

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 987**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2014 PCT/US2014/044988**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.01.2015 WO15002915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2014 E 14741757 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 3016951**

54 Título: **Derivados de pirido-carboxamidas tricíclicas como inhibidores de ROCK**

30 Prioridad:

**02.07.2013 US 201361842098 P**

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

**26.09.2017**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**QUAN, MIMI L.;  
HU, ZILUN;  
WANG, CAILAN y  
PATIL, SHARANABASAPPA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 633 987 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirido-carboxamidas tricíclicas como inhibidores de ROCK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de carboxamidas tricíclicas nuevos, a composiciones que contienen a los mismos y su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados con la actividad anómala de Rho quinasa.

10

**Antecedentes de la invención**

Rho-quinasa (ROCK) es un miembro de la familia de las proteínas serina-treonina quinastas. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki T. *et al.*, *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una proteína de unión a GTP (proteína G) pequeña que desempeña un papel clave en múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua en todos los tejidos. La ruta de señalización de RhoA/ROCK está implicada en varias funciones celulares, tales como la organización de la actina, la adhesión celular, la migración celular y la citocinesis (Riento, K. *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003)). También está implicada de forma directa en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997)). Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. ROCK activado fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, lo que inhibe la actividad de la fosfatasa y conduce a la contracción. La contracción del músculo liso de la vasculatura aumenta la tensión arterial, lo que conduce a hipertensión.

15

20

25

30

Existe una considerable evidencia en la bibliografía acerca de que la ruta de señalización de RhoA/ROCK desempeña un papel importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo la angiotensina II (Yamakawa, T. *et al.*, *Hypertension*, 35:313-318 (2000)), la urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001)), la endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al.*, *Hepatology*, 33:74-80 (2001)), la serotonina (Shimokawa H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000)), la norepinefrina (Martínez, M.C. *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGDF) (Kishi, H. *et al.*, *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogenia de enfermedades cardiovasculares.

35

40

En la bibliografía, estudios adicionales, algunos utilizando los conocidos inhibidores de ROCK fasudilo (Asano, T. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, 389:990-994 (1997)) ilustran adicionalmente el vínculo entre ROCK y las enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, se ha demostrado que la expresión y la actividad de ROCK es elevada en ratas hipertensas de forma espontánea, lo que sugiere un vínculo con el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, *Nature*, citado anteriormente) ha mostrado disminuir de forma significativa la tensión arterial en tres modelos de rata de hipertensión, incluyendo el de rata hipertensa de forma espontánea, los modelos de rata hipertensa renal y de rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, mientras tiene solo un efecto menor sobre la tensión arterial de las ratas de control. Esto refuerza el vínculo entre ROCK e hipertensión.

45

50

Otros estudios sugieren un vínculo entre ROCK y la aterosclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma dominante negativa de ROCK suprimió la formación de la neoíntima después del daño por globo en arterias femorales de porcino (Eto, Y. *et al.*, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de la neoíntima en ratas (Sawada, N. *et al.*, *Circulation*, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo de porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, el tratamiento prolongado con el inhibidor de ROCK fasudilo mostró reducir de forma progresiva la estenosis coronaria, así como promover una regresión del remodelado coronario constrictivo (Shimokawa, H. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001)).

55

Investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de rata de ictus fasudilo mostró reducir tanto el tamaño del infarto como la deficiencia neurológica (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000)). El inhibidor de ROCK Y-27632 demostró mejorar la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardiaca congestiva de ratas sensibles a la sal Dahl (Kobayashi, N. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002)).

60

65

Otros estudios en animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales, incluyendo el vasoespasma coronario (Shimokawa, H. *et al.*, *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999)), el vasoespasma cerebral (Sato, M. *et al.*, *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000)), la lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005)), la hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. *et al.*, *Heart*, 91:391-392 (2005)), la angina (Shimokawa, H. *et al.*, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002)), las nefropatías (Satoh, S. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) y la disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. *et al.*, *Endocrine*, 23:167-176 (2004)).

En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización de RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios que compiten que alteran la migración productiva de monocitos (Worthylake, R.A. *et al.*, J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)). También se ha descrito que los inhibidores de molécula pequeña de Rho Quinasa tienen la capacidad de inhibir *in vitro* la quimiotaxis mediada por MCP-1 (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de las células inmunitarias de la ruta de señalización de RhoA/ROCK, se podría anticipar que la inhibición de Rho Quinasa también debería proporcionar un beneficio para las enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan evidencia de un vínculo entre ROCK y las enfermedades cardiovasculares, incluyendo hipertensión, aterosclerosis, restenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasmos coronario, vasoespasmos cerebrales, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina, así como nefropatías y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican la hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. *et al.*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25:1767-1775 (2005)). Además, se ha señalado a Rho-quinasa como una diana de fármacos para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias (Henry, P.J. *et al.*, Pulm. Pharmacol. Ther., 18:67-74 (2005)), el cáncer (Rattan, R. *et al.*, J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D. *et al.*, Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), las enfermedades fibróticas (Jiang, C. *et al.*, Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. *et al.*, Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, el ictus y el dolor neuropático (Mueller, B.K. *et al.*, Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X. *et al.*, J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)).

Existe todavía una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar las enfermedades cardiovasculares. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (Circulation, 125:e2-e220 (2012)), se informó que las enfermedades cardiovasculares suponen el 32,8 % de todos los fallecimientos en los Estados Unidos, suponiendo la cardiopatía coronaria ~1 de 6 fallecimientos totales en los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se encontró que ~ 33,5 % de la población adulta de Estados Unidos era hipertensa y se estimó que en 2010, ~6,6 millones de adultos tendría insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos. Por lo tanto, a pesar de la cantidad de medicamentos disponibles para tratar las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluyendo los diuréticos, los beta bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de angiotensina y los bloqueantes de los canales de calcio, en muchos pacientes las ECV siguen estando mal controladas o siendo resistentes a la actual medicación.

Los documentos WO 2011/062766 y WO 2012/054367 divulgan inhibidores de Rho quinasa. Otros documentos tales como WO2011/159857 y WO 01/68648 se refieren a inhibidores ItK. Aunque existen muchos informes acerca de inhibidores de ROCK en investigación (véase, por ejemplo, la Publicación de Estados Unidos N.º 2008/0275062 A1), fasudilo es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento del vasoespasmos cerebral. Sigue habiendo una necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades neurológicas, las nefropatías, las enfermedades fibróticas, el asma bronquial, la disfunción eréctil y el glaucoma.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevos derivados de carboxiamidas tricíclicas que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de las Rho quinasa.

La presente invención también proporciona procedimientos e intermediarios para fabricar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos asociados con la actividad anómala de ROCK.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse en una terapia.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada con la actividad anómala de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada. Los ejemplos de tales enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo, la hipertensión, la aterosclerosis, la restenosis, el ictus, la

insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, la arteriopatía coronaria, la arteriopatía periférica, el vasoespasmio coronario, el vasoespasmio cerebral, la lesión por isquemia/reperfusión, la hipertensión pulmonar, la angina, la disfunción eréctil y las nefropatías.

5 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican la hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma.

10 En otro aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas al menos en parte por Rho quinasa, incluyendo enfermedades fibróticas, oncológicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad intestinal inflamatoria.

15 En otros aspectos adicionales, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos anteriormente mencionados, a procedimientos para preparar los compuestos anteriormente mencionados y a los intermediarios utilizados en estos procedimientos.

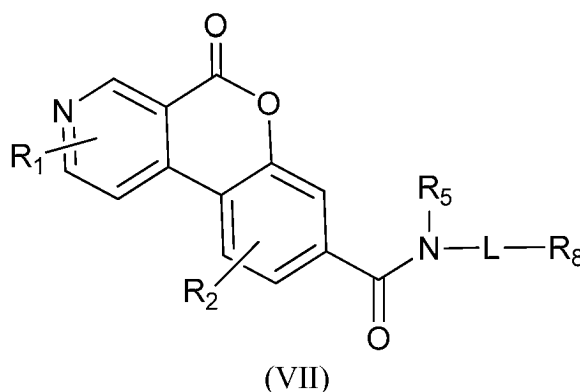
20 Los compuestos de la invención pueden utilizarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más, preferentemente uno a dos de otros agentes.

Estas y otras características de la invención se expondrán de manera extensa a medida que avance la divulgación.

### Descripción detallada de la invención

#### 25 I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):



30 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

L se selecciona independientemente entre  $-(CR_6R_7)_q$ ,  $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ ,  $-(CR_6R_7)_sO-$  y  $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ;

35  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ , -Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$  y  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

40  $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,

45  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ; como alternativa,  $R_6$  y  $R_7$  junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;

como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos  $R_6$  adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_8$  se selecciona entre arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_9$ ;

50  $R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $=O$ ,

nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_a)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_a)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_r$

OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>; como alternativa, dos grupos R<sub>g</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Oalquilo C<sub>1-5</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

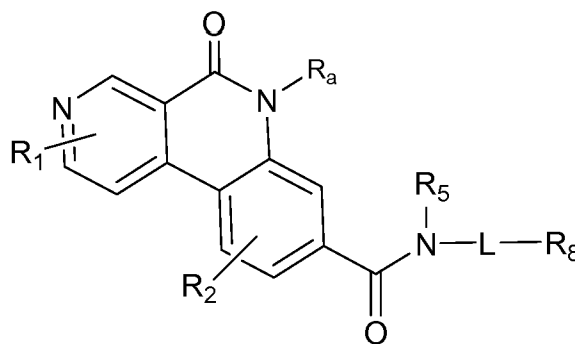
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIII):



(VIII)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

L se selecciona independientemente entre -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub><sup>-</sup>, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>O<sup>-</sup> y -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>C(O)<sup>-</sup>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>; como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O,

nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>

OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 como alternativa, dos grupos R<sub>g</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,  
 O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Oalquilo C<sub>1-5</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

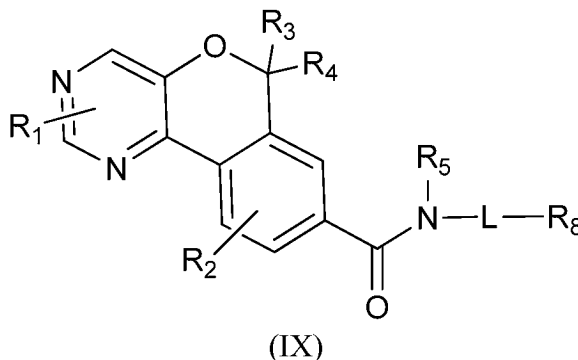
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IX):



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

L se selecciona independientemente entre -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub><sup>-</sup>, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>O<sup>-</sup> y -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>C(O)<sup>-</sup>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquinilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(C H<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;

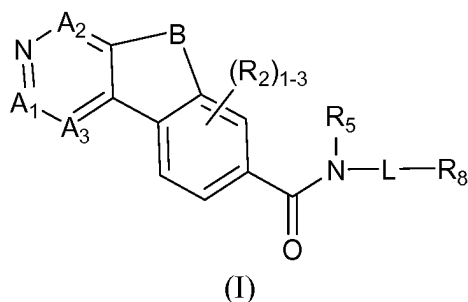
R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>,

- $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_a)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -heterociclilo,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -arilo y  $-(\text{CHR}_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ;  
 5 como alternativa, dos grupos  $\text{R}_e$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $\text{R}_e$ ;  
 $\text{R}_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; o  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;  
 10  $\text{R}_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;  
 $\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 15  $\text{R}_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;  
 $\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub>,  
 $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  $-(\text{CH}_2)_r$ Oalquilo C<sub>1-5</sub>,  
 20  $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})$ alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ , S(O) $_p\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $-\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(O)_p$ alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O) $_p$ alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 $\text{R}_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;  
 $p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;  
 $q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;  
 25  $r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y  
 $s$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IX), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos,  
 30 en donde

- $L$  es  $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$ ;  
 $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son H;  
 $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan independientemente entre H, F y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;  
 $\text{R}_5$  es H;  
 35  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;  
 $\text{R}_8$  se selecciona entre arilo y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; y  
 $\text{R}_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>,  $-\text{C}(=\text{O})\text{Oalquilo}$  C<sub>1-4</sub>,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHalquilo}$  C<sub>1-4</sub>,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHcicloalquilo}$  C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo; otras variables son como se definen en la Fórmula (IX) anterior.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I),



45 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- $\text{A}_1$  y  $\text{A}_2$  son CR<sub>1</sub>;  
 $\text{A}_3$  se selecciona independientemente entre N y CR<sub>1</sub>;  
 $B$  se selecciona independientemente  
 50 entre  $-\text{O}-$ ,  $-\text{CR}_3\text{R}_4\text{O}-$ ,  $-\text{OCR}_3\text{R}_4-$ ,  $-\text{NR}_a-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a-$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(\text{O})-$  y  $-\text{S}-$ ;  
 $L$  se selecciona independientemente entre  $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$ ,  $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{NR}_5(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$ ,  $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{O}(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$  y  $-(\text{CR}_6\text{R}_7)_s\text{C}(\text{O})(\text{CR}_6\text{R}_7)_q$ ;  
 $\text{R}_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{Oalquilo}$  C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ , alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  
 55  $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  
 $(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,

$-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_2$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $\text{NR}_a\text{R}_a$ , -Oalquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ;

5  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan independientemente entre H, F, OH, CN,  $\text{NR}_a\text{R}_a$ , alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ , alquenilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y alquinilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,

$(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ , y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ;

10  $\text{R}_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-\text{OR}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ , CN,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$  y  $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

15  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,

20  $(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-6}$  sustituido con 0-3  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $\text{R}_e$ ; como alternativa,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos  $\text{R}_6$  adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_8$  se selecciona entre heterociclilo y carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$ , cada uno sustituido con 0-5  $\text{R}_9$ ;

25  $\text{R}_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenilo  $\text{C}_{2-4}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-4}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , =O,

nitro,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ ,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -heterociclilo,  $-(\text{CHR}_d)_r$ -arilo y  $-(\text{CHR}_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $\text{R}_e$ ;

30 como alternativa, dos grupos  $\text{R}_9$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $\text{S}(\text{O})_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $\text{R}_e$ ;

35  $\text{R}_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ; o  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$  y  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

40  $\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquenilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ , carbocíclico  $\text{C}_{3-6}$  y heterociclilo;

$\text{R}_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $\text{C}_{1-4}$  sustituido con 0-5  $\text{R}_e$ ;

$\text{R}_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alquenilo  $\text{C}_{2-6}$ , alquinilo  $\text{C}_{2-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ -carbociclilo  $\text{C}_{3-10}$ ,

45  $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $\text{NO}_2$ , =O,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2$ alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r$ Oalquilo  $\text{C}_{1-5}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f\text{C}(=\text{O})$ alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_f$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ ,  $-\text{NR}_f\text{R}_f\text{S}(\text{O})_p$ alquilo  $\text{C}_{1-4}$  y  $\text{S}(\text{O})_p$ alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ;

$\text{R}_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $\text{C}_{1-5}$  y cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ; o  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

50 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

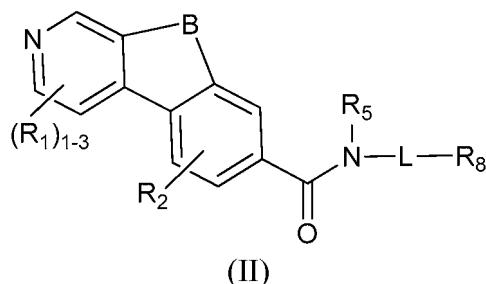
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4;

s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; siempre cuando s y q sean el mismo término,  $s + q \leq 3$ .

