.6 Hz, 3H) ppm.
25 30 30	Pico 2  <i>rel</i>-(R)-5-(5-cloro-2-((1-(6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 490.132, encontrada 491.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.17 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.50 (dt, <i>J</i> = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (tdd, <i>J</i> = 7.5, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 1.39 (dd, <i>J</i> = 6.9, 4.6 Hz, 3H) ppm.

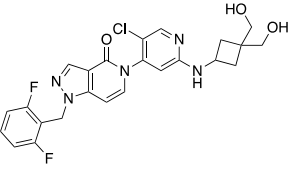
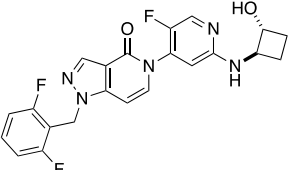
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
149	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofurano-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: <i>i</i>PrOH 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO₂; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 5.78 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.74 (dt, <i>J</i> = 20.9, 5.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.81 (td, <i>J</i> = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (ddt, <i>J</i> = 8.1, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.37 (m, 3H), 2.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 1.95 (dtt, <i>J</i> = 12.0, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 1.65 (dq, <i>J</i> = 12.3, 7.9 Hz, 1H) ppm.
150	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>R</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH:	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.3 (M+1)⁺.	¹H RMN (500 MHz, metanol-<i>d</i>₄) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (tt, <i>J</i> = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.12 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H) ppm;

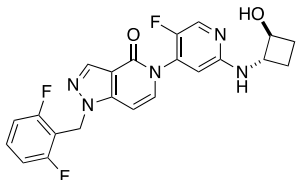
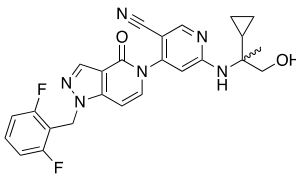
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		iPrOH 1:1 (complementado con 20 mM de amoniacó), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 7.95 min		H intercambiable no observado.
10					
15	Pico 3		Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: iPrOH 1:1 (complementado con 20 mM de amoniacó), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 10.06 min		
20	 rel-5-(5-cloro-2-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofurano-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.3 (M+1) ⁺ .		¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 2.62 (qd, <i>J</i> = 8.1, 4.4 Hz, 1H), 2.13 (ddt, <i>J</i> = 12.0, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30					

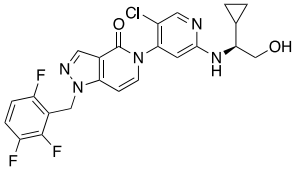
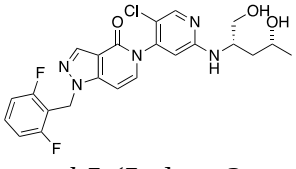
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10 15 20	Pico 4  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>R</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: iPrOH 1:1 (complementado con 20 mM de amonio-co), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 12.67 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.96 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 20.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.81 (td, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.37 (m, 3H), 2.47 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 1.94 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H) ppm.
25 30	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((2-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.143, encontrada 486.0 (M+1) ⁺ .	

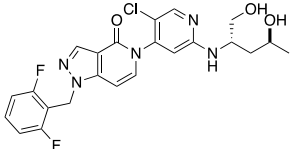
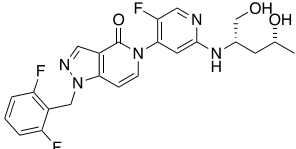
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 5-(5-cloro-2-((4-(hidroximetil) tetrahidro-2<i>H</i>-piran-4-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.4 (M+1) ⁺ .	
15	 <i>rac</i>-5-(2-((2-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.173, encontrada 470.0 (M+1) ⁺ .	
20 25	 1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 455.157 encontrada 456.3 (M+1) ⁺ .	
30	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2,4-dihidroxiciclopentil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 - 8.15 (m, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 7.02 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.5

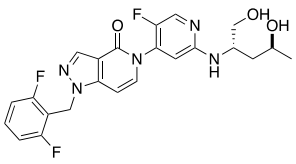
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 2H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 2.25 (dt, <i>J</i> = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 1.99 (tdd, <i>J</i> = 12.0, 7.5, 4.0 Hz, 1H), 1.63 (dq, <i>J</i> = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 1.43 (dt, <i>J</i> = 12.9, 6.2 Hz, 1H) ppm.
158	 1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hidroxiciclobutilo) amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 441.141 encontrada 443.1(M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.48 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.04 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H) ppm.
159	 (<i>S</i>)-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-5-il)-6-((4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutan-2-il)amino)nicotinonitrilo	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 504.133, encontrada 505.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.

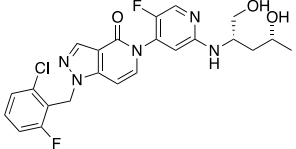
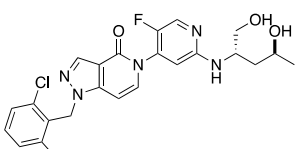
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10 10	 5-(2-((3,3-bis(hidroximetil)ciclobutil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.54 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.43 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.32 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 2H) ppm.
15 20 25 30	Pico 1  <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7	Columna IC de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 33 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 67 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 5.00 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 441.141, encontrada 442.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.3 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 3.94 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.85 (q, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.23 - 1.14 (m, 1H) ppm.

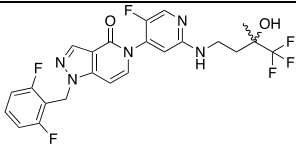
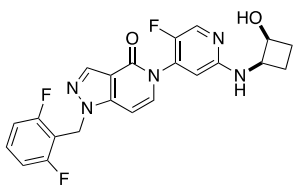
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
162	Pico 2  <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Columna IC de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 33 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 67 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 6.02 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 441.141, encontrada 442.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.27 (s, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 1H), 1.27 - 1.14 (m, 1H) ppm.
163	 <i>rac</i>-6-((2-ciclopropil-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)nicotinonitrilo	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 476.177, encontrada 477.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 3.80 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 1H), 1.54 - 1.48 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.47 - 0.38 (m, 1H), 0.41 - 0.32 (m, 3H) ppm.

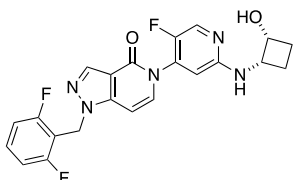
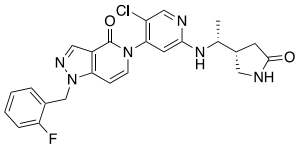
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10 15	164  (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,3,6-trifluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.118, encontrada 490.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.22 (dddt, <i>J</i> = 9.3, 5.7, 3.6, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.63 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 1.00 (qt, <i>J</i> = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 0.43 (dt, <i>J</i> = 9.2, 7.0, 2.9 Hz, 1H), 0.40 - 0.27 (m, 2H), 0.23 (dtdd, <i>J</i> = 9.0, 7.0, 4.8, 2.1 Hz, 1H) ppm.
20 25 30	Pico 1  rel-5-(5-cloro-2-(((2S*,4R)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7	Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 33 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO ₂ al 67 %; régimen de flujo de 100 ml/min);	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada 490.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 - 8.12 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.70 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.48 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.8, 3.3 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H) ppm.

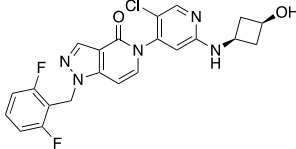
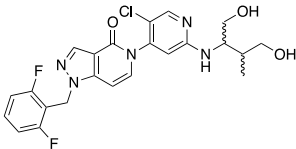
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			rt = 5.27 min		
5	Pico 2		Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc.		
10		S7	(fase móvil: MeOH al 33 % (complementado con 20 mM de amonio), CO ₂ al 67 %; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 7.42 min	ESI-MS m/z calc. 489.138, encontrada 490.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.74 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.08 (dd, J = 6.1, 4.0 Hz, 3H) ppm.
15	rel-5-(5-cloro-2-(((2S*,4S)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				
20					
25	Pico 1		Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc.		
30		S7	(fase móvil: MeOH al 30 % (comple-	ESI-MS m/z calc. 473.167, encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (tt, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.67 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 3.47 (dt, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 3.38
	rel-1-(2,6-difluorobencil)-5-(2-(((2S*,4R)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				

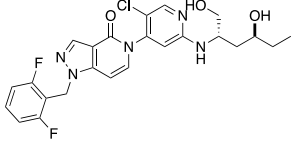
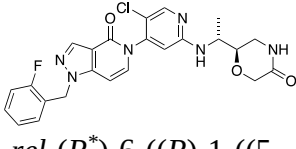
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			mentado con 20 mM de amonio), CO ₂ al 70 %; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 4.69 min		(dt, <i>J</i> = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 1.62 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.4, 3.8 Hz, 1H), 1.46 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.7, 3.2 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H) ppm.
10					
15	Pico 2		Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 30 % (complementado con 20 mM de amonio), CO ₂ al 70 %; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 5.84 min		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.67 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.50 (dt, <i>J</i> = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 1.66 (dt, <i>J</i> = 12.7, 6.2 Hz, 1H), 1.57 (dt, <i>J</i> = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H) ppm.
20	168	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.167, encontrada 474.2 (M+1) ⁺ .	
25	 <i>rel</i> -1-(2,6-difluorobencil)-5-(2-(((2 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i>)-1,4-dihidroxi-pentan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
30	169	S9	Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 7.49