55



En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II),



5 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

B se selecciona independientemente entre-O- y -NR<sub>a</sub>-;

L es -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>;

10 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sub>b</sub> y -CN;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

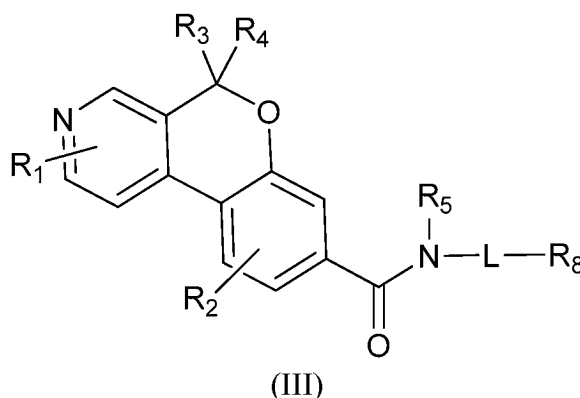
R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Oalquilo C<sub>1-5</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

25 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III),



30 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

L se selecciona independientemente entre-(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>-, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>-, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>O- y -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>C(O)-;

35 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub> y -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

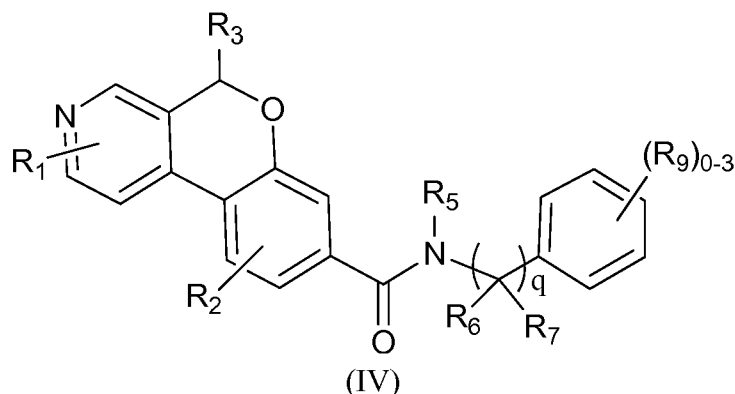
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, OH, CN y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquino C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

40 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>,

-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -

- (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 10 R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;  
 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,  
 20 O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 25 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 30 R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Oalquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 35 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;  
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;  
 q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;  
 40 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y  
 s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV),



- 45 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub> y -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>;  
 50 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquino C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -

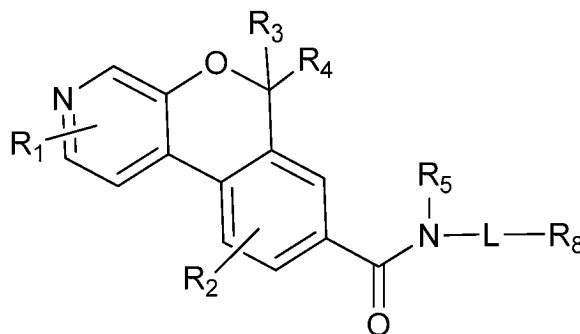
- S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 5 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>; como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 10 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>; como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,
- 20 O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;
- R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 25 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;
- 30 R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub> alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;
- 35 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
- 40 q, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y
- r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- 45 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H;
- R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H y Me;
- R<sub>5</sub> es H;
- R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- 50 como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 55 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;
- 60 como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;
- 65 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub>

- y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;  $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- 5  $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbocíclico  $C_{3-6}$  y heterociclilo;
- $R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo
- 10  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$   
alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;
- $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
- 15  $p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
- $q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2;
- $r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde
- $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;
- $R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-4}$  sustituido con
- 25 0-5  $R_e$ ,  $=O$ , nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $R_e$ ;
- 30 como alternativa, dos grupos  $R_9$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;
- $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- 35  $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueniilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbocíclico  $C_{3-6}$  y heterociclilo;
- 40  $R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueniilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$   
carbociclilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $=O$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$
- 45 alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;
- $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
- $p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
- $q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2;
- 50  $r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y otras variables son como se definen en la Fórmula (IV) anterior.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (V),



(V)

o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

5

L se selecciona independientemente entre  $-(CR_6R_7)_q$ ,  $-(CR_6R_7)_sNR_5$ ,  $-(CR_6R_7)_sO$  y  $-(CR_6R_7)_sC(O)$ ;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$  y  $-NR_aC(=O)OR_b$ ;

10

R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquino C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>; R<sub>5</sub>

se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$  y  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -

carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4

R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,

$-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O,

nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,

$-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,

O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

35

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>,  $-(CH_2)_r$ -C<sub>3-10</sub>

carbociclilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$

alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_iR_i$ ,  $-(CH_2)_rNR_iR_iC(=O)$ alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-C(=O)NR_iR_i$ ,  $-C(=O)R_i$ , S(O)<sub>p</sub>NR<sub>i</sub>R<sub>i</sub>,  $-NR_iR_iS(O)_p$ alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

40

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>,  $-(CH_2)_r$ -C<sub>3-10</sub>

carbociclilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$

alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_iR_i$ ,  $-(CH_2)_rNR_iR_iC(=O)$ alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-C(=O)NR_iR_i$ ,  $-C(=O)R_i$ , S(O)<sub>p</sub>NR<sub>i</sub>R<sub>i</sub>,  $-NR_iR_iS(O)_p$ alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

45

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>,  $-(CH_2)_r$ -C<sub>3-10</sub>

carbociclilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$

alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_iR_i$ ,  $-(CH_2)_rNR_iR_iC(=O)$ alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-C(=O)NR_iR_i$ ,  $-C(=O)R_i$ , S(O)<sub>p</sub>NR<sub>i</sub>R<sub>i</sub>,  $-NR_iR_iS(O)_p$ alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

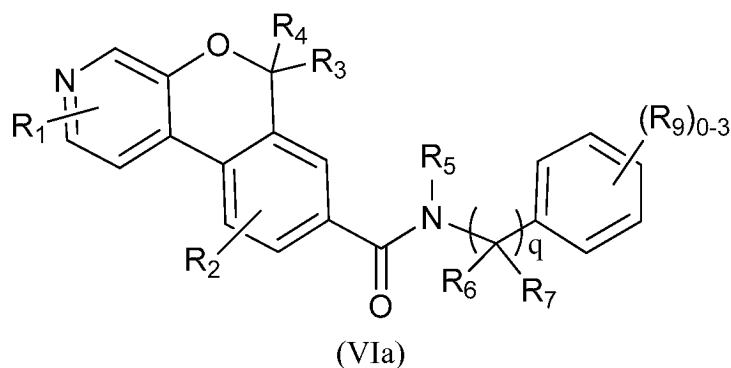
R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

50

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;  
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y  
 s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VIa):



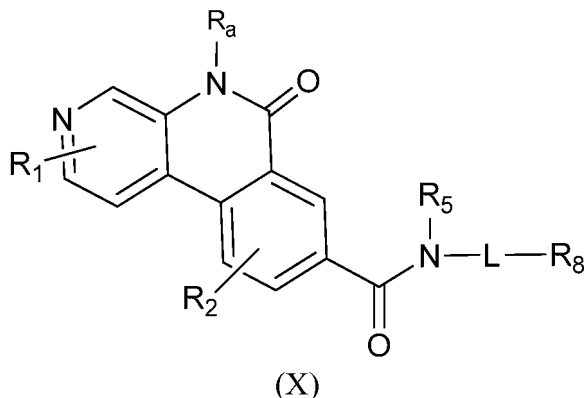
o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- 10 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NHC(=O)R<sub>b</sub> y -NHC(=O)OR<sub>b</sub>;  
 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN y NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;  
 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 15 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>-R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 20 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;  
 25 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 30 como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 40 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbocíclico C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;  
 45 R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;  
 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub>  
 50 alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;  
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y  
r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (X):

5



o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

- 10 L es  $-(CR_6R_7)_q$ ;  
 $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ , -Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  
 alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;  
 $R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 15  $R_8$  es arilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenoilo  $C_{2-4}$  sustituido  
 con 0-5  $R_e$ , alquinoilo  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , =O,  
 nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ , -  
 $(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ , -  
 20  $(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde  
 dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4  $R_e$ ;  
 $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -  
 carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo  
 de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 25  $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenoilo  $C_{2-6}$   
 sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinoilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -  
 heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquenoilo  $C_{2-6}$   
 sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinoilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbocíclico  $C_{3-6}$  y heterociclilo;  
 30  $R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;  
 $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y  
 OH), alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$   
 carbociclilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$   
 alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ , -  
 35  $NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$   
 junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;  
 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;  
 q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y  
 40 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos ejemplificados o  
 un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de  
 compuestos dentro del alcance de los ejemplos ejemplificados o un estereoisómero, un tautómero, una sal  
 farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- En otra realización, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen valores  $Cl_{50}$  de ROCK2  $\leq$   
 50  $10 \mu M$ .

En otra realización, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen valores  $CI_{50}$  de ROCK2  $\leq$  1  $\mu$ M.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen valores  $CI_{50}$  de ROCK2  $\leq$  0,1  $\mu$ M.

En otra realización, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen valores  $CI_{50}$  de ROCK2  $\leq$  0,05  $\mu$ M.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un grupo de compuestos que tienen valores  $CI_{50}$  de ROCK2  $\leq$  0.01  $\mu$ M.

## II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, de los mismos.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para producir un compuesto de la presente invención. Se describen intermedios para producir un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona además, una composición farmacéutica que comprende un agente o agentes terapéuticos adicionales.

35 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una solvato farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una afección asociada con actividad de ROCK aberrante. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies mamíferas.

40 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) la inhibición del estado patológico, *es decir*, deteniendo su desarrollo; y/o (b) aliviando el estado de la enfermedad, *es decir*, causando la regresión del estado de la enfermedad.

45 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubre el tratamiento preventivo de un estado patológico subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigido a reducir la probabilidad de la aparición de una estado-enfermedad clínico. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basada en factores que se sabe que aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica en comparación con la población en general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un paciente que aún no se ha presentado con un estado de enfermedad clínico, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo o similar estado de enfermedad clínica. En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agente o agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

## 55 III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado abarcará todos los isómeros estereo y ópticos y sus racematos cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de los dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis*-y *trans*-(o *E*-y *Z*-) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención y los productos intermedios



fabricados en la misma se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan los productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre (neutra) o en forma de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Una base o ácido libre puede convertirse en una sal; una sal puede convertirse en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, formas libres y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan. Debe entenderse que todas las formas tautómeras, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o "mezcla racémica" se refiere a una composición compuesta de cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de un átomo o átomos de carbono quiral. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe aquí para indicar la configuración o configuraciones de átomos con respecto a una molécula de núcleo y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).

El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible su superposición sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en el que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales hace girar un plano de luz polarizada.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileo" incluya tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena ramificada como lineal, que tengan el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>10</sub>" o "alquilo C<sub>1-10</sub>" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub> y C<sub>10</sub>. Además, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Ejemplo grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (*por ejemplo*, n-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo).

"Alqueno" o "alqueno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que puede ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alqueno C<sub>2-6</sub>" (o alqueno), pretende incluir grupos alqueno C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Ejemplos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

"Alquino" o "alquino" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o ramificada que tiene uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que puede ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquino C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquino C<sub>2-6</sub>" (o alquino), pretende incluir grupos alquino C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. "alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena ramificada y lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir tanto grupos hidrocarburo alifáticos saturados, de cadena ramificada y lineal, que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o

"haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", pretende grupos haloalcoxi incluir C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. "cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>7</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-7</sub>" pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> y C<sub>7</sub>. Ejemplo de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo", grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturados o aromáticos. Ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen anillos puenteados en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclilo", pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente convierte siempre un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclilo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un benzo anillo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente memoria puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantreno. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique lo contrario, "arilo", "arilo C<sub>6</sub> o C<sub>10</sub>" o "arilo C<sub>6-10</sub>" o "resto aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede sustituirse opcionalmente con 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH<sub>3</sub>, Cl, F, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(=O)CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, S(=O)CH<sub>3</sub>, S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H y CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluyen cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (*es decir*, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (*es decir*, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede, opcionalmente cuaternizarse. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", pretende incluir heteroarilo.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano,

5 furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

15 Ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazopiridinilo, tiazopiridinilo, oxazopiridinilo, imidazopiridinilo y pirazopiridinilo.

25 Ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen un anillo condensado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un benzoanillo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclo).

40 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede sustituirse en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1.

45 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo. 1.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en donde p es 0, 1 o 2).

60 Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteadado cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente convierte siempre un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteadado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

65 El término "contraion" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Cuando se usa un anillo discontinuo dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se hace referencia en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo no hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces, 2 hidrógenos se reemplazan en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema de anillo (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o el enlace doble formen parte (es decir, dentro) del anillo. Los dobles enlaces del anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) sobre compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido ( $N \rightarrow O$ ).

Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo se sustituido con 0-3 grupos R, después, dicho grupo puede opcionalmente sustituirse con hasta tres grupos R, y en cada caso R se selecciona independientemente de la definición de R. También, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede estar unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en tal sustituyente. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" Se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica haciendo sales ácidas o de bases de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), la divulgación que se incorpora en el presente documento como referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármacos. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Diversas formas de profármacos son bien conocidas en la materia. Por ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de fórmula I por sí mismos. Tales profármacos se administran preferiblemente oralmente, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster por sí mismos es activo, o en aquellos casos en los que se produce hidrólisis en la sangre. Ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C<sub>1-6</sub>, alquibencilo C<sub>1-6</sub>, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables usados bien conocidos, por ejemplo, en la técnica de la penicilina y la cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos es bien conocida en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999).

La presente invención describe todos los isótopos de átomos que se producen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y que tiene el doble de la masa de hidrógeno ordinario. El deuterio puede representarse por símbolos, tales como <sup>2</sup>H" o "D". El término "deuterado" en el presente documento, por sí mismo o usado para modificar un compuesto o grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que se unen al carbono o carbonos, con un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C.

Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado isotópicamente que de otro modo se emplea. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana, o para formar imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

Se entiende por "compuesto estable" y "estructura estable" un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, S(O)<sub>2</sub>H o S(O)H.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánicos o inorgánicos. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o en una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca tanto solvato en fase de disolución como solvatos aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos y isopropanolatos. Los métodos de solvatación generalmente son conocidos en la técnica.

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "sat" o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "ee" para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectroscopía de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para la espectroscopia nuclear de efecto Overhauser, <sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones familiares esteroquímicas para un experto en la materia.

Me	Metilo
Et	Etilo
Pr	Propilo

<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH o HOAc	ácido acético
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr <sub>3</sub>	tribromuro de boro
BCl <sub>3</sub>	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
reactivo de Burgess	1-metoxi- <i>N</i> -trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxi
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	Acetonitrilo
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido mefa-cloroperbenzoico
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
Cu(OAc) <sub>2</sub>	acetato de cobre (II)
Cy <sub>2</sub> NMe	<i>N</i> -ciclohexil- <i>N</i> -metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o base de Hunig	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	( <i>R</i> )-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benzeno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
( <i>S,S</i> )-EtDuPhosRh(I)	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-dietilfosfolano)benzeno(1,5-ciclooctadiene)rodio (I)
Et <sub>3</sub> N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
EtOH	Etanol
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(fenilmetileno)(triiciclohexilfosfina)rutenio de (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> '-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperaxin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio

LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NH <sub>3</sub>	Amoniaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio ( <i>N</i> )
Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl <sub>3</sub>	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño (II)
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido del ácido propano fosfónico
TRIS	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la materia de síntesis orgánica.

#### 5 IV. BIOLOGÍA

##### Ensayos *in vitro*

10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30  $\mu$ l que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5  $\mu$ M y sustrato peptídico 1,5  $\mu$ M (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era < 2 % y la reacción se inició con variantes de Rho quinasa. Tras la incubación, la reacción se finalizó mediante la adición de EDTA, y los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron utilizando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad quinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad quinasa se calculó en cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron utilizando un programa de ajuste de curva para determinar la CI<sub>50</sub>; es decir, la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la actividad quinasa.

20 Los Ejemplos Representativos se analizaron en el ensayo de ROCK descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de ROCK. Se observó un intervalo de actividad inhibidora de ROCK (valores de CI<sub>50</sub>) de  $\leq$  50  $\mu$ M (50000 nM). A continuación la Tabla A enumera los valores de CI<sub>50</sub> para ROCK2 medidos para los siguientes

Ejemplos.

Tabla A

N.º de Ejemplo	Cl <sub>50</sub> para ROCK2 (nM)
I-1	0,51
I-2	9,59
I-3	5,52
I-4	49,1
I-5	238
I-6	17,0
I-7	367
I-8	5490
I-9	486
I-10	30,4
I-11	242
I-12	664
I-13	979
I-14	149
I-15	7440
I-16	3920
I-17	165
I-18	37,2
I-19	75,0
I-20	199
I-21	177
I-22	29,4
I-23	158
I-24	50,7
I-25	41,3
I-26	300
I-27	6,32
I-28	59,8
I-29	1640
I-30	349
I-31	2100
I-32	55,5
I-33	291
I-34	1040
I-35	602
I-36	282
I-37	198
I-38	404
I-39	1370
I-40	7090
I-41	38,0
I-42	537
I-43	643
I-44	1790
I-45	258
I-46	233
I-47	55,5
I-48	3170
I-49	717
I-50	38,1
I-51	3,23
I-52	1640
I-53	318
I-54	137



ES 2 633 987 T3

I-55	174
I-56	19,9
I-57	4910
I-58	95,9
I-59	113
I-60	36,7
I-61	98,3
I-62	7610
I-63	63,2
I-64	2150
I-65	198
I-66	92,3
I-67	54,5
I-68	37,6
I-69	75,5
I-70	0,81
I-71	12,3
I-72	224
I-73	5980
I-74	24,8
I-75	159
I-76	493
I-77	17,5
I-78	4440
I-79	184
I-80	81,4
I-81	4180
I-82	2410
I-83	7,69
I-84	4,95
I-85	25,2
I-86	471
I-87	4340
I-88	4080
I-89	5650
I-90	49,7
I-91	607
I-92	682
I-93	315
I-94	260
I-95	31,9
I-96	2970
I-97	2210
I-98	1200
I-99	657
I-100	695
I-101	1320
I-102	1170
I-103	1620
I-104	4460
I-105	62,1
I-106	10,6
I-107	429
I-108	8,54
I-109	131
I-110	218
I-111	3,62

ES 2 633 987 T3

I-112	615
I-113	1340
I-114	106
I-115	3210
I-116	1080
I-117	368
I-118	15,1
I-119	845
I-120	2280
I-121	973
I-122	2780
I-123	688
I-124	7,28
I-125	9,52
I-126	16,8
I-127	27,7
I-128	141
I-129	6310
I-130	170
I-131	411
I-132	3780
I-133	1990
I-134	5320
I-135	1980
I-136	6580
I-137	4470
I-138	176
I-139	24,5
I-140	1620
I-141	6270
I-142	550
I-143	5090
I-144	9920
I-145	3420
I-146	106
I-147	835
I-148	640
I-149	593
I-150	589
I-151	458
I-152	8190
I-153	7070
I-154	378
I-155	8640
I-156	1210
I-157	810
I-158	6,18
I-159	194
I-160	3,68
I-161	875
I-162	22,4
I-163	32,5
I-164	14,0
I-165	5,14
I-166	1490
II-1	15,5
II-2	16,2

ES 2 633 987 T3

II-3	25,4
II-4	55,1
II-5	458
II-6	9070
II-7	51,2
II-8	6070
II-9	42,6
II-10	6930
II-11	541
II-12	516
II-13	382
II-14	36,0
II-15	756
II-16	35,2
III-1	2,51
III-2	25,5
III-3	1,70
III-4	2,24
III-5	2,54
III-6	281
III-7	120
III-8	33,8
III-9	497
III-10	684
III-11	583
III-12	429
III-13	2,58
III-14	18,8
III-15	191
III-16	66,9
III-17	377
III-18	18,2
III-19	15,5
IV-1	107
IV-2	72,5
IV-3	321
IV-4	276
IV-5	1590
IV-6	44,5
IV-7	III
IV-8	1220
IV-9	12,4
IV-10	30,2
IV-11	108
IV-12	12,8
IV-13	35,2
IV-14	77,9
IV-15	74,3
IV-16	371
IV-17	52,5
IV-18	370
IV-19	187
V-1	30,2
V-2	169
V-3	23,1
V-4	664
V-5	4,71

ES 2 633 987 T3

V-6	15,9
V-7	24,3
V-8	42,4
V-9	8,97
V-10	53,9
V-11	80,3
V-12	3,90
VI-1	1,05
VI-2	2,78
VI-3	6,23
VI-4	6,36
VI-5	2,80
VI-6	1,32
VI-7	0,35
VI-8	19,9
VI-9	11,4
VI-10	7,31
VI-11	5,66
VI-12	56,0
VII-1	1,29
VII-2	2,87
VII-3	2,25
VII-4	3,73
VII-5	0,80
VII-6	1,34
VII-7	1,50
VII-8	2,54
VII-9	0,78
VII-10	12,6
VII-11	1,14
VII-12	1,82
VIII-1	0,59
VIII-2	4,09
VIII-3	1,99
VIII-4	0,34
VIII-5	0,85
VIII-6	0,85
VIII-7	0,85
VIII-8	0,85
VIII-9	2,55
VIII-10	6,35
VIII-11	2,54
VIII-12	0,85
VIII-13	0,85
VIII-14	0,79
VIII-15	0,56
VIII-16	0,60
VIII-17	13,8
VIII-18	5,16
VIII-19	4,10
VIII-20	14,3
VIII-21	11,2
VIII-22	18,8
VIII-23	0,72
VIII-24	12,4
VIII-25	4,18
VIII-26	13,1

ES 2 633 987 T3

VIII-27	11,9
VIII-28	4,74
VIII-29	41,5
VIII-30	13,2
VIII-31	11,0
VIII-32	12,8
VIII-33	4,38
VIII-34	4,37
VIII-35	18,6
VIII-36	1,70
VIII-37	9,03
IX-1	9,66
IX-2	3,74
IX-3	2,39
IX-4	20,9
IX-5	18,7
IX-6	17,7
IX-7	231
IX-8	27,6
IX-9	46,3
X-1	90,2
X-2	138
X-3	13,3
X-4	2,71
X-5	104
XI-1	452
XI-2	19,3
XI-3	25,2
XI-4	10,3
XI-1	452
XI-2	19,3
XI-3	25,2
XI-4	10,3
XI-5	33,1
XI-6	637
XI-7	17,1
XI-8	61,4
XI-9	122,6
XI-10	73,8
XI-11	93,1
XI-12	12,6
XI-13	9,03
XI-14	32,6
XI-15	1112
XI-16	0,52
XI-17	0,18
XI-18	176
XI-19	3,79
XI-20	1,81
XI-21	0,65
XI-22	7,34
XI-23	2,95
XI-24	20,4
XI-25	4,69
XI-26	9,28
XI-27	3,94
XI-28	239

ES 2 633 987 T3

XI-29	362
XI-30	15,9
XI-31	1,44
XI-32	935
XI-33	51,7
XI-34	472
XI-35	229
XI-36	265
XI-37	494
XI-38	130
XII-1	1480
XII-2	1750
XII-3	957
XII-4	782
XII-5	49,3
XII-6	620
XIII-1	68,9
XIII-2	882
XIII-3	337
XIII-4	781
XIII-5	792
XIII-6	47,9
XIII-7	583
XIII-8	68,9
XIII-9	1840
XIII-10	175
XIV-1	3,91
XIV-2	16,3
XIV-3	13,7
XIV-4	1,29
XIV-5	89,6
XIV-6	6,98
XIV-7	13,7
XIV-8	13,5
XIV-9	2,32
XIV-10	12,2
XIV-11	7,16
XIV-12	1020
XIV-13	43,2
XIV-14	48,8
XIV-15	33,6
XIV-16	3,69
XIV-17	15,2
XIV-18	45,9
XIV-19	80,8
XIV-20	1,01
XIV-21	15,0
XIV-22	27,7
XIV-23	8,09
XIV-24	25,3
XIV-25	38,8
XIV-26	144
XIV-27	34,2
XIV-28	46,6
XIV-29	1490
XIV-30	213
XIV31	1,16

XIV-32	5,70
XIV-3	7,43
XIV-34	66,3
XIV-35	33,1
XIV-36	2,66
XIV-37	297
XV-1	2,85
XV-2	49,4
XV-3	44,2
XV-4	49,2
XV-5	460
XV-6	552
XV-7	1140
XV-8	606
XV-9	161
XV-10	77,8
XV-11	965
XV-12	28,6
XV-13	81,0
XV-14	26,4
XV-15	224
XV-16	1070
XVI-1	20,3
XVI-2	36,9
XVI-3	7,40
XVI-4	2230
XVI-5	61,5
XVI-6	34,3

#### V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en formas farmacéuticas tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación prolongada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse de forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas farmacéuticas bien conocidas para los expertos en las técnicas de farmacia. Pueden administrarse solos, pero en general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración escogida y en la práctica farmacéutica habitual.

15 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios aceptados en general en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modelo de administración y de las formas farmacéuticas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que están dentro del ámbito de los expertos en la materia. Estos incluyen, pero sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se formula; el paciente al que se administrará la composición que contiene al agente; la vía pretendida de administración de la composición y la indicación terapéutica que se tiene como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas.

25 Tales vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos distintos además del agente activo, estando tales ingredientes adicionales incluidos en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos para los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición (1990).

30 La pauta posológica para los compuestos de la presente invención por supuesto variarán dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y

hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz de fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

5 A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se utiliza para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, y muy preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferentes variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parental (por ejemplo, intravenosa, intrarterial, por vía intramuscular o subcutánea). Cuando se administra por vía intravenosa o intrarterial, la dosis puede proporcionarse de forma continua o intermitente. Adicionalmente, la formulación puede desarrollarse para el suministro por las vías intramuscular y subcutánea, que aseguren una liberación gradual del principio farmacéutico activo.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, utilizando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo de toda la pauta posológica.

25 Los compuestos se administran normalmente en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (en conjunto denominados en el presente documento como vehículos), seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma pretendida de administración, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

30 Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco orales pueden combinarse con un cualquier vehículo inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como arábigo, de tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

40 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos que se pueden dirigir. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilénóxido-polilisina sustituido con restos palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianocilatos y copolímeros de hidrogeles en bloque reticulados o anfipáticos.

50 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener desde aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo habitualmente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0,1-95 % en peso, a base del peso total de la composición.

60 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para fabricar comprimidos pueden utilizarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

65



Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.

- 5 En general, son vehículos adecuados para las soluciones parenterales el agua, un aceite adecuado, la solución salina, la dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados, y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para la administración parenteral preferentemente contienen una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponadoras. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, sulfito de sodio o el ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se utilizan el ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno y clorobutanol.

- 15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrarse en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de forma simultánea al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o de forma secuencial, en cualquier orden en distintos puntos temporales. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado pero suficientemente cercanos en el tiempo como para que se proporcione el efecto terapéutico deseado.

- 25 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón o control de calidad en pruebas o ensayos que implican la inhibición de ROCK. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que implica a ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede utilizarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al investigador que el ensayo se realizó de forma apropiada y proporciona una base para la comparación, en especial si el compuesto de prueba se obtuvo del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían utilizarse para probar su eficacia.

- 30 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, artículo de fabricación se pretende que incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica emplazada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (c) un prospecto de envase que indica que la composición farmacéutica puede utilizarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto de envase indica que la composición farmacéutica puede utilizarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico, para tratar un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se emplazan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se emplaza dentro o fuera del segundo recipiente. Emplazado dentro del primer y segundo recipientes significa que el respectivo recipiente contiene el artículo dentro de sus límites.

- 45 El primer recipiente es un receptáculo utilizado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente incluya un frasco, tarro, vial, frasco, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

- 50 El segundo contenedor es uno utilizado para contener el primer recipiente y, de forma opcional, el prospecto de envase. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajas de madera, cajas de cartón, bolsas (por ejemplo, de papel o bolsas de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto de envase puede estar unido de forma física al exterior del primer recipiente a través de cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto de envase se emplaza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se emplaza en el exterior del segundo recipiente, es preferente que el prospecto de envase esté unido de forma física a través de cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar unido de forma física.

- 60 El prospecto de envase es un rótulo, etiqueta, marcador, etc. que detalla la información relacionada con la composición farmacéutica emplazada dentro del primer recipiente. Habitualmente, la información detallada la determinará el organismo oficial con autoridad en la zona en la que el artículo de fabricación se venderá (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto de envase detalla de forma específica las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto de envase puede fabricarse en cualquier material en el que una persona pueda leer la información contenida en él o sobre él. Preferentemente, el prospecto de envase es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel metalizado, papel o plástico adhesivo, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada.

(por ejemplo, se ha impreso o aplicado).

5 Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las realizaciones a modo de ejemplo que se proporcionan para ilustrar la invención y no se pretende que sean limitantes de la misma. Los siguientes Ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado utilizando los métodos divulgados en el presente documento.

#### VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

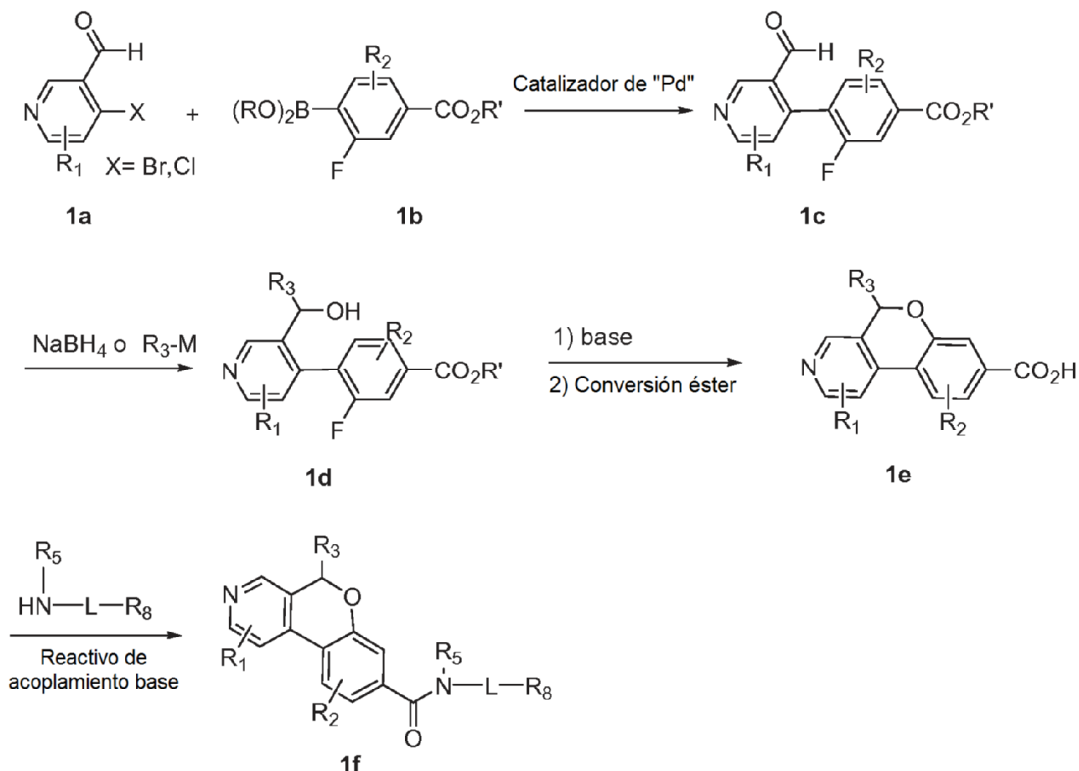
10 Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por muchos métodos disponibles para los expertos en la materia de la química orgánica (Maffrand, J.P. et al., Heterocycles, 16(1):35-37 (1981)). A continuación se describen esquemas sintéticos generales para preparar compuestos de la presente invención. Estos esquemas son ilustrativos y no pretenden limitar las posibles técnicas que un experto en la materia pueda usar para preparar los compuestos desvelados en el presente documento. Diferentes métodos para preparar los compuestos de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia. Además, las diversas etapas de la síntesis pueden realizarse en una secuencia alternativa para dar el compuesto o compuestos deseados.

20 Ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por métodos descritos en los esquemas generales se dan en la sección de intermedios y ejemplos que se expone a continuación. La preparación de ejemplos homocirales puede llevarse a cabo mediante técnicas conocidas por un experto en la materia. Por ejemplo, los compuestos homocirales pueden prepararse por separación de productos racémicos por HPLC preparativa en fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse por métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales en intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de transformaciones, que proporcionan productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por un experto en la materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones en los mismos según se apreciará por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes apropiada para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se ven afectadas. Los expertos en la materia de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto a veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

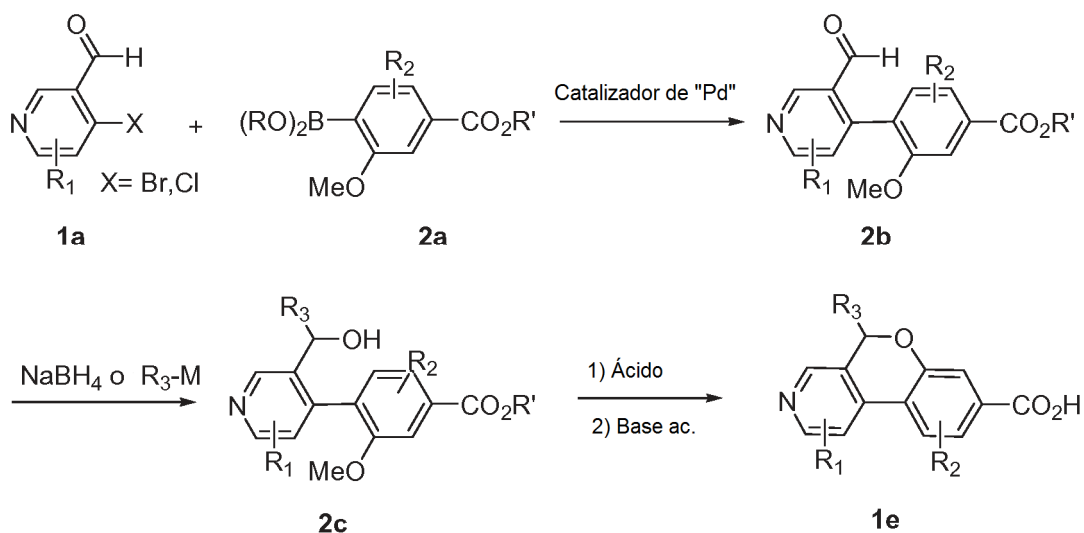
40 También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un relato autoritario que describe las muchas alternativas al profesional capacitado es Greene et al. (Protective Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley-Interscience (2006)).