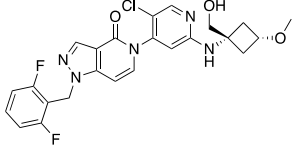
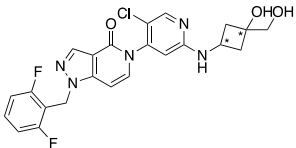
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(2-(((2<i>S</i>[*],4<i>R</i>)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona		de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 33 % (complementado con 20 mM de amoniacó), 67 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 6.16 min	da 490.2 (M+1) ⁺ .	(td, <i>J</i> = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 7.41 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 4.67 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.47 (dt, <i>J</i> = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 3.38 (dt, <i>J</i> = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 1.62 (ddd, <i>J</i> = 13.5, 9.4, 3.8 Hz, 1H), 1.46 (ddd, <i>J</i> = 13.4, 9.7, 3.2 Hz, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H) ppm.
10					
15					
20	Pico 2  <i>rel</i>-1-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(2-(((2<i>S</i>[*],4<i>S</i>)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S9	Columna Cellulose-2 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 15 cm x 30 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 33 % (complementado con 20 mM de amoniacó), 67 % de CO ₂ ; régimen	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada 490.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (td, <i>J</i> = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 7.41 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 4.67 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 3.75 (dt, <i>J</i> = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.39 (dt, <i>J</i> = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 1.66 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.2 Hz, 1H), 1.57 (dt, <i>J</i> = 13.6,
25	170				
30					

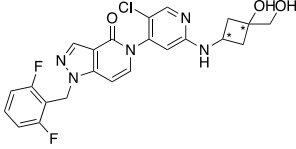
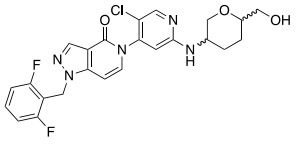
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			de flujo de 100 ml/min); rt = 7.83 min		7.4 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 3H) ppm.
10	 <i>rac</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS m/z calc. 511.144, encontrada 512.3 (M+1) ⁺ .	
15			Columna IG de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: MeCN 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen		
20	Pico 1  <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1R,2S)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS m/z calc. 441.141, encontrada 442.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 2H) ppm.
25					
30					

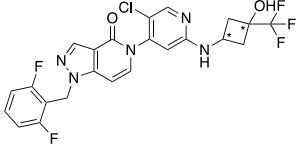
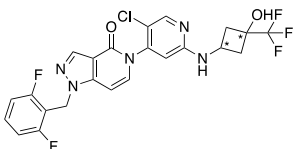
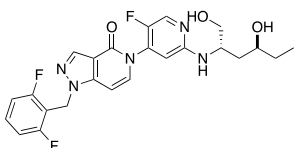
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			de flujo); rt = 9.65 min		
173	Pico 2  <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Columna IG de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH: MeCN 1:1 (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO₂; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 13.22 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 441.141, encontrada 442.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.16 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 2H) ppm.
174	 5-(5-cloro-2-(((<i>R</i>)-1-((<i>R</i>)-5-oxopirrolidin-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.148, encontrada 481.3 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.33 -

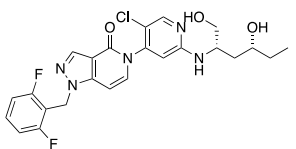
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				3.26 (m, 1H), 3.03 (dt, <i>J</i> = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 2.58 (dt, <i>J</i> = 14.9, 7.7 Hz, 1H), 2.21 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 9.1, 7.9 Hz, 1H), 2.04 (dd, <i>J</i> = 16.7, 8.3 Hz, 1H), 1.10 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.5 Hz, 3H) ppm.
10	 5-(5-cloro-2-(((1s,3s)-3-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.112, encontrada 458.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.6 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.91 - 3.64 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 1.73 (s, 2H) ppm.
15					
20	 <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada 490.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 - 8.11 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.57 (dt, <i>J</i> = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.52 (tt, <i>J</i> = 10.7, 5.6 Hz, 1H), 3.45 (td, <i>J</i> = 11.0, 5.7 Hz, 0.5H), 3.37 (dq, <i>J</i> = 10.4, 5.4 Hz, 0.5H), 1.94 (dt, <i>J</i> = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 0.94 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 0.87 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.2 Hz, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30	Pico 1	S7	Columna Chiral Art Amylose-SA,	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 503.154, encontrada	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (q, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0

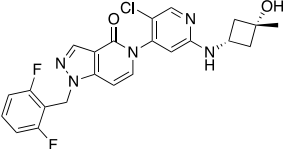
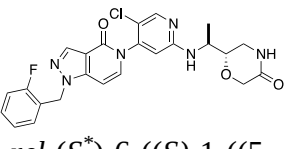
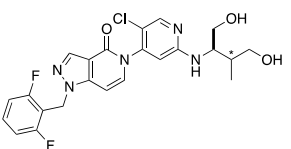
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2S*,4S)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		tamaño de partícula de 5m m, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 20 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoniacó), 80 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 6.31 min	da 504.2 (M+1) ⁺ .	Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.68 (dt, <i>J</i> = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 2H), 1.31 (dt, <i>J</i> = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) ppm.
10					
15					
20					
25	 <i>rel</i>-(R*)-6-((R)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)etil) morfolin-3-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 496.143, encontrada 497.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 - 8.16 (m, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.3, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 16.4, 2.0 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 3.76 (dq, <i>J</i> = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 1.18 (dd, <i>J</i> = 9.5, 6.8 Hz, 3H) ppm.
30					

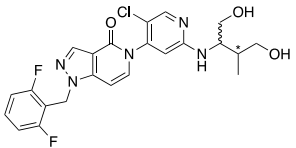
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 5-(5-cloro-2-(((1s,3s)-1-(hidroximetil)-3-metoxiciclobutilo)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 16.2, 8.2 Hz, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H) ppm.
15 20 25	Pico 1 Syn o anti  5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7	Columna ID de Chiralpak [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 7.42 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.122, encontrada 488.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.97 - 6.92 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 4.36 - 4.32 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H) ppm.
30	Pico 2 Anti o syn	S7	Columna ID de Chiralpak [®] , 5	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.122, encontrada	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.12 (dd, <i>J</i> = 3.1, 0.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i>

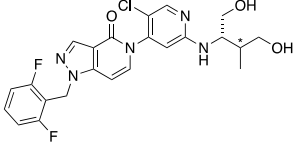
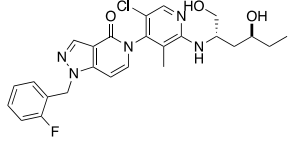
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 9.06 min	da 488.2 (M+1) ⁺ .	= 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
10					
15					
20	Syn  <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.138, encontrada 502.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.57 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 2H) ppm.
25	182				
30	183	Pico 1 Syn o anti	S7	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 525.099,	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz,

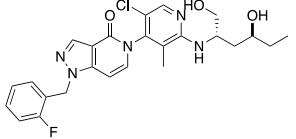
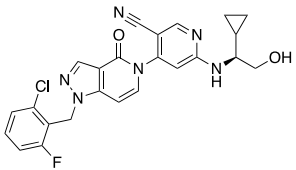
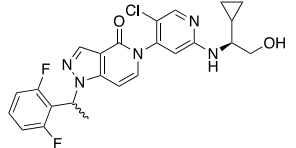
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			encontrada 526.1 (M+1) ⁺ .	1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.54 (q, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H) ppm.
10					
15	Pico 2 Anti o syn  5-(5-cloro-2-((3-hidroxi-3-(trifluorometil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 525.099, encontrada 526.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.62 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.98 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H) ppm.
20					
25	Pico 1  <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(2-(((2S*,4S)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7	Columna OJ de Chiralcel®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 10 % de MeOH (comple-	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.183, encontrada 488.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.66 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.51 (dt, <i>J</i> = 10.3, 4.8 Hz, 2H), 3.42 (dt, <i>J</i> = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 1.74 (dt, <i>J</i> =
30					

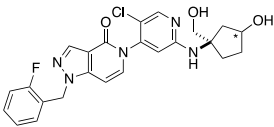
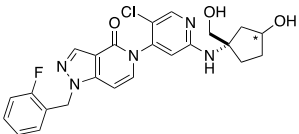
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			mentado con 20 mM de amoniacó), 90 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 5.53 min		13.7, 6.0 Hz, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 1.32 (dq, <i>J</i> = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H) ppm.
10					
15			Columna Chiral Art Amylose-SA, tamaño de partícula de 5m m, 25 cm x 20 mm de YMC Europe GmbH (fase móvil: 20 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoniacó), 80 % de CO ₂ ; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 9.71 min		
20	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>S</i>[*],4<i>R</i>)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 503.154, encontrada 504.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (q, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.32 (dt, <i>J</i> = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H) ppm.
25					
30					