Esquema 1



Los compuestos de esta invención con la estructura de 1f podrían prepararse como se muestra en el Esquema 1. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el derivado de 4-halopiridina 1a y el ácido fluorofenilborónico o boronato 1b, en presencia de una base, tal como  $\text{K}_3\text{PO}_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , proporciona el intermedio 1c. El aldehído 1c se reduce, ya sea usando un agente de reducción, tal como  $\text{NaBH}_4$ , o tratándose con un reactivo alquilmetálico, tal como el reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol 1d. El cierre del anillo 1d por tratamiento con una base, tal como  $\text{NaH}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , etc, seguido por tratamiento básico acuoso para proporcionar el ácido tricíclico común del intermedio 1e. La formación de amida da el objetivo 1f acoplando el intermedio 1e con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA.

Esquema 2

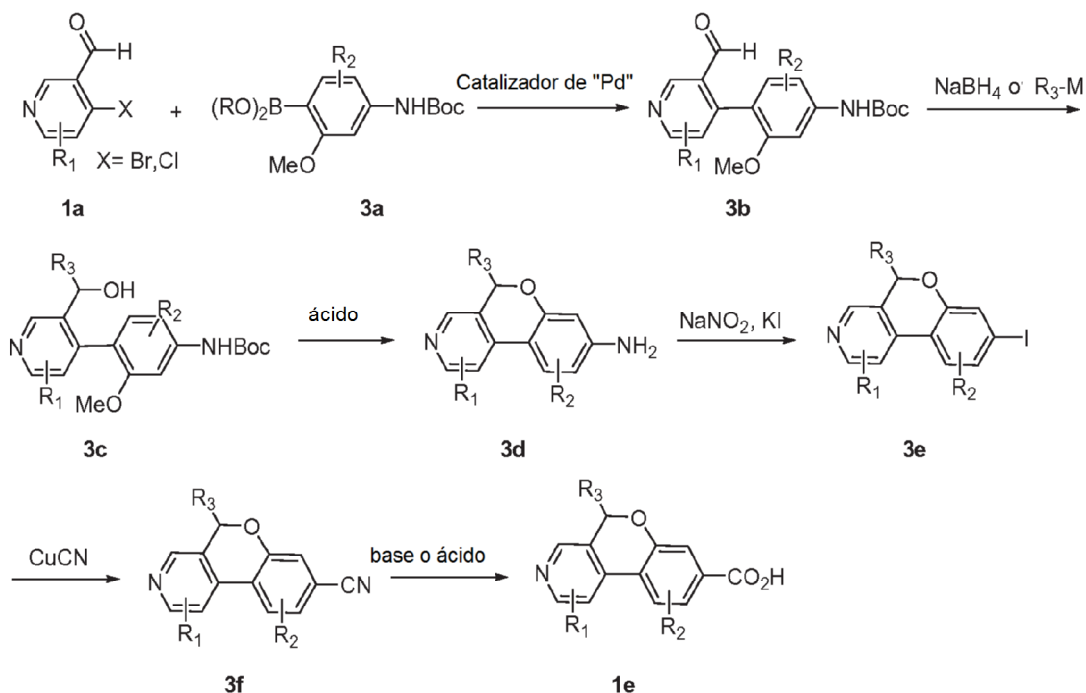


Como alternativa, el intermedio común 1e puede prepararse como se muestra en el Esquema 2. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el derivado de 4-halopiridina 1a y ácido metoxifenil borónico o boronato 2a, en presencia de

una base, tal como  $K_3PO_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $PdCl_2(dppf)$ , proporciona el intermedio 2b. El aldehído 2b se reduce, ya sea usando un agente de reducción, tal como  $NaBH_4$ , o tratándose con un reactivo alquilmetálico, tal como el reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol 2c. El cierre del anillo del 2c por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HBr, seguido de tratamiento básico acuoso para proporcionar el ácido tricíclico 1e.

5

Esquema 3

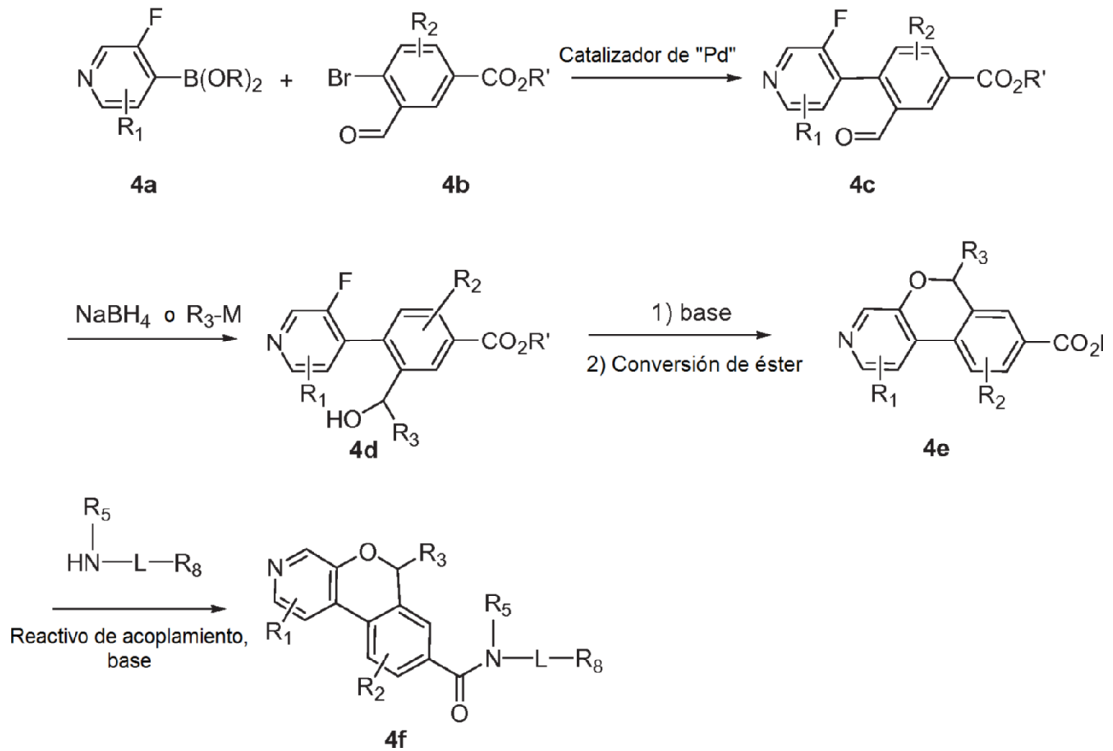


Como alternativa, El intermedio 1e puede prepararse como se muestra en el Esquema 3. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el derivado de 4-halopiridina 1a y ácido metoxianilín borónico o boronato 3a, en presencia de una base, tal como  $K_3PO_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $PdCl_2(dppf)$ , proporciona el intermedio 3b. El aldehído 3b se reduce, ya sea usando un agente de reducción, tal como  $NaBH_4$ , o tratándose con un reactivo alquilmetálico, tal como el reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol 3c. El cierre del anillo del 3c por tratamiento con un ácido fuerte, tal como HBr, para proporcionar la anilina tricíclica 3d. La conversión del grupo amino del 3c a yoduro en 3e, seguido de cianización proporciona 3f. El grupo ciano se hidroliza al ácido por tratamiento del 3f con una base acuosa, tal como NaOH, o un ácido acuoso, tal como HCl, para dar el ácido tricíclico 1e.

10

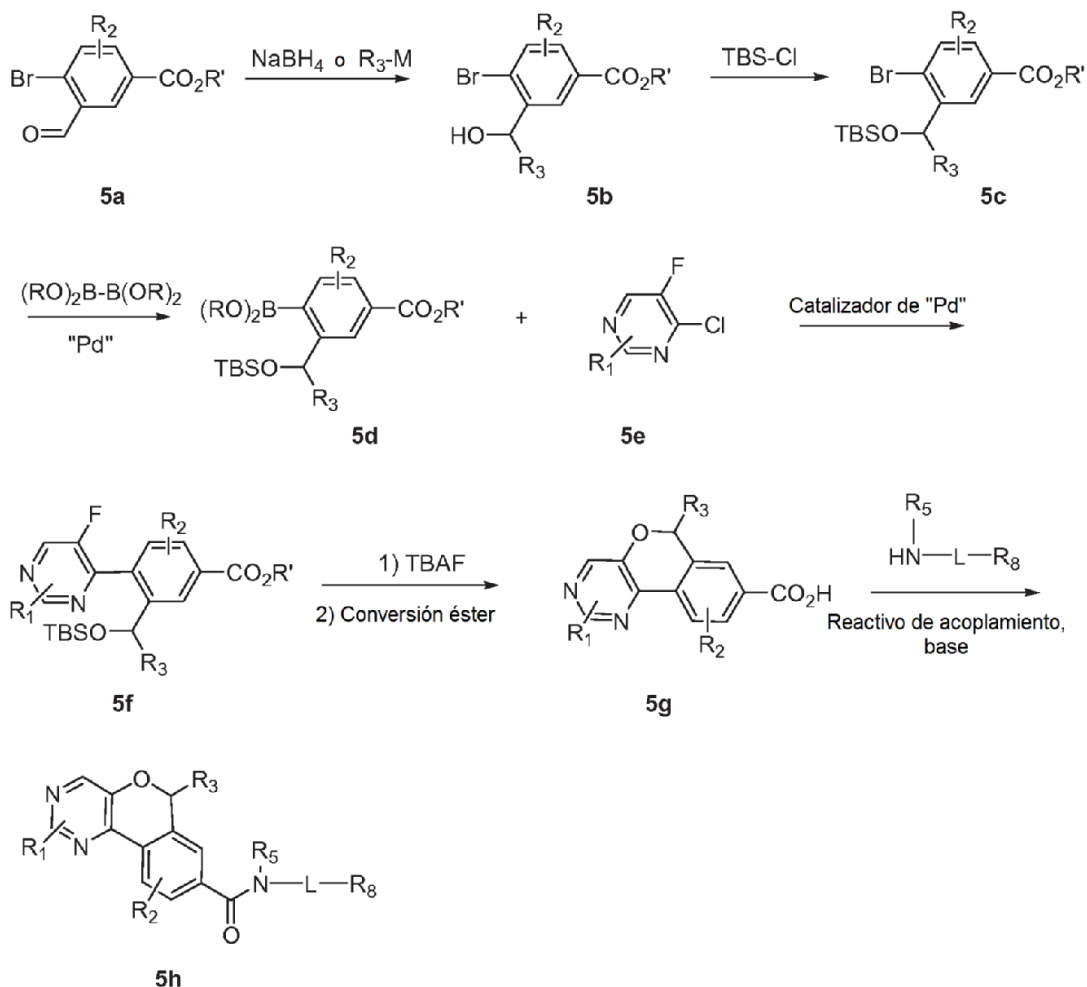
15

Esquema 4



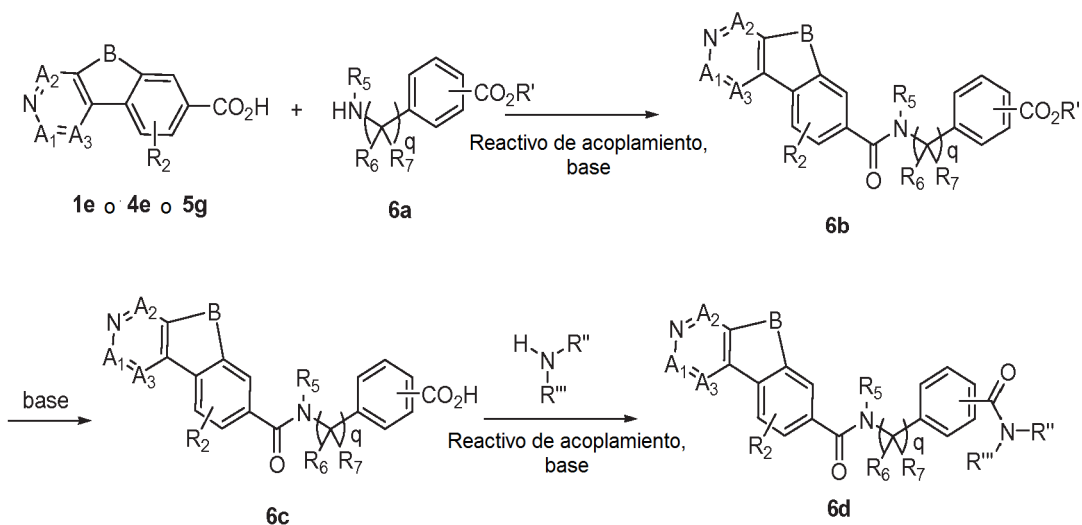
- Los compuestos de esta invenci3n con la estructura de 4f podr3an prepararse como se muestra en el Esquema 4. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el 3cido 4-piridinbor3nico o el derivado de boronato 4a y el derivado de bromobenzaldeh3do 4b, u otro precursor de acoplamiento fr Suzuki apropiado, en presencia de una base, tal como  $\text{K}_3\text{PO}_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , proporciona el intermedio 4c. El aldeh3do 4c se reduce, ya sea usando un agente de reducci3n, tal como  $\text{NaBH}_4$ , o trat3ndose con un reactivo alquilmet3lico, tal como el reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol 4d. El cierre del anillo 4d por tratamiento con una base, tal como  $\text{NaH}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , etc, seguido por tratamiento b3sico acuoso para proporcionar el 3cido tric3clico com3n del intermedio 4e. La formaci3n de amida da el objetivo 4f acoplado el intermedio 4e con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA.

Esquema 5



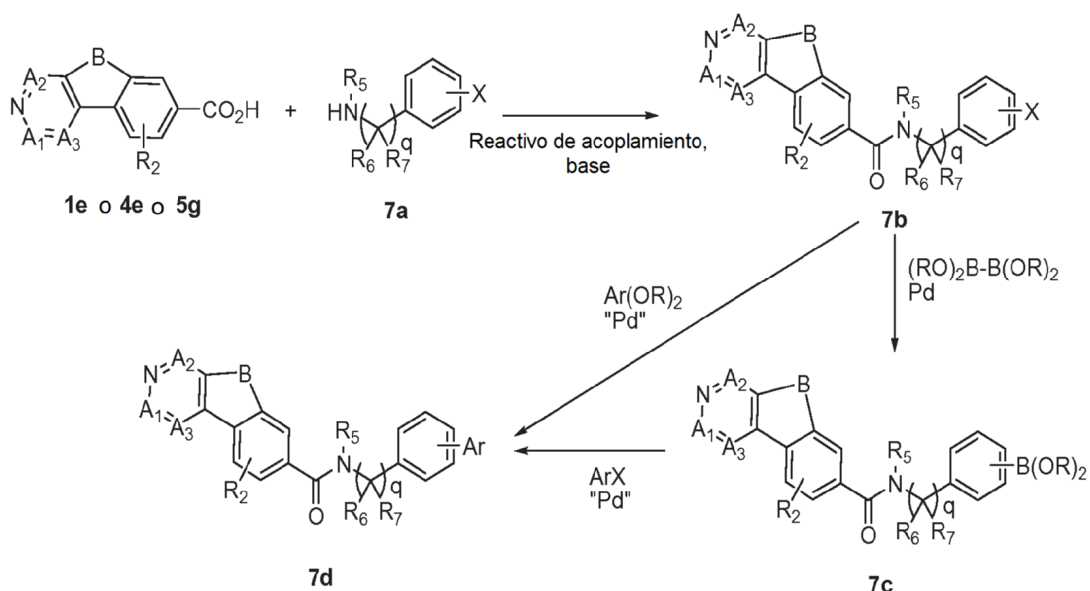
Los compuestos de esta invenci3n con la estructura de 5h podr3an prepararse como se muestra en el Esquema 5. El aldeh3do 5a se reduce, ya sea usando un agente de reducci3n, tal como  $\text{NaBH}_4$ , o trat3ndose con un reactivo alquilmet3lico, tal como el reactivo de Grignard, para proporcionar el alcohol 5b. El alcohol se protege usando un grupo protector, tal como TBS para dar 5c, que despu3s se convierte en 3cido bor3nico o boronato 5d en condiciones de Miyaura. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 5d y el derivado de cloropirimidina 5e, en presencia de una base, tal como  $\text{K}_3\text{PO}_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , proporciona el intermedio 5f. La retirada del grupo protector TBS y el cierre del anillo por tratamiento de 5f con TBAF seguido de la conversi3n 3ster por tratamiento con una base acuosa, tal como  $\text{LiOH}$ , proporciona el intermedio com3n 5g. La formaci3n de amida da el objetivo 5h acoplando el intermedio 5g con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA.

Esquema 6



5 Los compuestos de esta invención con la estructura de 6d podrían prepararse como se muestra en el Esquema 6. La formación de amida proporciona el compuesto 6b mediante el acoplamiento del intermedio 1e o 4e o 5g con el amino éster 6a en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA. El éster 6b se convierte al ácido 6c cuando se trata con una base, tal como LiOH. Se proporciona el 6d a partir del acoplamiento de 6c con una amina apropiada usando un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA.

Esquema 7

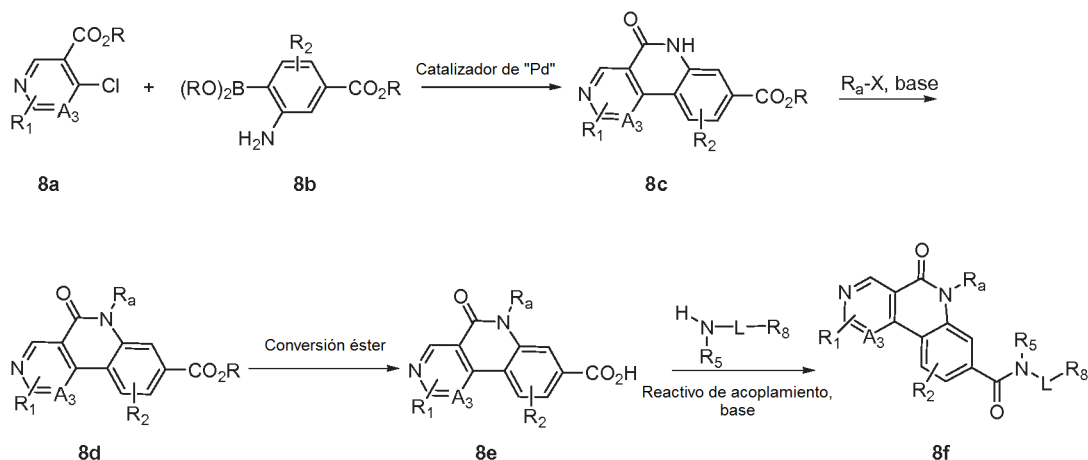


10

15

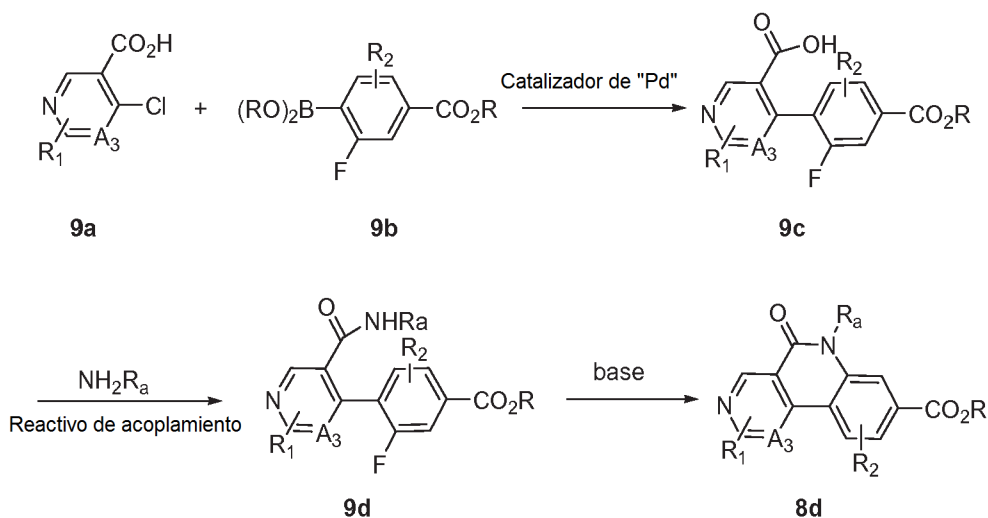
Los compuestos de esta invención con la estructura de 7d podrían prepararse como se muestra en el Esquema 7. La formación de amida del intermedio 1e o 4e o 5g con 7a proporciona el intermedio 7b. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura 7b y un ácido borónico aromático o derivado borónico apropiado, en presencia de una base, tal como  $\text{K}_3\text{PO}_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , proporciona el 7d. Como alternativa, puede convertirse el 7b al ácido borónico 7c. Después, puede acoplarse 7c con haluros aromáticos siguiendo la condición de acoplamiento de Suzuki-Miyaura para proporcionar el 7d objetivo.

Esquema 8



Los compuestos de esta invención con la estructura de 8f podrían prepararse como se muestra en el Esquema 8. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 8a y 8b, en presencia de una base, tal como  $K_3PO_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $Pd(PPh_3)_4$ , proporciona el intermedio 8c. La sustitución de la lactama tratando el 8c con un reactivo de alquilación apropiado en presencia de una base, tal como NaH, proporciona el 8d. La conversión de éster por tratamiento con una base acuosa, tal como LiOH, proporciona el intermedio común 8e. La formación de amida da el objetivo 8f acoplando el intermedio 8e con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU o EDC, y una base tal como DIEA.

Esquema 9



Como alternativa, el intermedio 8d podría prepararse como se muestra en el Esquema 9. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre 9a y 9b, en presencia de una base, tal como  $K_3PO_4$  y un catalizador de Pd, tal como  $Pd(PPh_3)_4$ , proporciona el intermedio 9c. La formación de amida proporciona el 9d por el acoplamiento del intermedio 9c con una amina apropiada en presencia de un reactivo de acoplamiento, tales como HATU, EDC o  $T_3P$ , y una base tal como DIEA. El cierre del anillo por el tratamiento de 9d con una base, tal como NaH, seguido del tratamiento con base acuosa del éster, proporciona el 8d.

La purificación de productos intermedios y productos finales se llevó a cabo mediante cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se llevó a cabo utilizando cartuchos de  $SiO_2$  previamente envasados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH o DCM y EtOAc a menos que se indique lo contrario. La HPLC preparativa de fase inversa se llevó a cabo utilizando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A ( $H_2O$  al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B ( $H_2O$  al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A ( $H_2O$  al 90 %, ACN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B ( $H_2O$  al 10 %, ACN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes del Disolvente A ( $H_2O$  al 98 %, ACN al 2 %, TFA al



0,05 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, H<sub>2</sub>O al 2 %, TFA al 0,05%, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5µ 30x100 mm, 25 min gradiente de B al 0-100 %. A = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0,1. B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0,1 (o) Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Disolvente A: agua con acetato de amonio 20 mM; Disolvente B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 20 mM; Gradiente: B al 25-65% durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a B al 100 %; Flujo: 20 ml/min o con gradientes de Disolvente A (5:95 acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %) y Disolvente B (95:5 acetonitrilo:agua con ácido fórmico al 0,1 %).

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se llevó a cabo mediante HPLC analítica de fase inversa.

Método A: columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después, Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 254 nm).

Método B: columna XBridge Phenyl (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 10 min y después, Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 254 nm).

Método C: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0% de B, B al 0-100% durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min.

Método C-1: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0% de B, B al 0-100% durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Flujo: 1 ml/min.

Método D: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de metanol:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 40 °C; Gradiente: parada de 0,5 min a 0% de B, B al 0-100% durante 4 minutos, después una parada de 0,5 minutos a B al 100 %; Flujo: 0,5 ml/min.

Método E: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % B durante 3 minutos; Flujo: 1,11 ml/min.

Método F: Waters BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % B durante 3 minutos; Flujo: 1,11 ml/min.

Método G: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 18 min y después, Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 220 nm).

Método H: columna XBridge Phenyl (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 18 min y después, Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 220 nm).

Método I: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después, Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 220 nm).

Método J: columna XBridge Phenyl (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después, Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 220 nm).

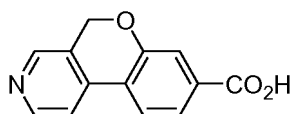
Método K: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 0-50 % durante 15 min, Disolvente B al 50-100 % durante 3 min, y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 220 nm).

Método L: columna XBridge Phenyl (3,5  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 150 mm). Se usó elución de gradiente (1,0 ml/min) del Disolvente B al 0-50 % durante 15 min, Disolvente B al 50-100 % durante 3 min, y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,05%, UV 220 nm).

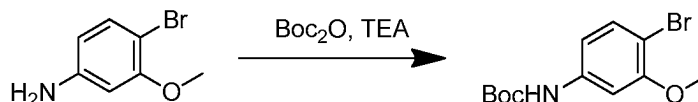
5 Método M: Ascentis Express C18 (2,7  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm). Elución de gradiente (4,0 ml/min) del Disolvente B al 0-100 % durante 4 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,1%) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%, TFA al 0,1 %, UV 220 nm).

10 Método N: Ascentis Express C18 (2,7  $\mu\text{m}$ , 4,6 x 50 mm). Elución de gradiente (4,0 ml/min) del Disolvente B al 0-100 % durante 4 min. El Disolvente A es (agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM) y el Disolvente B es (agua al 5 %, acetonitrilo al 95%,  $\text{NH}_4\text{OAc}$  10 mM, UV 220 nm).

15 Intermedio 1: Ácido 5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico

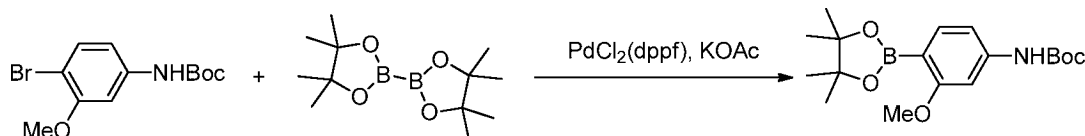


Intermedio 1a: (4-bromo-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo



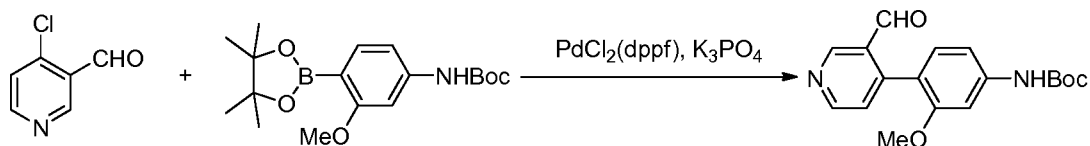
20 A una solución en agitación de 4-bromo-3-metoxianilina (50 g, 247 mmol) en THF (1,5 l) se le añadieron  $\text{Boc}_2\text{O}$  (69 ml, 297 mmol) y TEA (45 ml, 322 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se retiró y el resto se recogió en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 1a en forma de un sólido de color blanco (60,0 g, 78 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 302,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,48 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J=8,4, 2,0$  Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

30 Intermedio 1b: (3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbamato de *tert*-butilo



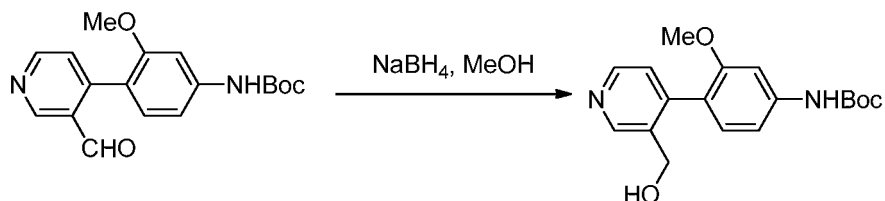
35 A una solución en agitación de 1a (25 g, 83 mmol) en DMF (750 ml) se le añadieron KOAc (24,36 g, 248 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (31,5 g, 124 mmol) y aducto  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (6,76 g, 8,27 mmol). La reacción se calentó a 100  $^\circ\text{C}$  durante 12 h. La DMF se retiró y el resto se recogió en acetato de etilo. Se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 1b en forma de un sólido de color blanco (15,0 g, 48 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,45 (s, 1H), 7,41 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J=8,0, 1,6$  Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,24 (s, 12H).

40 Intermedio 1c: (4-(3-formilpiridin-4-il)-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo



45 A una solución en agitación de 1b (15,54 g, 44,5 mmol) en 1,4-dioxano (450 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (75 ml) se le añadieron 4-cloronicotinaldehído (6,0 g, 42,4 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (36,0 g, 170 mmol) y aducto  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  (2,77 g, 3,39 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100  $^\circ\text{C}$  durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 1c en forma de un sólido de color amarillo (12,0 g, 84 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 329,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,75 (d,  $J=0,4$  Hz, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,79 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,29 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J=11,2, 2,4$  Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

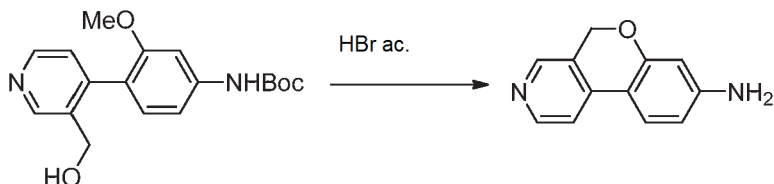
Intermedio 1d: (4-(3-(hidroximetil)piridin-4-il)-3-metoxifenil)carbamato de *tert*-butilo



- 5 A una solución en agitación de 1c (30 g, 91 mmol) en MeOH (500 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (4,15 g, 110 mmol) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (150 ml) y el metanol se retiró. El resto se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido en bruto se lavó adicionalmente con acetato de etilo al 50 % caliente en éter de petróleo (50 ml) para proporcionar el Intermedio 1d en forma de un sólido de color blanquecino (30 g, 98 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 329,2 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s, 1H), 8,67 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,12-7,03 (m, 3H), 5,14 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,03 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 1e: 5H-Cromeno[3,4-c]piridin-8-amina

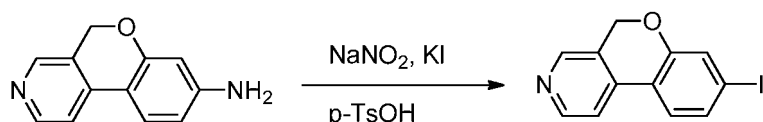
15



- Una suspensión de 1d (30 g, 91 mmol) en HBr (63 % en agua, 8,0 ml, 91 mmol) se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. El resto se disolvió en agua y se basificó con una solución de hidróxido sódico y después se extrajo con DCM (2x300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El sólido en bruto se lavó con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo y después se secó para dar el Intermedio 1e en forma de un sólido de color amarillo (15 g, 83 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 199,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,57 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 6,33 (dd, *J*=11,2, 2,8 Hz, 1H), 6,14 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,06 (s, 2H).

25

Intermedio 1f: 8-Yodo-5H-cromeno[3,4-c]piridina



- 30 A una solución en agitación de 1e (15 g, 76 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se la añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (43,2 g, 227 mmol) a ta. Después de agitarse durante 10 min, se añadió lentamente una solución acuosa de NaNO<sub>2</sub> (13,05 g, 189 mmol) y KI (25,1 g, 151 mmol). Después de completarse la adición, la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se basificó con una solución saturada de carbonato sódico y después se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó 1f en forma de un sólido de color blanquecino (17,5 g, 74 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 310,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,23 (s, 1H).

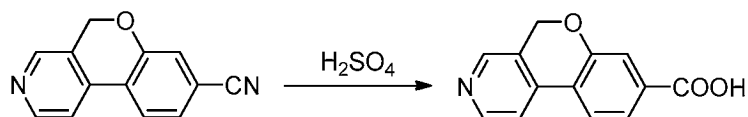
40 Intermedio 1 g: 5H-Cromeno[3,4-c]piridin-8-carbonitrilo



- 45 A una solución en agitación de 1f (17 g, 55,0 mmol) en DMF seca (160 ml) le se añadió CuCN (7,39 g, 82 mmol) en una porción individual a ta en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 150 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta y después se detuvo con una solución acuosa saturada de amoníaco (500 ml). El sólido

formado se recogió por filtración y se lavó con agua y después se secó para proporcionar 1 g (9,0 g, 78 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 209,2  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,18 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 7,59-7,56 (m, 2H), 5,32 (s, 2H).

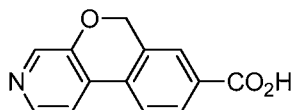
5 Intermedio 1:



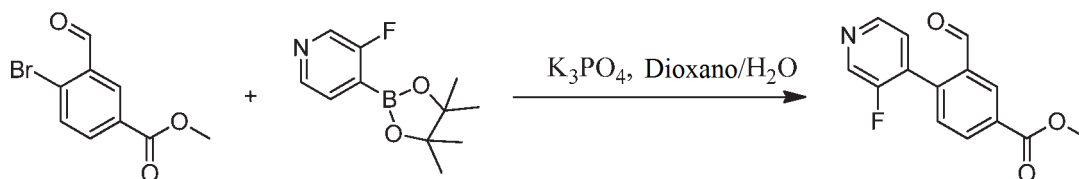
10 A una solución en agitación de 1 g (8,5 g, 40,8 mmol) en  $H_2O$  (80 ml) se le añadió  $H_2SO_4$  (80 ml) como un lote individual y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml). El sólido formado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. El sólido en bruto se trituró con metanol a 50 °C y después se enfrió a ta. El sólido se filtró y se secó para dar el Intermedio 1 en forma de un sólido de color amarillo claro (8,2 g, 86 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 228,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,78 (d,  $J=5,6$  Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,22-8,18 (m, 2H), 7,70 (dd,  $J=8,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 5,37 (s, 2H).