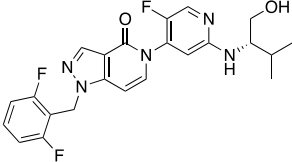
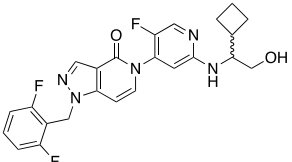
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 5-(5-cloro-2-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.127, encontrada 472.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.62 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.25 (s, 3H) ppm.
10					
15	 <i>rel</i>-(<i>S</i>[*])-6-((<i>S</i>)-1-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)etil)morfolin-3-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 496.143, encontrada 497.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 2H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 15.4, 3.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.66 (dddd, <i>J</i> = 13.2, 9.9, 6.3, 3.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) ppm.
20					
25	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>R</i>)-1,4-dihidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7	Columna IB de Chiral pak [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de MeOH (comple-	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada 490.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.68 (dt, <i>J</i> = 16.4, 5.4 Hz, 1H), 4.57 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 6.0, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 2H), 3.36 (td, <i>J</i> = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.95 (dq, <i>J</i> = 13.0, 6.7
30					

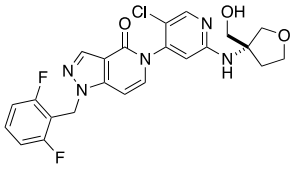
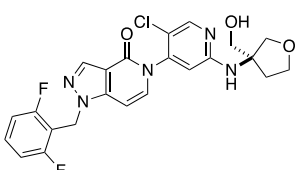
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			mentado con 20 mM de amonio), 80 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 7.13 min		Hz, 1H), 0.87 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.2 Hz, 3H) ppm.
10					
15					
20	Pico 2 y 3  <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de MeOH (complementado con 20 mM de amonio), 80 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 10.12 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada 490.2 (M+1) ⁺ .	
25					
30	Pico 4	S7	Columna IB de Chiralpak®, 5	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontra-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz,

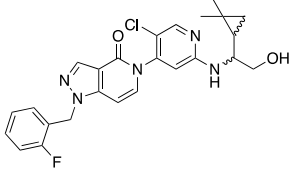
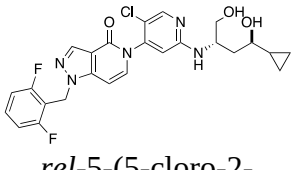
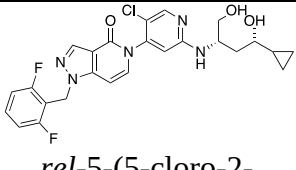
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>S</i>)-1,4-dihidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona		mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 80 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 12.01 min	da 490.3 (M+1) ⁺ .	2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 3.36 (dt, <i>J</i> = 10.8, 5.6 Hz, 1H), 1.94 (dt, <i>J</i> = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 0.87 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.2 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
10					
15					
20	Atropisómero 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2<i>S</i>[*],4<i>S</i>)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 499.179, encontrada 500.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.97 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 2H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 4H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H) ppm.
25	192				
30					
	193	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc.	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> =

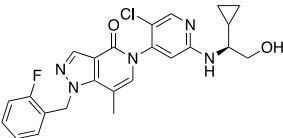
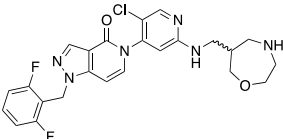
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((2S*,4S)-1,4-dihidroxihexan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			499.179, encontrada 500.2 (M+1) ⁺ .	0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 3H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.68 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H) ppm.
10					
15	 (S)-4-(1-(2-cloro-6-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-6-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino) nicotinonitrilo	S9		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 478.132, encontrada 479.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 1H), 0.52 - 0.36 (m, 2H), 0.35 - 0.13 (m, 2H) ppm.
20					
25	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((S)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(1-(2,6-difluorofenil)etil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.143, encontrada 486.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 2H), 7.13 (td, <i>J</i> = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 1H), 6.62 (q, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.29 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 3H), 2.00 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 0.99 (qt, <i>J</i> = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 0.44 (dt, <i>J</i> = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 0.41 - 0.29 (m, 2H), 0.22 (dq, <i>J</i> = 9.5, 3.8 Hz,
30					

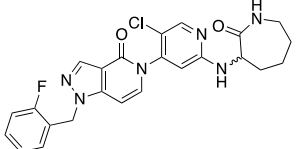
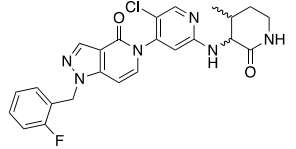
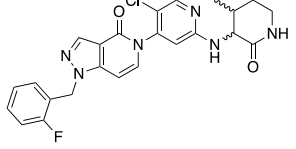
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					¹ H) ppm; H intercambiable no observado.
196	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>R</i>)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclopentil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna i-Amilose-1 Lux™, tamaño de partícula de 5 m, 25 cm x 21.2 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 35 % (complementado con 0.2 % de amoníaco), COM2 al 65 %; régimen de flujo de 50 ml/min); rt = 7.30 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.4 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 4.91 (td, <i>J</i> = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.09 (q, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 2H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 1.72 (dt, <i>J</i> = 12.4, 6.0 Hz, 1H), 1.61 (dt, <i>J</i> = 12.7, 6.3 Hz, 1H) ppm.
197	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((1<i>S</i>)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)ciclopentil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna i-Amilose-1 Lux™, tamaño de partícula de 5 m, 25 cm x 21.2 mm de Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.4 (M+1)⁺.	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 9.1, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.92 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.64 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 2H), 4.91 (td, <i>J</i> = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H),

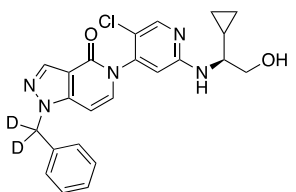
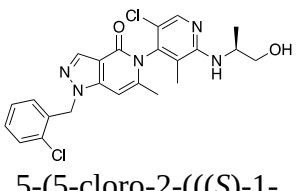
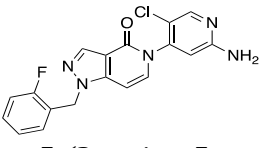
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona		35 % (complementado con 0.2 % de amoníaco), COM2 al 65 %; régimen de flujo de 50 ml/min); rt = 8.70 min		4.09 (q, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.10 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.00 (td, <i>J</i> = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.72 (dq, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.61 (dt, <i>J</i> = 12.7, 6.4 Hz, 1H) ppm.
198	 (<i>S</i>)-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.173, encontrada 458.5 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.57 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.40 (m, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 1.98 (dq, <i>J</i> = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 0.93 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.9 Hz, 6H) ppm.
199	 <i>rac</i>-5-(2-((1-ciclobutil-2-hidroxi-etil)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.173, encontrada 470.5 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (tt, <i>J</i> = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.54 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.94 (dt, <i>J</i> = 8.6, 4.1 Hz, 1H)

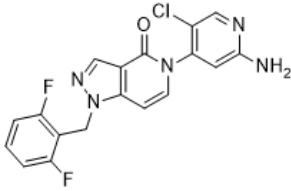
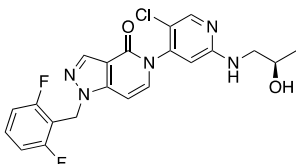
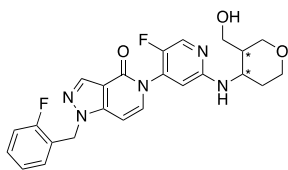
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				1H), 3.38 (q, <i>J</i> = 4.1 Hz, 2H), 2.57 (q, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.70 (m, 4H) ppm.
10	Pico 1		Columna Cellulose-4 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.2 mm de		
15	 <i>rel</i> -(<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((3-(hidroximetil) tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Phenomenex Inc. (fase móvil: MeOH al 33 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO ₂ al 67 %; régimen de flujo de 100 ml/min); rt = 7.40 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.122, encontrada 488.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 7.9, 6.1 Hz, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.91 - 3.63 (m, 6H), 2.18 - 2.05 (m, 2H) ppm.
20					
25	Pico 2		Columna Cellulose-4 Lux™, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.2 mm de		
30	 <i>rel</i> -(<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((3-(hidroximetil) tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7	Phenomenex Inc. (fase	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.122, encontrada 488.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.90 - 3.63 (m, 6H), 2.19 - 2.04 (m, 2H) ppm.

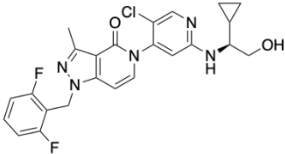
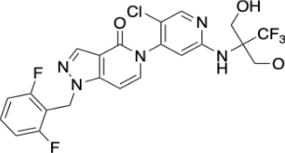
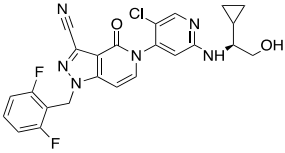
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	<i>d</i> ₂ amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
10	 <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((1-(2,2-dimetilciclopropil)-2-hidroxietyl)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 481.168, encontrada 482.3 (M+1) ⁺ .	
15					
20	 <i>rel</i> -5-(5-cloro-2-(((2 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i>)-4-ciclopropil-1,4-dihidroxiutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 515.154, encontrada 516.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12 (dd, <i>J</i> = 2.8, 0.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.99 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.73 (ddt, <i>J</i> = 13.9, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 1.65 (td, <i>J</i> = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 0.81 (p, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 0.34 (ddt, <i>J</i> = 8.8, 6.2, 3.6 Hz, 2H), 0.25 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 0.20 - 0.14 (m, 1H) ppm.
25					
30	 <i>rel</i> -5-(5-cloro-2-(((2 <i>S</i> [*] ,4 <i>S</i>)-4-	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 515.154, encontrada 516.4 (M+1) ⁺ .	

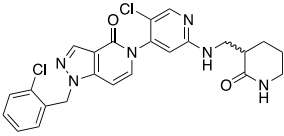
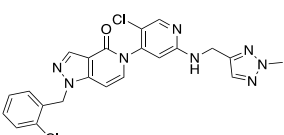
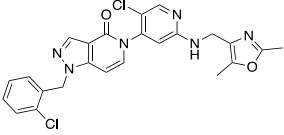
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	ciclopropil-1,4-dihidroxi-2-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				
10	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-7-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S12		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.152, encontrada 468.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 3H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.87 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.38 - 2.34 (m, 3H), 1.05 (br d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 0.56 (br d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 0.49 (br d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 0.43 - 0.29 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
15					
20	 <i>rac</i>-5-(2-(((1,4-oxazepan-6-il)metil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 500.154, encontrada 501.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.07 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 12.3, 5.0 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.52 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 6.8, 3.0 Hz, 1H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.64 (p, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 2.15 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30					

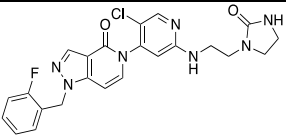
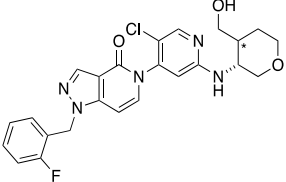
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
210	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((2-oxoazepan-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.148, encontrada 481.3 (M+1) ⁺ .	
211	Pico 1 Syn o anti  <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((4-metil-2-oxopiperidin-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.148, encontrada 481.3 (M+1) ⁺ .	
212	Pico 2 Anti o syn  <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((4-metil-2-oxopiperidin-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.148, encontrada 481.3 (M+1) ⁺ .	

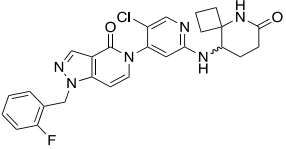
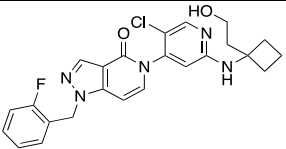
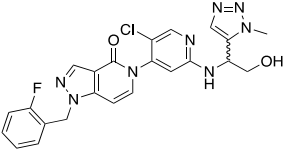
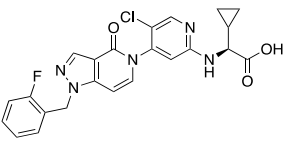
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(fenilmetil-d_2)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	SB1		ESI-MS m/z calc. 437.159, encontrada 438.3 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 11.1, 6.7, 2.1 Hz, 1H), 3.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 1H), 0.66 - 0.60 (m, 1H), 0.57 (qd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H), 0.38 (dq, J = 9.0, 5.7 Hz, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
15 20	Atropisómero 1  5-(5-cloro-2-(((S)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-6-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S4		ESI-MS m/z calc. 471.123, encontrada 472.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
25 30	 5-(2-amino-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 369.079, encontrada 370.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dddd, J = 8.3, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.64 (d, J = 3.2 Hz, 2H) ppm.
	216	S7		ESI-MS m/z calc. 387.070, encontra-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.21

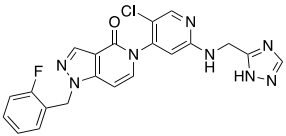
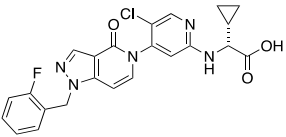
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 5-(2-amino-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			da 387.9 (M+1) ⁺ .	- 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.45 (s, 2H), 5.62 (s, 2H) ppm.
10					
15	217  (<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((2-hidroxipropil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 455.112, encontrada 446.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.73 (dd, <i>J</i> = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 3.79 (dtd, <i>J</i> = 6.3, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 3.26 (ddd, <i>J</i> = 13.3, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 1.09 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.2 Hz, 3H) ppm.
20					
25	Pico 2  <i>rel</i>-5-(5-fluoro-2-((3-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2	Columna OJ de Chiralcel®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 18 % de MeOH (complementado con 20	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.177, encontrada 468.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.6 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 6.95 (dt, <i>J</i> = 7.7, 0.6 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.49 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.18 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.79 (dt, <i>J</i> = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 2.01 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 1.63 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H) ppm.
30					

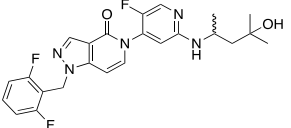
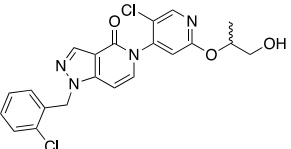
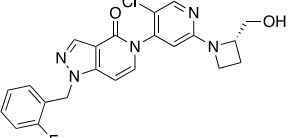
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			mM de amoniacó), 82 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 4.92 min		
219	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietyl)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S14		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.143, encontrada 486.26 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 2H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.78 (m, 2H), 6.57 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 3.48 (br s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.03 - 0.90 (m, 1H), 0.46 - 0.14 (m, 4H) ppm.
220	 5-(5-cloro-2-((1,1,1-trifluoro-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 529.094, encontrada 530.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.48 (q, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.6, 6.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H) ppm.
221	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietyl)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-3-metil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S15		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 496.123 encontrada 497.4 (M+1) ⁺ .	

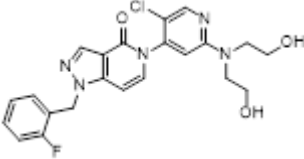
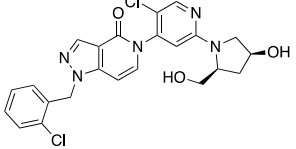
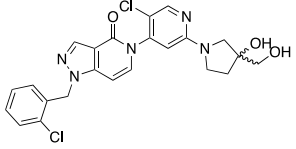
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	(S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxi-etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina-3-carbonitrilo				
10	 <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-(((2-oxopiperidin-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 496.118, encontrada 497.3 (M+1) ⁺ .	
15					
20	 5-(5-cloro-2-(((2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 480.098, encontrada 481.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.02 - 5.33 (m, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H) ppm.
25					
30	 5-(5-cloro-2-(((2,5-dimetiloxazol-4-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 494.102, encontrada 495.5 (M+1) ⁺ .	

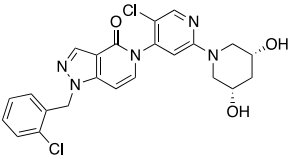
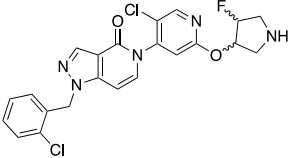
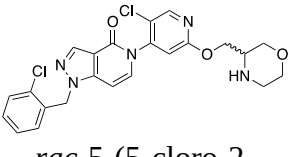
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
5 10	 225 5-(5-cloro-2-((2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 481.143, encontrada 482.2 (M+1) ⁺ .	
15 20 25 30	Diastereómero 1 Pico 2  226 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>R</i>)-4-(hidroximetil)tetrahidro-2<i>H</i>-piran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 30 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 70 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 6.88 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.147, encontrada 484.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 3.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 20.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 1H) ppm.

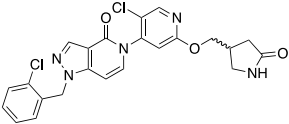
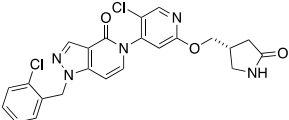
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((6-oxo-5-azaspiro[3.5]nonan-9-yl)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 506.163, encontrada 507.3 (M+1) ⁺ .	
10	 5-(5-cloro-2-((1-(2-hidroxietil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.152, encontrada 468.3 (M+1) ⁺ .	
15	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((2-hidroxi-1-(1-metil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol-5-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 494.138, encontrada 495.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 7.7, 2.3 Hz, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 3H), 4.05 (s, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
20	 Mezcla 3:1 de enantiómeros	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 467.116, encontrada 468.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (dd, <i>J</i> = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s,
25					
30					

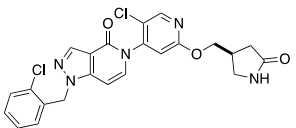
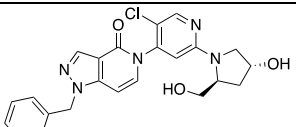
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	Ácido (S)-2-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-ciclopropilacético				1H), 5.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 3.79 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.16 (dt, $J = 8.0$, 5.7, 2.8 Hz, 1H), 0.56 - 0.33 (m, 5H) ppm; H intercambiable no observado.
10	 5-(2-(((1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 450.112, encontrada 451.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.82 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 3H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 4.59 - 4.55 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
15					
20	Pico 1		Columna (R,R)-Whelk-O [®] 1, tamaño de partícula de 5 mm, 25 cm x 21.1 mm de Regis Technologies, Inc. (fase móvil: MeOH al 32 % (complementado con 20 mM de amoníaco), CO ₂ al 68 %; régimen de flujo		
25	 Ácido <i>rel</i>-(R)-2-((5-cloro-4-(1-(2-fluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)piridin-2-il)amino)-2-ciclopropilacético	S2		ESI-MS m/z calc. 467.116, encontrada 468.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (dd, $J = 3.5$, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz), 0.58 - 0.31 (m, 4H) ppm; H intercambiable no observado.
30					