15

Intermedio 2: Ácido 6H-Isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



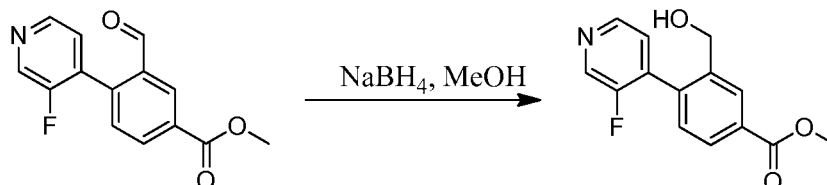
20 Intermedio 2a: 4-(3-fluoropiridin-4-il)-3-formilbenzoato de metilo



25 A una solución de 4-bromo-3-formilbenzoato de metilo (500 mg, 2,057 mmol) en dioxano (15 ml), se le añadieron 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (551 mg, 2,469 mmol),  $K_3PO_4$  (6,17 ml, 6,17 mmol), y XPhos-G2-PreCat (81 mg, 0,103 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 2a en forma de un sólido de color pálido (362 mg, 68 %). CLEM (IEN)  $m/z$ : 260,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,96 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J=1,3$  Hz, 1H), 8,57 (dd,  $J=4,8, 0,9$  Hz, 1H), 8,36 (dd,  $J=7,9, 1,8$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J=6,1, 5,0$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); RMN  $^{19}F$  (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ -129,71 (s, 1F).

30

35 Intermedio 2b: 4-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(hidroximetil)benzoato de metilo

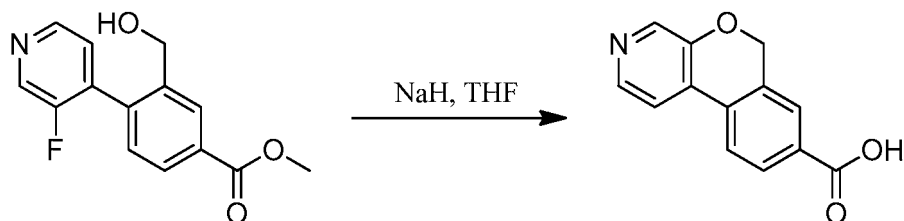


35

40 A una solución del Intermedio 2a (1,57 g, 6,06 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (0,229 g, 6,06 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 2b en forma de un aceite incoloro transparente (0,82 g, 52 %). CLEM (IEN)  $m/z$ : 262,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,57 (d,  $J=1,3$  Hz, 1H), 8,51 (dd,  $J=4,8, 0,9$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 8,07 (dd,  $J=7,9, 1,8$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=6,1, 5,0$  Hz, 1H), 4,60 (d,  $J=5,1$  Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,98 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H).

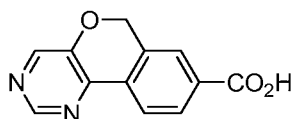
45

Intermedio 2:

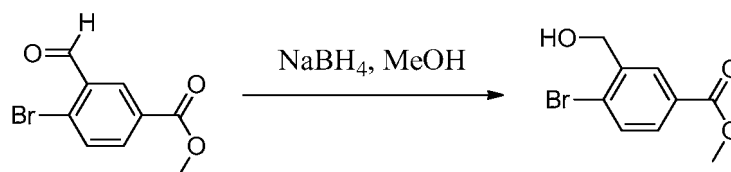


- 5 A una solución del Intermedio 2b (0,82 g, 3,14 mmol) en THF (10 ml), se le añadió NaH (0,251 g, 6,28 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 1 h. Después, se agitó a ta durante una noche. Se añadió cuidadosamente agua (5 ml) para detener la reacción y se agitó durante otra hora a TA. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 2 en forma de un sólido de color pardo claro (770 mg, 77 %). CLEM (IEN)  $m/z$ : 228,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,75 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 5,24 (s, 2H).

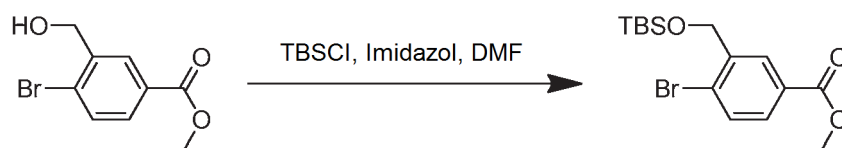
Intermedio 3: Ácido 6H-Isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



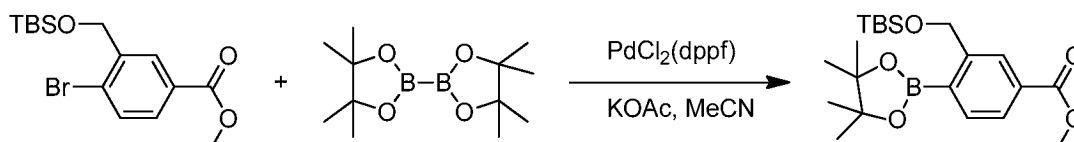
- 15 Intermedio 3a: 4-bromo-3-(hidroximetil)benzoato de metilo



- 20 A una solución de 4-bromo-3-formilbenzoato de metilo (1,53 g, 6,29 mmol) en MeOH (20 ml), se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,238 g, 6,29 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el Intermedio 3 como un aceite incoloro transparente (1,50 g, 97 %). CLEM (IEN)  $m/z$ : 244,9/246,9  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,17 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Intermedio 3b: 4-bromo-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzoato de metilo

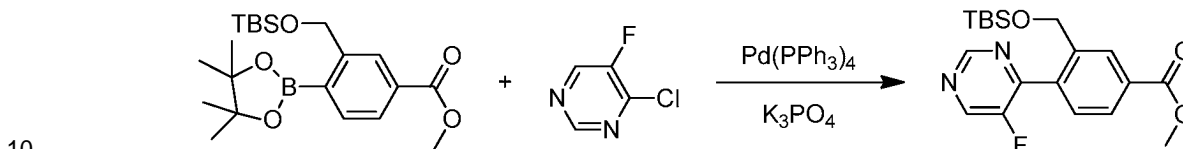
- 30 A una solución del Intermedio 3a (1,49 g, 6,08 mmol) en DMF (10 ml) se le añadieron imidazol (0,621 g, 9,12 mmol) y TBS-Cl (1,100 g, 7,30 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar 3b (1,89 g, 87 %). CLEM (IEN)  $m/z$ : 359,0/360,9  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,26-8,21 (m, 1H), 7,79 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,00 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Intermedio 3c: 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

40

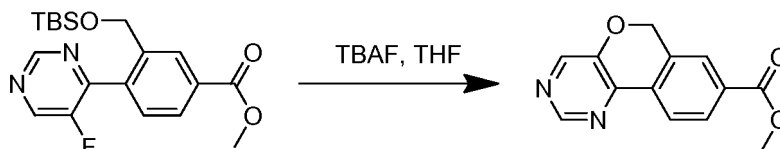
5 A una solución del Intermedio 3b (1,41 g, 3,92 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,196 g, 4,71 mmol), KOAc (0,770 g, 7,85 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,144 g, 0,196 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 5 h. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 3c en forma de un aceite incoloro transparente (1,18 g, 74 %). CLEM (IEN) *m/z*: 407,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,24 (s, 12H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Intermedio 3d: 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(5-fluoropirimidin-4-il)benzoato de metilo



15 A una solución del Intermedio 3c (285 mg, 0,701 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadieron 4-cloro-5-fluoropirimidina (93 mg, 0,701 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (447 mg, 2,104 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (81 mg, 0,070 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 3d en forma de un aceite incoloro transparente (225 mg, 85 %). CLEM (IEN) *m/z*: 377,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (d, *J*=2,9 Hz, 1H), 8,71 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J*=8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

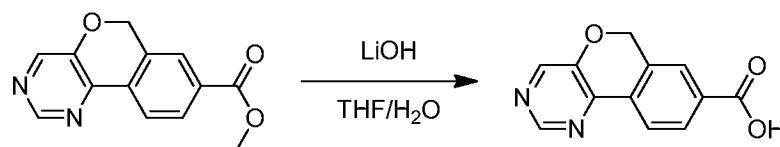
20 Intermedio 3e: 6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxilato de metilo



25 A una solución del Intermedio 3d (225 mg, 0,598 mmol) en THF (3 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 2,99 ml, 2,99 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 3e en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 98 %). CLEM (IEN) *m/z*: 243,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,33 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J*=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

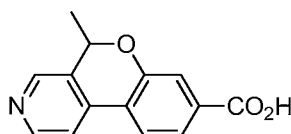
30

Intermedio 3:

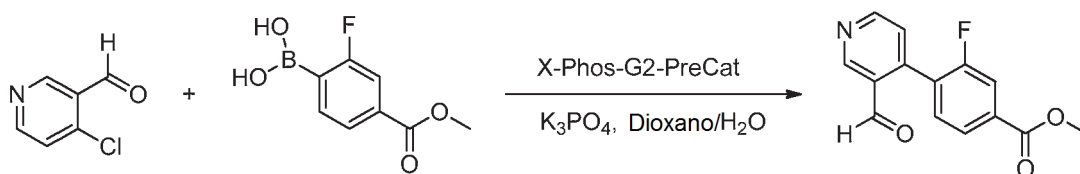


35 A una solución del Intermedio 3e (142 mg, 0,586 mmol) en THF (6 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadió LiOH (70,2 mg, 2,93 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 3 en forma de un sólido de color blanco (134 mg, 100 %). CLEM (IEN) *m/z*: 229,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H)

40 Intermedio 4: Ácido 5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico, sal TFA

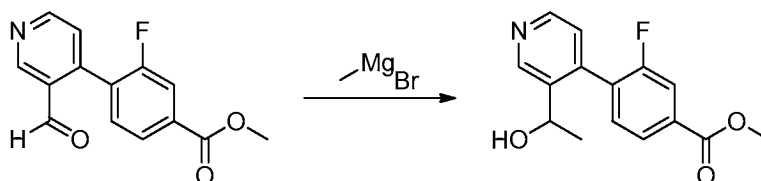


Intermedio 4a: 3-fluoro-4-(3-formilpiridin-4-il)benzoato de metilo



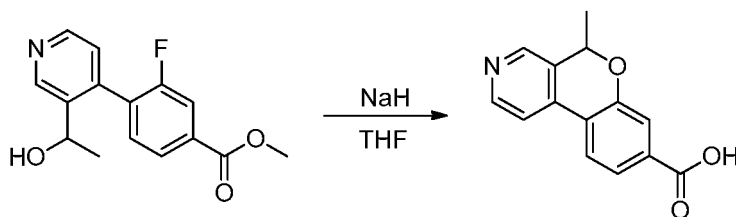
- 5 A una solución de ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (441 mg, 2,225 mmol) en dioxano (6 ml) y H<sub>2</sub>O (1,6 ml) se le añadieron 4-cloronicotinaldehído (300 mg, 2,119 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (990 mg, 4,66 mmol) y XPhos-G2-PreCat (66,8 mg, 0,085 mmol) a ta. La reacción se calentó a 140 °C con microondas durante 10 min. La reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se separó y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 4a en forma de un aceite de color castaño (320 mg, 58,2 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 260,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,99 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J*=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*=10,3, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Intermedio 4b: 3-fluoro-4-(3-(1-hidroxietil)piridin-4-il)benzoato de metilo



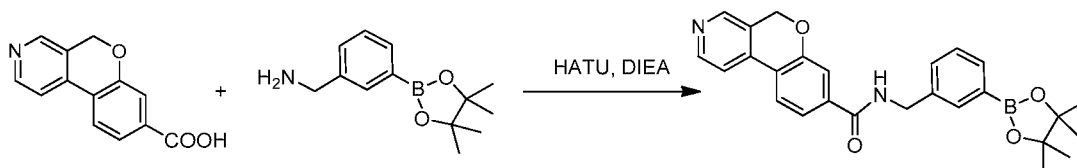
- 15 A una solución de 4a (320 mg, 1,234 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (0,970 ml, 1,358 mmol, 1,4 M en tolueno/THF) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 min. La reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo con una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró y después se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 4b en forma de un aceite (258 mg, 68,3 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 276,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (s, 1H), 8,48 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J*=7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=9,9, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 4,81 (c, *J*=5,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,39 (d, *J*=6,2 Hz, 3H).

25 Intermedio 4:



- 30 A una solución del Intermedio 4b (258 mg, 0,937 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaH (75,0 mg, 1,874 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 1 h y después a ta durante 2 h. Se añadió cuidadosamente agua para detener la reacción. El pH se ajustó a ~8 con HCl 4 N. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Intermedio 4 en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 55,6 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 242,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91-8,63 (m, 1H), 8,38 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,16 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J*=1,5 Hz, 1H), 5,60 (c, *J*=6,5 Hz, 1H), 1,74 (d, *J*=6,6 Hz, 3H).

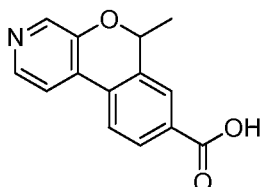
Intermedio 5: N-(3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida



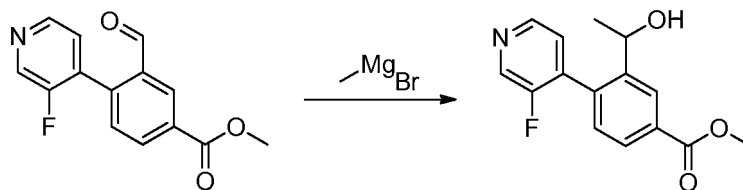
- 40 A una suspensión del Intermedio 1 (792 mg, 3,49 mmol) en DMF (12 ml) se le añadieron (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanamina, sal HCl (940 mg, 3,49 mmol), DIEA (2,436 ml, 13,95 mmol) y HATU (1856 mg, 4,88 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc. La fase

orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 5 en forma de un sólido de color blanco (910 mg, 41 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 443,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Intermedio 6: Ácido 6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico

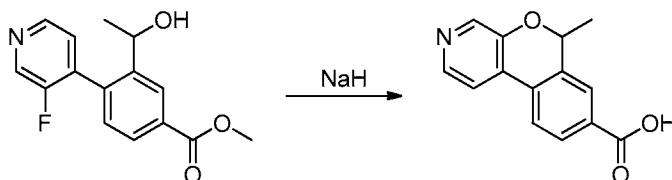


10 Intermedio 6a: 4-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(1-hidroxietil)benzoato de metilo



15 A una solución del Intermedio 2a (368 mg, 1,420 mmol) en THF (14 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (1,014 ml, 1,420 mmol, 1,4 M en tolueno/THF) durante 40 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 30 min. Después, se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución sat. de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal dio el Intermedio 6a en forma de un aceite (280 mg, 72 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 276,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,57 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 8,49 (d,  $J=4,8$  Hz, 1H), 8,40 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J=8,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J=6,2, 5,3$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 4,72 (c,  $J=6,2$  Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,31 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H).

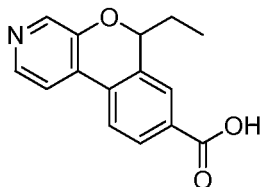
20 Intermedio 6:



25 A una solución de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(1-hidroxietil)benzoato de metilo (280 mg, 1,017 mmol) en THF (5 ml) se le añadió NaH (60 %, 102 mg, 2,54 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 20 min y después a ta durante una noche. Se añadió cuidadosamente agua para detener la reacción, y después se añadió HCl 4 N para ajustar el pH a ~8. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Intermedio 6 en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 51%). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 242,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

Intermedio 7: Ácido 6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico

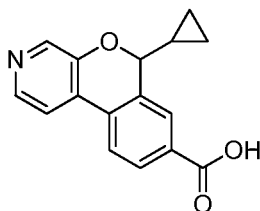


35 El Intermedio 7 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el Intermedio 6 reemplazando bromuro de metil magnesio con bromuro de etil magnesio en la etapa 6a. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 256,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,36 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,07-7,98 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 5,47 (dd,  $J=8,6, 4,8$  Hz, 1H), 1,91-1,61 (m, 2H), 0,98 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

40

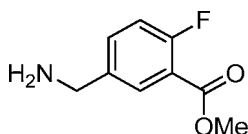


Intermedio 8: Ácido 6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



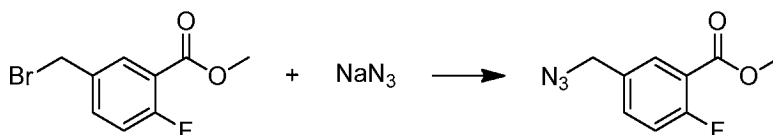
5 El Intermedio 8 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el Intermedio 6 reemplazando bromuro de metil magnesio con bromuro de ciclopropil magnesio en la etapa 6a. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 268,0  $[M+H]^+$ .