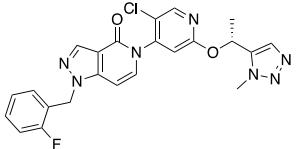
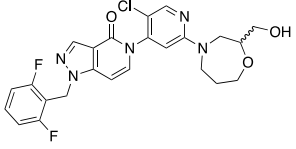
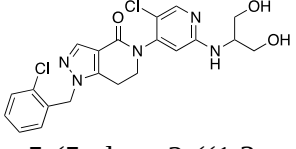
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
			100 ml/min); rt = 4.00 min		
233	 <i>rac</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((4-hidroxi-4-metilpentan-2-il)amino)piridin-4-il)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.188, encontrada 472.2 (M+1) ⁺ .	
265	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((1-hidroxiopropan-2-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 444.076, encontrada 445.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 6.94 (dq, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 5.17 (ddd, <i>J</i> = 10.9, 6.2, 4.8 Hz, 1H), 4.88 (dt, <i>J</i> = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.60 (dt, <i>J</i> = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.53 (tt, <i>J</i> = 10.9, 5.2 Hz, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H) ppm.
266	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-(2-(hidroximetil)azetidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 439.121, encontrada 440.5 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 2H), 4.95 (q, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.25 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 2.32 - 2.28 (m,

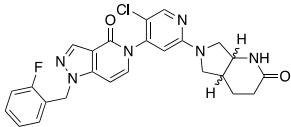
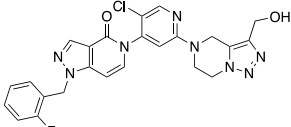
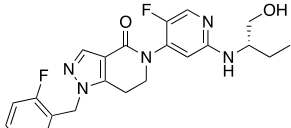
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H) ppm.
5 10	 5-(2-(bis(2-hidroxi-etil)amino)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.132, encontrada 458.5 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.71 - 5.57 (m, 2H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 8H) ppm.
15 20	 5-(5-cloro-2-((2S,4S)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-clorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.102, encontrada 486.1 (M+1) ⁺ .	
25 30	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(3-hidroxi-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-clorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.102, encontrada 486.1 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H) ppm; H

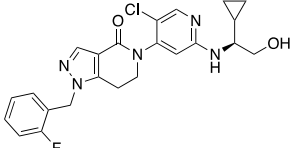
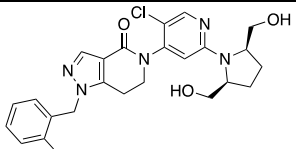
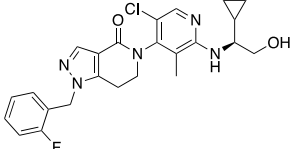
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
					intercambiable no observado.
270	 5-(5-cloro-2-((3R,5S)-3,5-dihidroxi-piperidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.102, encontrada 486.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.68 (q, <i>J</i> = 15.9 Hz, 2H), 4.94 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.29 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.21 - 2.15 (m, 1H), 1.28 (q, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H) ppm.
271	Syn  <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.082, encontrada 474.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 5.69 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 5.36 - 5.14 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H, overlapped with water), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.60 - 2.40 (m, 1H, solapado con solvente) ppm.
272	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(morfolin-3-ilmetoxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 485.102, encontrada 486,3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (d, <i>J</i> = 0.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.63 (m, 2H), 4.25 - 4.13

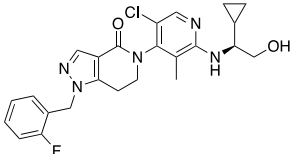
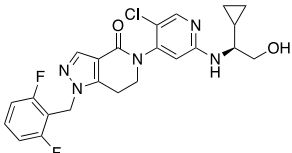
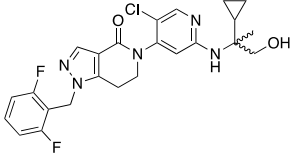
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				(m, 2H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 3.66 (dt, <i>J</i> = 10.9, 2.8 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.23 (dd, <i>J</i> = 10.8, 9.3 Hz, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.76 (dt, <i>J</i> = 22.2, 12.0 Hz, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
273	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.086, encontrada 484.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 2H), 4.36 - 4.26 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 16.7, 9.1 Hz, 1H), 2.05 (dd, <i>J</i> = 16.7, 6.7 Hz, 1H) ppm
274	Pico 1  <i>rel</i>-(<i>R</i>)-5-(5-cloro-2-((5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S1	Columna OJ-H de Chiralcel [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de MeOH (complementado con 20	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.086, encontrada 484.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 3.41 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 7.9, 0.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 2.88 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.02 (m, 1H) ppm.

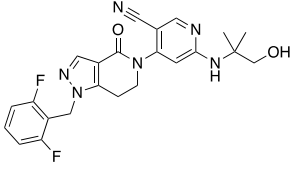
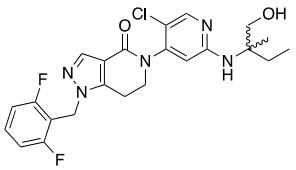
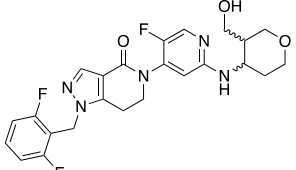
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			mM de amoniacó), 80 % de CO ₂ ; 2 ml/min de régimen de flujo); rt = 5.32 min		
10			Columna OJ-H de Chiralcel [®] , 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 20 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoniacó), 80 % de CO ₂ ; 2 ml/min de régimen de flujo); rt = 6.14 min		
15					
20	275  <i>rel</i> -(<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S1		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 483.086, encontrada 484.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (dtd, <i>J</i> = 18.6, 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 5.74 - 5.64 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 3.41 (dd, <i>J</i> = 9.7, 8.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 2.88 (p, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 16.7, 9.0 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H) ppm.
25					
30	276  5-(5-cloro-2-((2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	

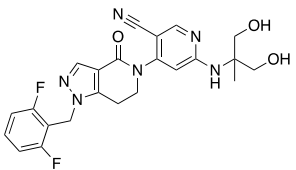
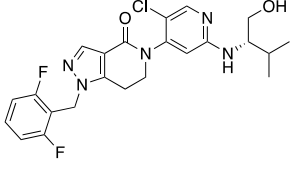
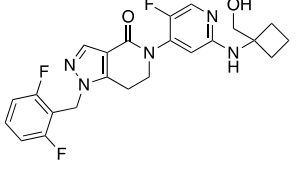
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirrolidin-1-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona				
10	 (R)-5-(5-cloro-2-(1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etoxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S2		ESI-MS m/z calc. 479.127, encontrada 480.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 4.0, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 4H), 6.97 (dd, J = 7.6, 4.0 Hz, 1H), 6.39 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.58 (m, 2H), 4.08 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 1.72 (dd, J = 6.6, 4.3 Hz, 3H) ppm.
15					
20	 rac-5-(5-cloro-2-(2-(hidroximetil)-1,4-oxazepan-4-il)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS m/z calc. 501.138, encontrada 502.0 (M+1) ⁺ .	
25					
30	 5-(5-cloro-2-((1,3-dihidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-clorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S3		ESI-MS m/z calc. 461.102, encontrada 462.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 - 3.75 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 4H), 3.14 (t, J = 6.7 Hz, 2H) ppm.

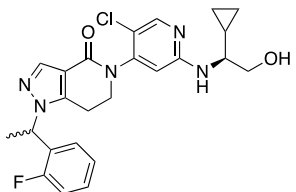
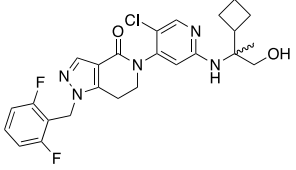
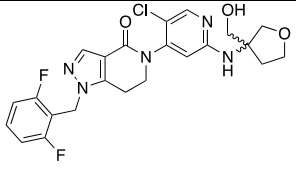
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 280	Syn  <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((4 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i>)-2-oxooctahidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i>]piridin-6-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 492.148, encontrada 493.3 (M+1) ⁺ .	
15 281	 5-(5-cloro-2-(3-(hidroximetil)-6,7-dihidro-[1,2,3]triazolo[1,5- α]pirazin-5(4 <i>H</i>)-il)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencilo)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 506.138, encontrada 507.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.41 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.2, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 6.96 (dt, <i>J</i> = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 5.70 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 15.5 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 2H), 4.14 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H) ppm.
25 282	 (<i>S</i>)-5-(5-fluoro-2-((1-hidroxibutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S5		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 427.182 encontrada 428.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.94 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (dddd, <i>J</i> = 8.2, 7.3, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.15 (m, 3H), 6.56 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, <i>J</i> = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.35 (dd, <i>J</i>