Intermedio 9: 5-(aminometil)-2-fluorobenzoato de metilo



10

Intermedio 9a: 5-(azidometil)-2-fluorobenzoato de metilo

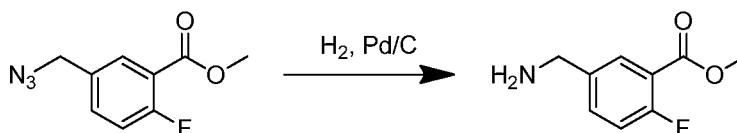


15

A una solución de 5-(bromometil)-2-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 2,024 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió  $\text{NaN}_3$  (395 mg, 6,07 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 9a en forma de un aceite incoloro (415 mg, 98 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 210,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (dd,  $J=6,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,49 (ddd,  $J=8,5, 4,5, 2,4$  Hz, 1H), 7,17 (dd,  $J=10,3, 8,6$  Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

20

Intermedio 9:

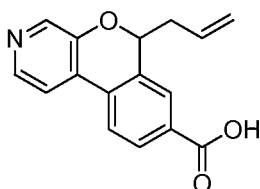


25

A una solución del Intermedio 9a (415 mg, 1,984 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 5 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 5 h. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró para proporcionar el Intermedio 9 en forma de un sólido de color blanco (342 mg, 94 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 184,0  $[M+H]^+$ .

30

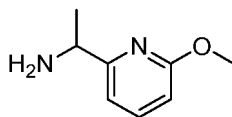
Intermedio 10: Ácido 6-aliil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



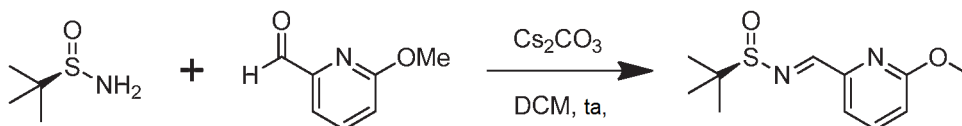
35

El Intermedio 10 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el Intermedio 6 reemplazando bromuro de metil magnesio con bromuro de aliil magnesio en la etapa 6a. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 268,0  $[M+H]^+$ .

Intermedio 11: 1-(6-metoxipiridin-2-il)etanamina, sal HCl



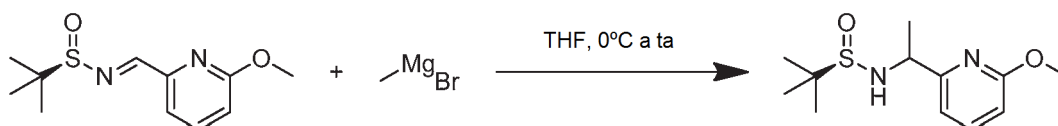
5 Intermedio 11A: (R)-N-((6-Metoxipiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



10 A una suspensión en agitación de (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,0 g, 8,3 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,0 g, 12 mmol) en DCM (15 ml), se le añadió gota a gota una solución de 6-metoxipicolinaldehído en DCM (1,1 ml, 9,1 mmol, en 3 ml de DCM). Después, la solución se agitó a ta durante 5 h. El sólido se retiró por filtración, y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 11A (1,9 g, 96 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 241,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 6,85 (dd,  $J = 7,9, 1,1$  Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

15

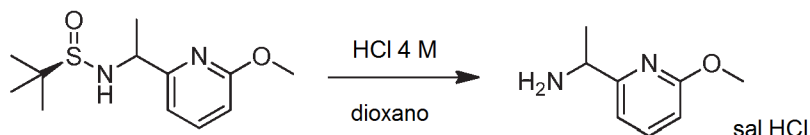
Intermedio 11B: (R)-N-(1-(6-Metoxipiridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



20 A una solución del Intermedio 11A (0,65 g, 2,7 mmol) en THF (6 ml), se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno/THF, 2,9 ml, 4,1 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón de 0 °C a ta durante 2 h. Se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 11B (0,58 g, 83%) como una mezcla de dos diastereómeros en forma de un aceite incoloro transparente. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 257,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (dt,  $J = 8,3, 7,1$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 4,83 (d a,  $J = 4,6$  Hz, NH) 4,59-4,44 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,60 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,50 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

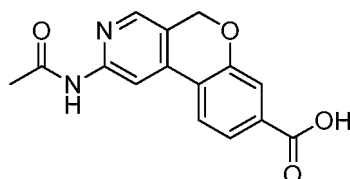
25

30 Intermedio 11:



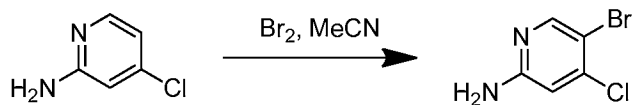
35 A una solución del Intermedio 11B (0,58, 2,3 mmol) en MeOH (5 ml), se le añadió HCl (4 M en dioxano, 2,8 ml, 11 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar el Intermedio 11 (0,52 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 153,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Intermedio 12: Ácido 2-acetamido-5H-cromeno[3,4-c]piridina-8-carboxílico



40

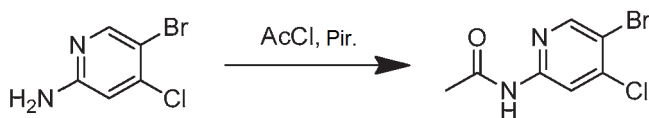
Intermedio 12A: 5-Bromo-4-cloropiridin-2-amina



5 A una solución de 4-cloropiridin-2-amina (5,0 g, 39 mmol) en MeCN (200 ml) a 0 °C se le añadió Br<sub>2</sub> (2,2 ml, 43 mmol) en porciones durante un periodo de 30 min. La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. El sólido se filtró, se lavó con hexano (3 x), y se secó para proporcionar el Intermedio 12A (9,1 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN) *m/z*: 206,9/208,9 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,30 (s, 1H), 7,02 (s, 1H).

10

Intermedio 12B: N-(5-Bromo-4-cloropiridin-2-il)acetamida

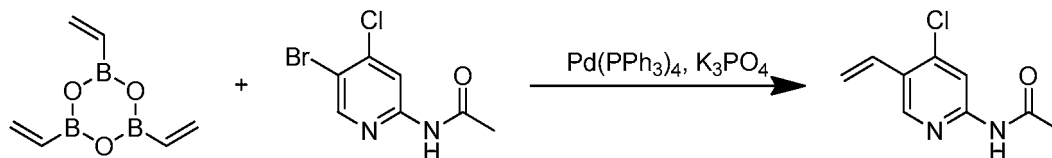


15 A una solución del Intermedio 12A (5,0 g, 17 mmol) en piridina (40 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (3,5 ml, 49 mmol) durante 30 min. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (6,2 ml, 87 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. Se diluyó con DCM y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró. El resto se disolvió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 12B (3,6 g, 82 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN) *m/z*: 248,9/250,9 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 8,40-8,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

20

Intermedio 12C: N-(4-Cloro-5-vinilpiridin-2-il)acetamida

25

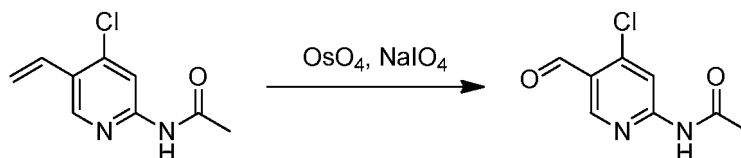


30 A una solución del Intermedio 12B (1,4 g, 5,4 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (2,2 ml), se le añadieron un complejo 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano piridina (0,79 g, 4,9 mmol) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,3 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con argón durante 10 min. Después, se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,44 g, 0,38 mmol), y la mezcla se burbujeó de nuevo con argón durante 5 min. La reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 5 min. Se filtró a través de CELITE® y se lavó con EtOAc (50 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida. El resto se disolvió en EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 12C (0,73 g, 69 %) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (IEN) *m/z*: 197,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 6,94 (dd, *J* = 17,7, 11,6 Hz, 1H), 5,77 (dd, *J* = 17,6, 0,7 Hz, 1H), 5,42 (dd, *J* = 11,2, 0,9 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).

35

Intermedio 12D: N-(4-Cloro-5-formilpiridin-2-il)acetamida

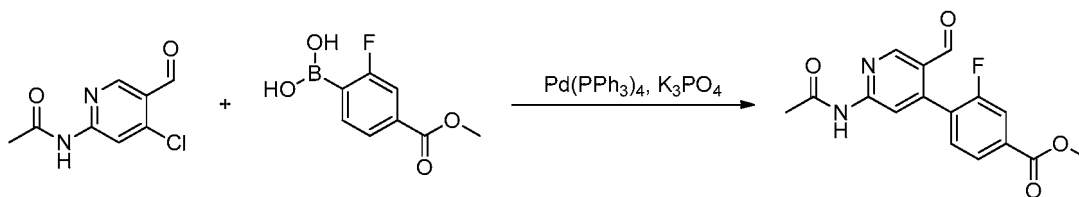
40



45 A una solución del Intermedio 12C (1,5 g, 7,8 mmol) y 2,6-lutidina (1,8 ml, 16 mmol) en dioxano (25 ml) y agua (1,7 ml), se le añadió peryodato sódico (5,0 g, 23 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de tetraóxido de osmio (2,5% en *n*-butanol, 2,4 ml, 0,21 mmol) durante 10 min. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 12D (1,0 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) *m/z*: 199,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 2,27 (s, 3H).

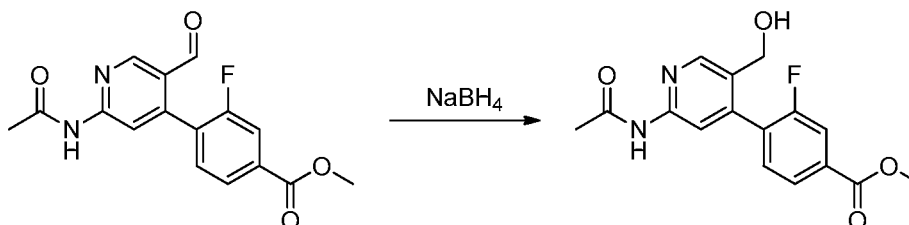
50

Intermedio 12E: 4-(2-acetamido-5-formilpiridin-4-il)-3-fluorobenzoato de metilo



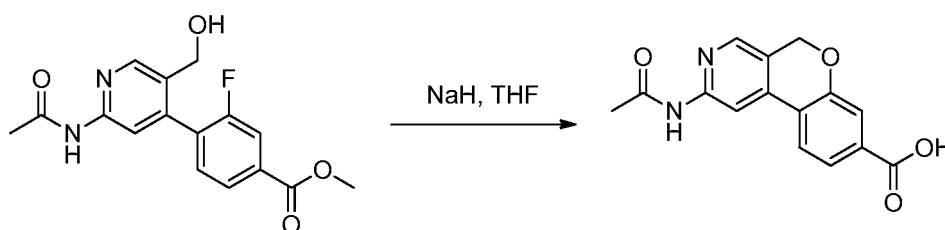
- 5 El Intermedio 12D (0,92 g, 4,6 mmol), ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (1,7 g, 8,3 mmol),  $K_3PO_4$  (2,3 g, 11 mmol), dioxano (12 ml) y agua (2 ml) se colocaron en un vial de microondas de 20 ml. La mezcla se burbujeó con argón durante 10 min. Se añadió  $Pd(PPh_3)_4$  (0,32 g, 0,28 mmol), y la mezcla se burbujeó de nuevo con argón durante 7 min. La reacción se calentó a 145 °C en un reactor de microondas durante 7 min. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y se lavó con EtOAc (55 ml). El disolvente se retiró a presión reducida. El producto en
- 10 bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 12E (1,4 g, 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 317,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,87 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,98 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J = 10,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,47 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

15 Intermedio 12F: 4-(2-acetamido-5-(hidroximetil)piridin-4-il)-3-fluorobenzoato de metilo



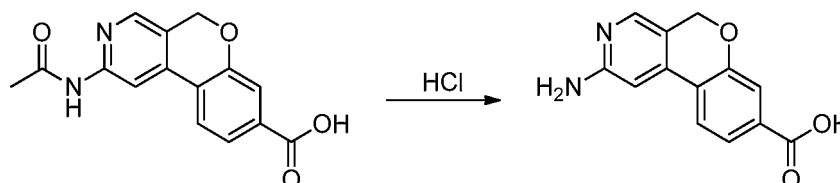
- Una suspensión del Intermedio 12E (430 mg, 1,4 mmol) en etanol (12 ml) se enfrió a 0 °C. A la reacción se le añadió en porciones borohidruro sódico (51 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. El etanol en exceso se retiró a presión reducida. Se añadió agua a la mezcla. El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el Intermedio 12F (380 mg, 87 %) en forma de un sólido. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 319,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J = 10,3, 1,3$  Hz, 1H), 7,58 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,32 (d,  $J = 3,1$  Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).
- 25

Intermedio 12:



- 30 A una solución enfriada (-10 °C) del Intermedio 12F (370 mg, 1,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió en porciones NaH (93 mg, 2,3 mmol). La reacción se agitó a -10 °C durante 50 min, después se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió EtOAc. La reacción se interrumpió con  $NH_4Cl$  ac. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 12 (15 mg, 4,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 285,0  $[M+H]^+$ .
- 35

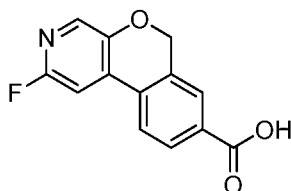
Intermedio 13: Ácido 2-amino-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



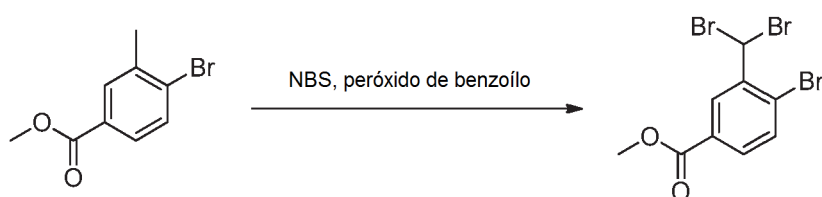
40

Una suspensión del Intermedio 12 (8,0 mg, 0,028 mmol) en HCl concentrado (160  $\mu$ l, 2,0 mmol) en un vial cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 70 min. El disolvente se retiró, y el resto se secó para proporcionar el Intermedio 13 (7,0 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 243,0  $[M+H]^+$ .

5 Intermedio 14: Ácido 2-fluoro-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



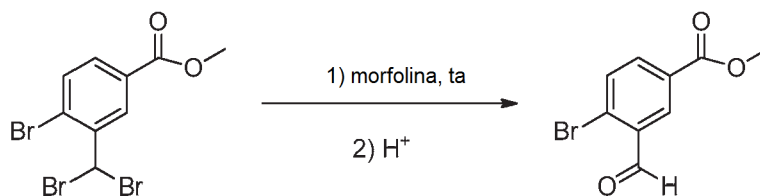
10 Intermedio 14A: 4-bromo-3-(dibromometil)benzoato de metilo



A una solución de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5,8 g, 25 mmol) en  $CCl_4$  (70 ml), se le añadió NBS (15 g, 84 mmol), seguido de la adición de peróxido de benzóilo (0,61 g, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 h.

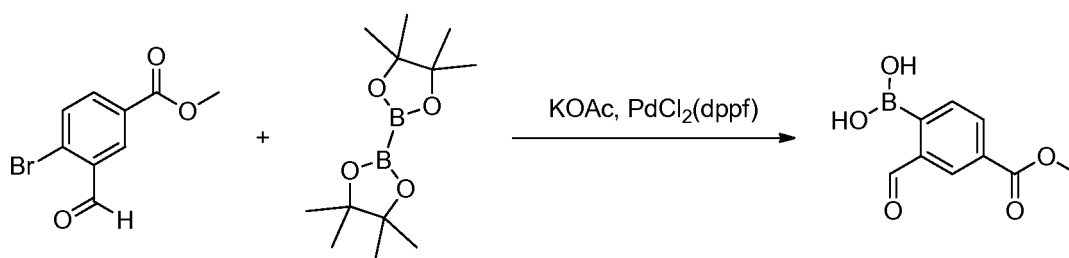
15 La mezcla se enfrió a ta, y se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 14A (9,7 g, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 386,8/388,8  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,68 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd,  $J$  = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

20 Intermedio 14B: 4-bromo-3-formilbenzoato de metilo



25 El Intermedio 14A (9,7 g, 23 mmol) se suspendió en morfolina (22 ml, 170 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se agitó a ta durante 30 min. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con ácido cítrico ac. al 5 % (3 x), agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 14B (5,6 g, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 243,0/245,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,39 (s, 1H), 8,54 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (dd,  $J$  = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H).