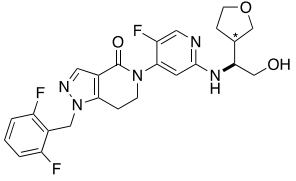
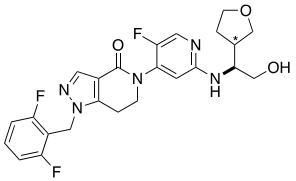
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5					= 10.6, 5.9 Hz, 2H), 3.16 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.74 - 1.59 (m, 1H), 1.41 (dq, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.
10	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S5		ESI-MS m/z calc. 455.152, encontrada 456.1 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 3H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.65 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 3H), 3.19 - 3.13 (m, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 1H), 0.46 - 0.25 (m, 3H), 0.23 - 0.10 (m, 1H) ppm.
15					
20	 5-(2-((2R,5S)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S5		ESI-MS m/z calc. 485.163, encontrada 486.0 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.20 - 3.15 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 4H) ppm.
25	Atropisómero 1				
30	 (S)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S5		ESI-MS m/z calc. 469.168, encontrada 469.9 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 5.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.67 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 1H), 0.43 (s, 1H), 0.39 -

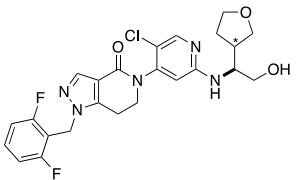
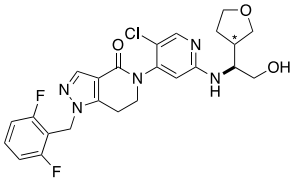
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				0.32 (m, 2H), 0.27 - 0.18 (m, 1H) ppm.
5	Atropisómero 2				¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.93 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 5.76 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 1.96 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 1H), 0.47 - 0.38 (m, 1H), 0.36 - 0.28 (m, 2H), 0.26 - 0.18 (m, 1H) ppm.
10	286  (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S5		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.168, encontrada 470.0 (M+1) ⁺ .	
15	287  (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.143, encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (500 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.5 Hz, 1H), 7.15 - 6.92 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.46 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.30 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.04 (qt, <i>J</i> = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.59 - 0.45 (m, 2H), 0.41 - 0.29 (m, 2H) ppm; H intercambiable no observado.
20	288  <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((2-ciclopropil-1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.159, encontrada 488.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.12 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.09 (q, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 3.59 (dd, <i>J</i> =
25					
30					

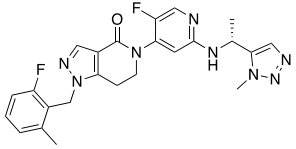
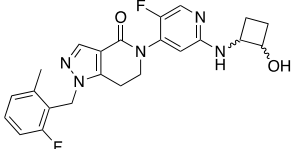
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				10.7, 5.8 Hz, 1H), 1.40 (ddd, $J = 14.0, 8.1, 6.0$ Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.50 - 0.12 (m, 4H) ppm.
10	 4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-5H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino) nicotinonitrilo	S8		ESI-MS m/z calc. 452.177, encontrada 451.1 (M-1).	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.93 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.32 (s, 6H) ppm.
15	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((1-hidroxi-2-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahydro-4H-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS m/z calc. 475.159, encontrada 476.3 (M+1) $^+$.	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (tt, $J = 8.5, 6.7$ Hz, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.99 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 - 3.46 (m, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 3H), 1.90 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 1H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm.
25	Syn				
30	 <i>rac</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((3R,4S)-3-(hidroximetil) tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)piridin-4-il)-	S8		ESI-MS m/z calc. 487.183, encontrada 489.5 (M+1) $^+$.	

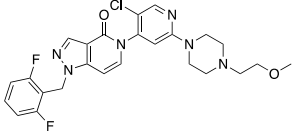
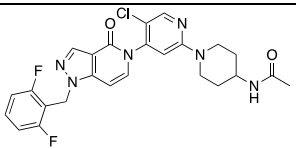
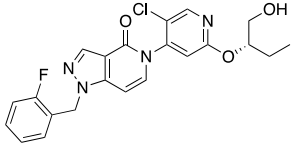
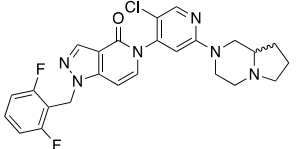
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
292	 4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)-6-((1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)amino) nicotinonitrilo	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 468.172, encontrada 469.4 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.85 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.7 Hz, 2H), 3.58 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H) ppm.
293	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencilo)-1,5,6,7-tetrahidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 475.159, encontrada 474.1 (M-1) ⁻ .	
294	 1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-((1-(hidroximetil)ciclobutl)amino)piridin-4-il)-1,5,6,7-tetrahidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 457.173, encontrada 458.3 (M+1) ⁺ .	

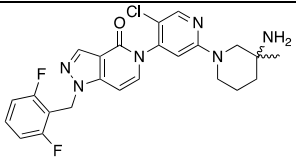
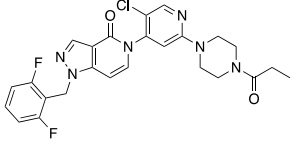
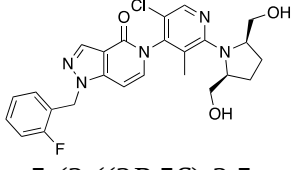
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(((<i>S</i>)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(1-(2-fluorofenil)etil)-1,5,6,7-tetrahidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S17		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.168, encontrada 470.3 (<i>M</i> +1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 12.0, 7.8 Hz, 2H), 6.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.94 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.97 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.42 (m, 3H), 3.26 (dt, <i>J</i> = 16.8, 6.3 Hz, 1H), 2.90 (dt, <i>J</i> = 15.7, 7.3 Hz, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.06 - 0.84 (m, 1H), 0.51 - 0.10 (m, 4H) ppm.
15 20	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((2-ciclobutil-1-hidroxipropan-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 501.174, encontrada 502.2 (<i>M</i> +1) ⁺ .	
25 30	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-((3-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-il)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 489.138, encontrada 490.2 (<i>M</i> +1) ⁺ .	
	Pico 1	S8	Columna IB de Chiral-	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.183,	

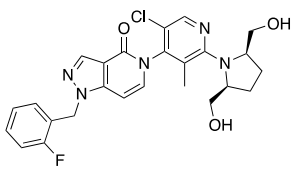
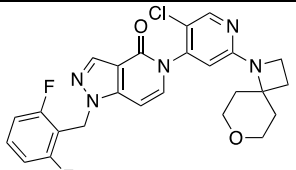
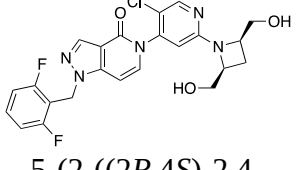
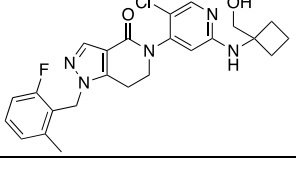
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1,5,6,7-tetrahydro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona		pak [®] , 5 m tamaño de partícula m, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 35 % <i>i</i> PrOH (complementado con amoniaco 20 mM), 65 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 7.34 min	encontrada 488.3 (M+1) ⁺ .	
10					
15					
20	Pico 3		Columna IB de Chiralpak [®] , 5 m tamaño de partícula m, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 35 % <i>i</i> PrOH (complementado con amoniaco 20 mM), 65 % de CO ₂ ; régimen		
25	 <i>rel</i>-1-(2,6-difluorobencil)-5-(5-fluoro-2-(((1<i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1,5,6,7-tetrahydro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S8	Columna IB de Chiralpak [®] , 5 m tamaño de partícula m, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 35 % <i>i</i> PrOH (complementado con amoniaco 20 mM), 65 % de CO ₂ ; régimen	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.183, encontrada 488.3 (M+1) ⁺ .	
30					

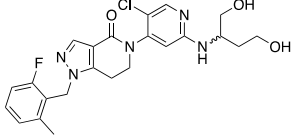
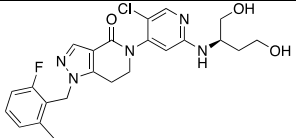
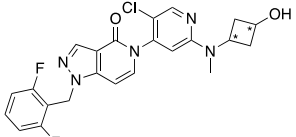
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5			de flujo 100 ml/min); rt = 13.07 min		
10	Pico 1		Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 33 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 67 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 4.84 min		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (td, <i>J</i> = 8.2, 4.3 Hz, 1H), 3.59 (td, <i>J</i> = 8.1, 7.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.46 (p, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.65 (dq, <i>J</i> = 12.2, 8.2 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
15	300	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 503.154, encontrada 504.3 (M+1) ⁺ .	
20	 <i>rel</i> -5-(5-cloro-2-(((1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
25	Pico 3		Columna IB de Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corpora-		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (tt, <i>J</i> = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 3H), 3.62 (td, <i>J</i> = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.40 (m,
30	301	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 503.154, encontrada 504.3 (M+1) ⁺ .	
	 <i>rel</i> -5-(5-cloro-2-(((1 <i>S</i>)-2-hidroxi-1-(tetrahydrofuran-3-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				

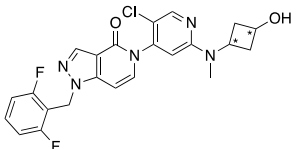
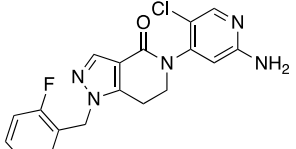
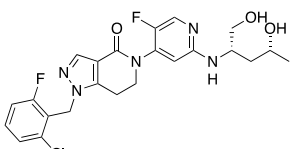
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona		tion (fase móvil: 33 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 67 % de CO ₂ ; 100 ml/min de régimen de flujo); rt = 9.06 min		2H), 3.22 (s, 1H), 2.48 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.63 (dq, <i>J</i> = 12.2, 8.3 Hz, 2H) ppm.
10					
15	 (R)-5-(5-fluoro-2-((1-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S10		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 478.204, encontrada 479.3 (M+1) ⁺ .	
20					
25	Anti  <i>rac</i> -5-(5-fluoro-2-(((1S,2S)-2-hidroxiciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S10		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 439.182, encontrada 440.3 (M+1) ⁺ .	
30					

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
5	 5-(5-cloro-2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 514.170, encontrada 515.0 (M+1) ⁺ .	
10					
15	 <i>N</i>-(1-(5-cloro-4-(1-(2,6-difluorobencil)-4-oxo-1,4-dihidro-5<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-5-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)acetamida	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 512.154, encontrada 513.3 (M+1) ⁺ .	
20	 (<i>S</i>)-5-(5-cloro-2-((1-hidroxibutan-2-il)oxi)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 442.121, encontrada 441.1 (M-1) ⁻ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.16 (sxt, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 0.97 (td, <i>J</i> = 7.4, 2.1 Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
25					
30	 <i>rac</i>-5-(5-cloro-2-(hexahidropirrol[1,2-<i>c</i>]piridin-4-il)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 496.159, encontrada 497.0 (M+1) ⁺ .	

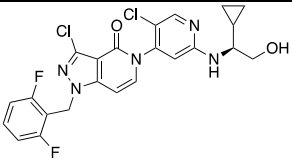
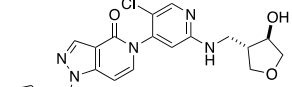
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	<i>a</i>]pirazin-2(1 <i>H</i>)-il)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				
10	 <i>rac</i> -5-(2-(3-amino-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 484.159, encontrada 485.0 (M+1) ⁺ .	
15	 5-(5-cloro-2-(4-propionilpiperazin-1-il)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 512.154, encontrada 513.2 (M+1) ⁺ .	
20					
25	Atropisómero 1  5-(2-((2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-cloro-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 497.163, encontrada 496.1 (M-1) ⁻ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.69 - 4.65 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 4H) ppm.
30					

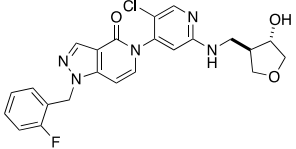
Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5 10	Atropisómero 2  5-(2-((2<i>R</i>,5<i>S</i>)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-5-cloro-3-metilpiridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 497.163, encontrada 496.2 (M-1) ⁻ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.30 - 3.16 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.92 - 1.85 (m, 3H), 1.87 - 1.77 (m, 1H) ppm.
15 20	 5-(5-cloro-2-(7-oxa-1-azaspiro[3.5]nonan-1-il)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 497.143, encontrada 498.0 (M+1) ⁺ .	
25	 5-(2-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2,4-bis(hidroximetil)azetidin-1-il)-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 487.122, encontrada 488.0 (M+1) ⁺ .	
30		S10		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.168, encontrada	

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	5-(5-cloro-2-((1-(hidroximetil)ciclobutil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona			da 470.3 (M+1) ⁺ .	
10	 <i>rac</i> -5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxiбутан-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S10		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.163, encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	
15					
20	 <i>(R)</i> -5-(5-cloro-2-((1,4-dihidroxiбутан-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluoro-6-metilbencil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S10		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 473.163, encontrada 474.3 (M+1) ⁺ .	
25	Pico 1 Syn o anti				¹ H NMR (500 MHz, Acetonitrilo- <i>d</i> ₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.54 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.14 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.66 - 2.55 (m,
30	 5-(5-cloro-2-((3-hidroxiciclobutil)(metil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.127, encontrada 472.2 (M+1) ⁺ .	

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona				2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H) ppm.
5	Pico 2 Anti o syn				¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 2H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 5.03 - 5.00 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 2H) ppm.
10	318  5-(5-cloro-2-((3-hidroxiciclobutil)(metil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S7		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 471.127, encontrada 472.4 (M+1) ⁺ .	
15	319  5-(2-amino-5-cloropiridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencilo)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S8		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 389.085, encontrada 390.2 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.99 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (tt, <i>J</i> = 8.4, 6.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H) ppm.
25	320  <i>rel</i> -1-(2-cloro-6-fluorobencil)-5-(2-(((2 <i>S</i> [*] ,4 <i>R</i>)-1,4-dihidroxipentan-2-il)amino)-5-fluoropiridin-4-il)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-ona	S11		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 491.154, encontrada 492.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.91 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 (td, <i>J</i> = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.31 (ddd, <i>J</i> = 9.5, 8.3, 1.2 Hz, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 3.45 (dt, <i>J</i> = 10.2, 5.0 Hz, 1H), 3.24 (t, <i>J</i> = 6.6

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5					Hz, 2H), 1.60 (ddd, $J = 13.4, 9.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.43 (ddd, $J = 13.3, 9.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm.
10	321	SB3		ESI-MS m/z calc. 457.168, encontrada 458.3 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.23 - 7.11 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.47 - 5.38 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm; H intercambiable no observado.
15	322	S2		ESI-MS m/z calc. 456.136, encontrada 457.2 (M+1) ⁺ .	¹ H RMN (400 MHz, metanol- <i>d</i> ₄) δ 8.29 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 7.8, 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.00 - 0.97 (m, 6H) ppm; H intercambiable no observado.
20	323	S15		ESI-MS m/z calc. 496.123 encontrada 497.4 (M+1) ⁺ .	
25					
30					

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
	c]piridina-3-carbonitrilo				
324	 (S)-3-cloro-5-(5-cloro-2-((1-ciclopropil-2-hidroxietil)amino)piridin-4-il)-1-(2,6-difluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S18		ESI-MS <i>m/z</i> calc. 505.088, encontrada 506.1 (M+1) ⁺ .	
325	Pico 1  <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona	S2	Columna IC de Chiralpak [®] , 5 mm de tamaño de partícula m, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 40 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 5.08 min	ESI-MS <i>m/z</i> calc. 469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (tdd, <i>J</i> = 7.5, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.06 (dq, <i>J</i> = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 3.87 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.16 (tt, <i>J</i> = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 2.32 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H) ppm; H intercambiable no observado.
326	Pico 2	S2	Columna IC de	ESI-MS <i>m/z</i> calc.	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 - 8.16

Núm. de comp.	Estructura del compuesto/Nombre del compuesto	Material inicial	Condiciones SFC si procede	LC/MS	RMN (desplazamientos en ppm)
5	 <i>rel</i>-5-(5-cloro-2-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)metil)amino)piridin-4-il)-1-(2-fluorobencil)-1,5-dihidro-4<i>H</i>-pirazolo[4,3-<i>c</i>]piridin-4-ona		Chiralpak®, 5 mm de tamaño de partícula, 25 cm x 20 mm de Daicel Corporation (fase móvil: 40 % de MeOH (complementado con 20 mM de amoníaco), 60 % de CO ₂ ; régimen de flujo 100 ml/min); rt = 6.59 min	469.132, encontrada 470.3 (M+1) ⁺ .	(m, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dddd, <i>J</i> = 9.0, 7.3, 5.4, 1.9 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.06 (dq, <i>J</i> = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 1H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 3.26 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.15 (dq, <i>J</i> = 13.4, 6.2 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H) ppm; H intercambiable no observado.

Datos de actividad biológica

Los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa e IIb, que tienen actividad como se detecta en el ensayo descrito más abajo mediante el uso de la evaluación combinada de EC₅₀/Emáx descrita más abajo, son útiles como correctores de PC1 que aumentan la PC1 de superficie celular funcional. Un compuesto de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa o IIb que demuestra actividad detectable exhibe un valor de Emáx ≥ 3.0. Emáx puede calcularse mediante cualquier método conocido en la técnica.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb son compuestos que tienen una actividad detectada en el ensayo descrito más abajo, tales compuestos que tienen una EC₅₀ que es ≤ 1.0 μM o que tienen una actividad detectable basada en un valor de EC₅₀ > 1.0 μM combinado con una puntuación Emáx de ≥ 3.0. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa y IIb son compuestos que tienen un valor de EC₅₀ que es ≤ 0.05 μM, > 0.05 μM pero ≤ 0.2 μM,

> 0.2 μ M pero $\leq$ 1.0 μ M, o que tienen una actividad detectable basada en un valor de $EC_{50} > 1.0$ μ M combinado con una puntuación de $Emax$ de ≥ 3.0 , como se detecta en el ensayo descrito a continuación. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb son compuestos que tienen un valor de EC_{50} que es ≤ 1.0 μ M como se detecta en el ensayo descrito más abajo. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa y IIb que no tienen actividad en el ensayo descrito más abajo mediante el uso de la evaluación de $EC_{50}/Emax$ combinada descritas anteriormente se excluyen de la invención.

I. Ensayo

Medición de la superficie celular PC1 en estirpes celulares HEK293 que sobreexpresan PC1 mutante

10 Descripción general del ensayo

Para la evaluación rutinaria del impacto del compuesto sobre el tráfico de PC1 mutante, se desarrolló un ensayo basado en la luminiscencia de todo el pocillo de las células HEK293. Se estableció una estirpe celular con sobreexpresión estable de PKD L2816P modificado en el extremo N con la etiqueta de epítipo HiBiTTM de 11 aminoácidos y sobreexpresión de PKD2 WT a partir de un locus genómico aleatorio mediante integración lentivírica. La expresión de ambas poliquistinas se verificó mediante ensayos de inmunoelectrotransferencia y de superficie celular. Al inicio, L2816P predominantemente se pliega mal y no se transporta a la superficie celular, lo que da como resultado una señal de baja luminiscencia de las células sondeadas con el sistema de detección extracelular Nano-Glo HiBiT. La incubación aguda a temperaturas reducidas da como resultado niveles elevados de PC1 en la superficie celular como se revela por un aumento en la luminiscencia.

20 Reactivos

DMEM, HEPES, NEAA, G418, Puromycin, Blastidicin, TrypLE, PBS y Doxycycline se obtuvieron por Thermo Fisher (Loughborough, Reino Unido). El FBS se obtuvo de Life Technologies (Paisley, Reino Unido). Los kits de ensayo Nano-Glo[®] HiBiT (N2422, lote 0000523864) se obtuvieron de Promega (Southampton, Reino Unido). El kit Jump-InTM T-RexTM HEK293 (A15008) se obtuvo de Thermo Fisher (Loughborough, Reino Unido). Se obtuvo el lavador/dispensador BioTek (EL406) de Agilent (Wokingham, Reino Unido). El lector PHERAstar se obtuvo de BMG LABTECH (Aylesbury, Reino Unido).

Protocolo de ensayo

30 Las células HEK293 que expresan L2816P PKD1 marcado con HiBiT se mantuvieron en el Medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, aminoácido 1X no esencial (NEAA) 1X (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazineetanosulfónico)

(HEPES), 500 µg/ml de G418, 10 µg/ml de puromicina, 5 µg/ml de blasticidina y 1 µg/ml de doxiciclina. 24 horas antes de ejecutar el ensayo, las células se disociaron con solución TrypLE después del lavado con salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) 1X. Las células se recolectaron y se sembraron a una densidad de 5,000 células/pocillo en volumen de 25 µl en placas de 384 pocillos Corning que contenían 125 nl de compuesto predispensado. Los datos de respuesta de concentración se generaron por duplicado a lo largo de 10 puntos a concentraciones finales del ensayo de 0.00320 µM a 50.0 µM. Las placas de ensayo se incubaron a 37 °C/5 % de CO₂ durante 24 horas y luego se lavaron 7x con DPBS antes de la adición del reactivo de detección. El péptido LgBiT™ contenido dentro del reactivo de detección se une con alta afinidad a cualquier PC1 L2816P marcado con HiBiT en la superficie celular, generando una señal luminiscente. Después de la adición del reactivo de detección, las placas se leyeron en un lector de luminiscencia. Los datos sin procesar se convirtieron para multiplicar la diferencia con respecto al inicio al dividir la señal por la media del control neutro ($E_{máx}$, células tratadas con DMSO). Los datos normalizados se ajustaron con un modelo Hill de 3 parámetros (EC_{50} , pendiente Hill, Sinf). Modificaciones y variaciones de las modalidades descritas en la presente descripción pueden realizarse sin apartarse del alcance, como es evidente para los expertos en la técnica. Las modalidades específicas descritas en la presente descripción se ofrecen solo a modo de ejemplo.

II. Datos de actividad

La siguiente tabla representa la actividad de ERPAD/PC1 para compuestos representativos de la invención generados mediante el uso del ensayo descrito anteriormente, en donde “++++” indica que el valor de EC_{50} es ≤ 0.05 µM; “+++” indica que el valor de EC_{50} es > 0.05 µM pero ≤ 0.2 µM; “++” indica que el valor de EC_{50} es > 0.2 µM pero ≤ 1.0 µM; y “+” indica que el compuesto demuestra actividad detectable basada en un valor de $EC_{50} > 1.0$ µM combinado con una puntuación de $E_{máx}$ de ≥ 3.0 . “ND” indica que el compuesto 327 no se probó para la actividad ADPKD/PC1 a partir de la fecha de presentación de esta solicitud, pero se espera que tenga actividad detectable en el ensayo descrito anteriormente.

Tabla 15. Datos de actividad biológica para los Compuestos 1 a 233 y 248 a 327

Compuesto núm.	Actividad detectable	Compuesto núm.	Actividad detectable
1	++++	50	++
2	++	51	++
3	+++	52	++
4	++	53	++
5	+	54	+++

Compuesto núm.	Actividad detectable	Compuesto núm.	Actividad detectable
6	+++	55	++
7	++++	56	+++
8	++++	57	++
9	++++	58	++
10	++	59	+++
11	+	60	++
12	+++	61	+++
13	++	62	++
14	+++	63	+++
15	+++	64	++
16	++++	65	++
17	++	66	++
18	+++	67	++++
19	++	68	+++
20	+++	69	+
21	++	70	++
22	+	71	++
23	+++	72	++
24	++	73	++
25	+++	74	+
26	+++	75	+++
27	+++	76	++
28	++	77	++
29	++	78	++
30	+++	79	++
31	++	80	++
32	+++	81	++
33	++	82	+++
34	++	83	+++
35	+	84	++++
36	+	85	+++
37	++	86	+++
38	++	87	++
39	++	88	+++
40	++	89	++
41	++	90	+
42	++	91	++
43	++	92	+++
44	++	93	++
45	++++	94	+++
46	++	95	++
47	+++	96	+++
48	++	97	++
49	++	98	+++

	Compuesto núm.	Actividad detectable	Compuesto núm.	Actividad detectable
5	99	++++	150	++
	100	++++	151	+++
	101	++	152	++
	102	+++	153	++++
	103	+	154	+++
10	104	++	155	+++
	105	+++	156	++++
	106	+++	157	+
	107	++	158	+++
	108	+++	159	++
15	109	+++	160	+++
	110	+++	161	+++
	111	++	162	++
	112	++	163	++++
	113	++	164	+++
20	114	++	165	+++
	115	++	166	++++
	116	+	167	+++
	117	+	168	+++
	118	++	169	+++
25	119	++	170	+++
	120	+	171	+++
	121	+++	172	+++
	122	++	173	+
	123	++	174	++
30	124	+	175	+++
	125	++	176	+++
	126	+++	177	++++
	127	+++	178	++
	128	++	179	+++
	129	++	180	++
	130	++++	181	+++
	131	++++	182	++
	132	+++	183	++
	133	+++	184	++++
	134	++	185	+++
	135	++	186	++
	136	+++	187	++++
	137	++++	188	++
	138	++	189	+++
	139	++++	190	+++
	140	+	191	++
	141	+++	192	++++
	142	++++	193	+

	Compuesto núm.	Actividad detectable	Compuesto núm.	Actividad detectable
5	143	+++	194	+++
	144	++	195	+++
	145	++	196	+++
	146	++++	197	+++
	147	++	198	+++
10	148	++	199	++
	149	++++	200	++++
	201	++	266	+
	202	+++	267	++
	203	++	268	+++
15	204	++++	269	++
	205	+++	270	+
	206	+++	271	+
	207	++++	272	+
	208	+	273	+
20	209	+++	274	+
	210	++	275	+
	211	+++	276	++
	212	+++	277	++
	213	++	278	++
25	214	++++	279	++
	215	+++	280	+
	216	+++	281	+
	217	++++	282	++
	218	+++	283	++
30	219	+++	284	++++
	220	+++	285	++++
	221	+++	286	+
	222	+++	287	+++
	223	+++	288	++++
	224	+	289	++
	225	++	290	+++
	226	+++	291	+++
	227	+++	292	++
	228	++++	293	+++
	229	++	294	++
	230	+++	295	+
	231	++	296	++++
	232	+++	297	++++
	233	++	298	+++
	248	+	299	+++
	249	+	300	+++
	250	+	301	+++
	251	+++	302	+

Compuesto núm.	Actividad detectable	Compuesto núm.	Actividad detectable
252	++	303	++
253	+	304	+
254	+	305	++
255	++	306	++
256	++	307	++
257	++	308	++
258	++	309	++
259	++	310	++
260	++	311	+
261	+	312	++
262	++	313	++
263	++	314	+++
264	+	315	+++
265	+	316	++
317	++	323	++
318	++	324	+
319	++	325	++
320	++	326	+++
321	+	327	ND
322	++		

Otras modalidades

Todas las publicaciones y patentes a las que se refiere esta descripción se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad en la misma extensión como si cada publicación individual o solicitud de patente se especificara e indicara individualmente para ser incorporada como referencia en su totalidad. En caso de que el significado de los términos en cualquiera de las patentes o publicaciones incorporadas como referencia entre en conflicto con el significado de los términos usados en esta descripción, el significado de los términos definidos en la descripción pretende ser el control.

La descripción que antecede describe y revela meramente modalidades ilustrativas de la presente descripción. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente, de dicha discusión y de las reivindicaciones acompañantes, que pueden hacerse diversos cambios, modificaciones, y variaciones en las mismas sin apartarse del espíritu y alcance de esta descripción como se define en las siguientes reivindicaciones.