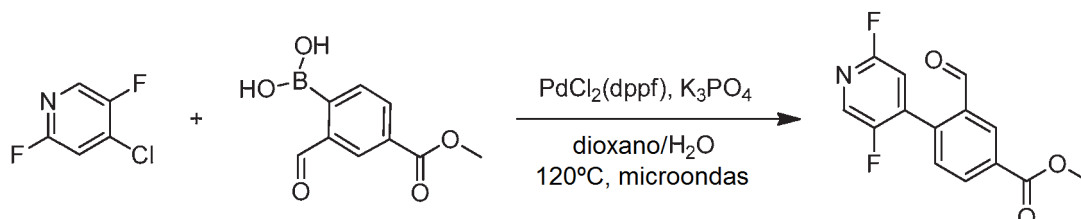
30 Intermedio 14C: Ácido (2-formil-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico



35 Una mezcla del Intermedio 12B (2,3 g, 9,5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,4 g, 13 mmol), aducto  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  (0,69 g, 0,95 mmol) y acetato potásico (2,8 g, 28 mmol) en dioxano (30 ml) se

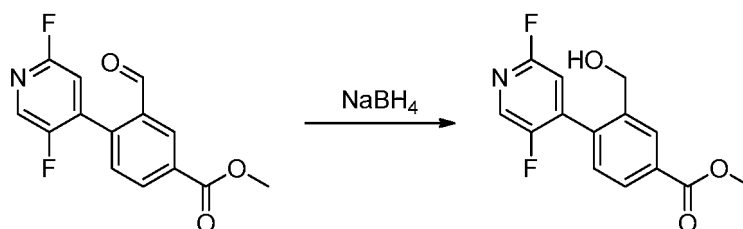
5 calentó en un baño de aceite a 95 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró a través de CELITE®. La solución se concentró, y el producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 14C (3,0 g, 91 %) en forma de un aceite de color pardo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 191,0 [M+H-18]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,18 (s, 1H), 8,43 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 8,35 (s a, 2H), 8,16 (dd,  $J$  = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d,  $J$  = 7,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Intermedio 14D: 4-(2,5-difluoropiridin-4-il)-3-formilbenzoato de metilo



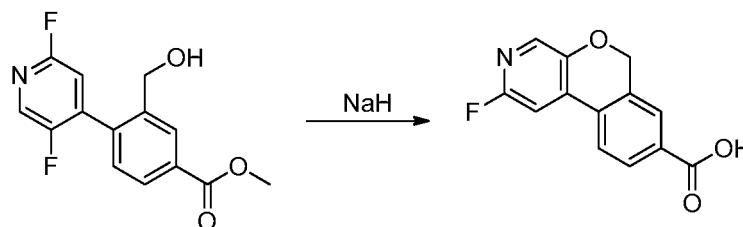
10 A un vial de microondas que contenía solución de 4-cloro-2,5-difluoropiridina (0,40 g, 2,7 mmol) en dioxano (7 ml), se le añadieron Intermedio 14C (1100 mg, 3,2 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,30 g, 6,2 mmol), agua (1,4 ml) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,17 g, 0,21 mmol) a ta. La mezcla se purgó con nitrógeno, y después se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 6 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta. La capa acuosa se retiró con una  
15 pipeta. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 14D (350 mg, 47 %) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 278,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 14E: 4-(2,5-difluoropiridin-4-il)-3-(hidroximetil)benzoato de metilo



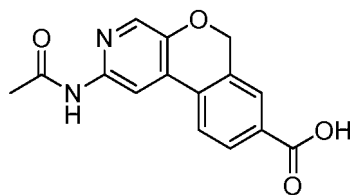
20 Una suspensión del Intermedio 14D (390 mg, 1,4 mmol) en etanol (10 ml) se enfrió a 0 °C. Después, se añadió en porciones borohidruro sódico (64 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se concentró. El resto se disolvió en EtOAc (30 ml), y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se  
25 filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 14E (390 mg, 95 %) en forma de un aceite. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 280,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J$  = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J$  = 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

30 Intermedio 14:

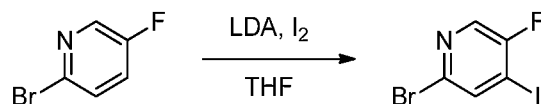


35 A una solución del Intermedio 14E (390 mg, 1,4 mmol) en THF (7 ml) se le añadió en porciones NaH (180 mg, 4,6 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó en argón a ta durante una noche. Se añadió cuidadosamente agua para detener la reacción. Se añadió HCl acuoso (4 N) para ajustar el pH a ~8. El disolvente se retiró. El resto se disolvió en MeOH-DMSO, se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 14 (50 mg, 6,0 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 246,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 15: Ácido 2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico

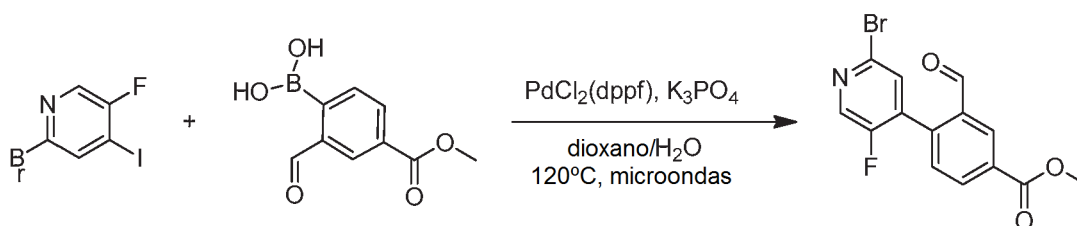


5 Intermedio 15A: 2-Bromo-5-fluoro-4-yodopiridina



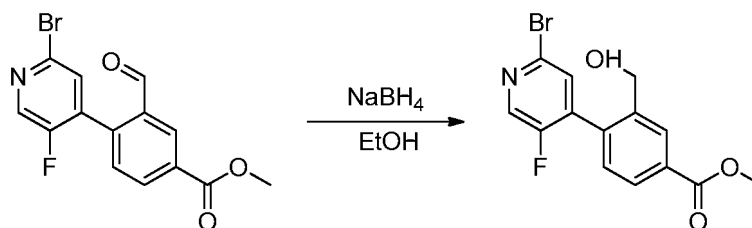
10 Una solución de 2-bromo-5-fluoropiridina (2,0 g, 11 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente LDA (2 M en THF, 6,3 ml, 13 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de yodo (3,5 g, 14 mmol) en THF (7 ml). La mezcla de reacción se calentó y se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se inactivó con una solución ac. al 10 % de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 15A (2,5 g, 72 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 301,8/303,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H).

Intermedio 15B: 4-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-3-formilbenzoato de metilo



20 A un vial de microondas que contenía una solución del Intermedio 15A (1,10 g, 3,3 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadieron el Intermedio 14C (0,90 g, 3,9 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (1,60 g, 7,5 mmol), agua (1,7 ml) y aducto  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,21 g, 0,26 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno, y después se calentó con microondas a  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5 min. La fase orgánica se separó y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 15B (0,62 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 337,9/339,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,00 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 8,67 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 8,43-8,28 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 2H), 4,02 (s, 3H).

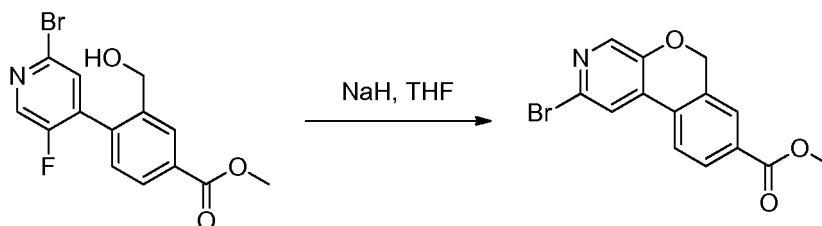
30 Intermedio 15C: 4-(2-bromo-5-fluoropiridin-4-il)-3-(hidroximetil)benzoato de metilo



35 A una suspensión del Intermedio 15B (610 mg, 1,8 mmol) en etanol (10 ml) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió en porciones borohidruro sódico (69 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 min, y después se concentró. El resto se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 15C (610 mg, 67 %) en forma de una espuma. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 340,0/342,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,42 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,25-7,20 (m, 1H), 4,54 (d,  $J = 4,2$  Hz, 2H), 3,93-3,87 (s, 3H).

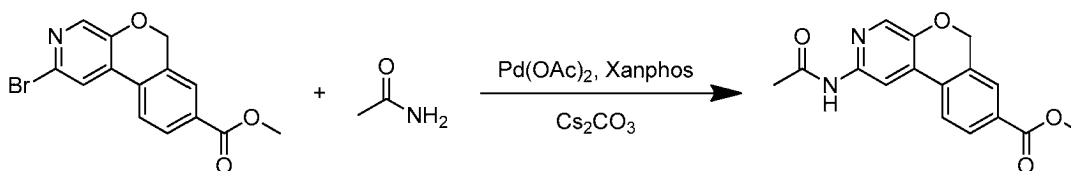
40

Intermedio 15D: 2-bromo-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxilato de metilo



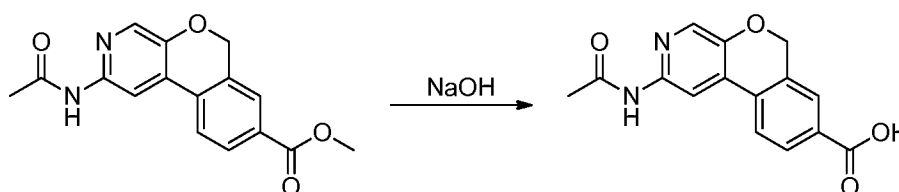
- 5 A una solución del Intermedio 15C (550 mg, 1,6 mmol) en THF (10 ml) a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió en porciones NaH (110 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 50 min. Se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 15D (220 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 319,9/321,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (s, 1H), 8,09 (dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

Intermedio 15E: 2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxilato de metilo



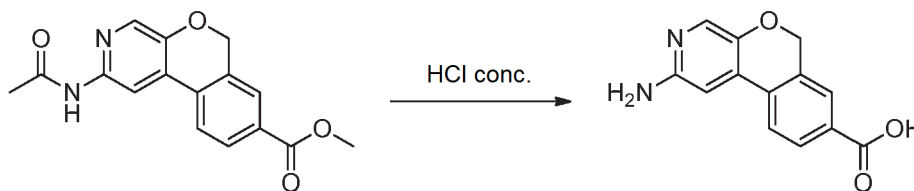
- 15 El Intermedio 15D (22 mg, 0,70 mmol), Xantphos (41 mg, 0,070 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (7,9 mg, 0,035 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (680 mg, 2,1 mmol), 1,4-dioxano (4 ml) y acetamida (62 mg, 1,1 mmol) se colocaron en un vial cerrado herméticamente. La mezcla se desgasificó lavándose abundantemente con argón durante 20 min. Se calentó a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4,5 h. La mezcla se enfrió y se añadió agua (8 ml). Después de agitar durante 10 min, el precipitado resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó por succión para proporcionar el Intermedio 15E (210 mg, 90 %) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 299,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,47 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,95 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Intermedio 15: Ácido 2-acetamido-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



- 25 A una suspensión del Intermedio 15E (8,7 mg, 0,020 mmol) en EtOH (1 ml), se le añadió NaOH (1 N, 0,16 ml, 0,16 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 90 min, después se añadió HCl (3,7 N, 0,039 ml, 0,14 mmol) para ajustar el pH a  $\sim 8$ . Se diluyó con MeOH. El sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar el Intermedio 15 (5,0 mg, 88 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 285,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

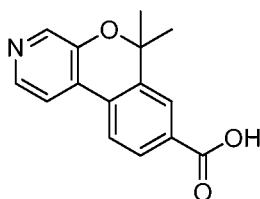
Intermedio 16: Ácido 2-amino-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



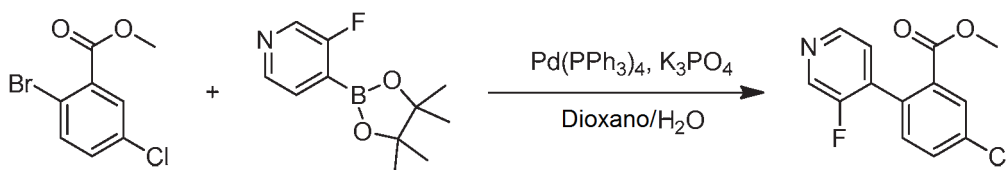
- 35 Una suspensión del Intermedio 15 (180 mg, 0,62 mmol) en HCl concentrado (23  $\mu\text{l}$ , 28 mmol) en un vial cerrado herméticamente se calentó  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta. Se diluyó con agua, y el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó por succión para proporcionar el Intermedio 16 (130 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 243,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,12-8,07 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,28 (s, 2H).



Intermedio 17: Ácido 6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico

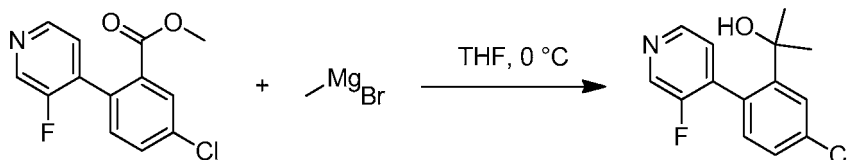


5 Intermedio 17A: 5-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo



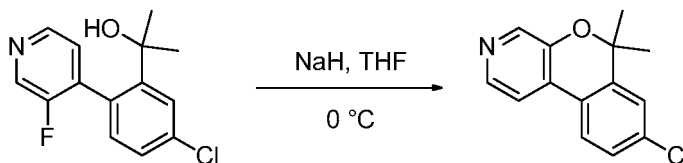
10 A una solución de 2-bromo-5-clorobenzoato de metilo (1,15 g, 4,61 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadieron 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,234 g, 5,53 mmol),  $K_3PO_4$  (2,446 g, 11,52 mmol) y  $Pd(PPh_3)_4$  (0,266 g, 0,230 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 80 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Intermedio 17A en forma de un aceite incoloro transparente (0,50 g, 41 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 266,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,53-8,44 (m, 2H), 8,04 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 8,1, 2,2$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 6,3, 5,0$  Hz, 1H), 3,74 (s, 3H).

Intermedio 17B: 2-(5-Cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)fenil)propan-2-ol



20 A una solución del Intermedio 17A (0,36 g, 1,4 mmol) en THF (10 ml), se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 1,0 ml, 3,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 2 h. Se añadió  $NH_4Cl$  ac. para detener la reacción. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 17B en forma de un sólido de color blanco (259 mg, 72 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 266,0/268,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,41 (s, 1H), 8,36 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J = 6,2, 5,1$  Hz, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

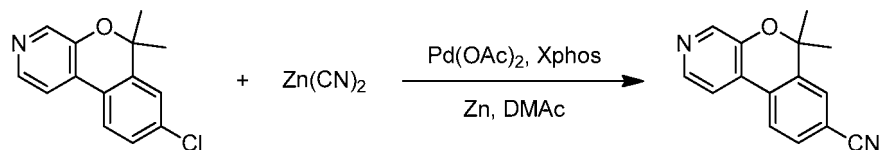
30 Intermedio 17C: 8-Cloro-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridina



35 A una solución del Intermedio 17B (200 mg, 0,75 mmol) en THF (3 ml), se le añadió NaH (90 mg, 2,3 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón de 0 °C a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de  $NH_4Cl$ . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Intermedio 17C en forma de un sólido de color blanco (170 mg, 92 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 246,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,4, 2,2$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 1,65 (s, 6H).

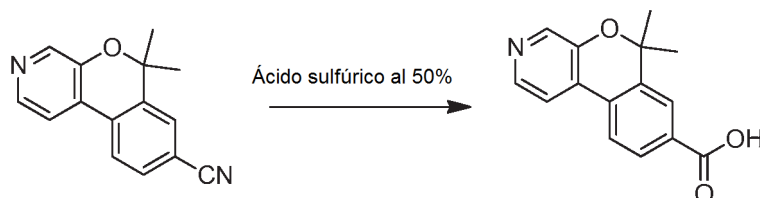
40

Intermedio 17D: 6,6-Dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carbonitrilo



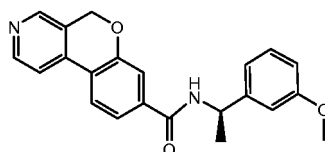
- 5 A una solución del Intermedio 17C (170 mg, 0,69 mmol) en DMAc (8 ml), se le añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,8 mg, 0,035 mmol), XPhos (33 mg, 0,069 mmol), polvo de cinc (4,5 mg, 0,069 mmol), una gota de ácido sulfúrico y dicianocinc (81 mg, 0,69 mmol) a ta. La mezcla de reacción se purgó con argón, antes de calentarse en argón a 120 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a ta y después se filtró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 17D en forma de un sólido de color blanco (185 mg, 76 %). CL-EM (IEN) *m/z* 237,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, mezcla CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 1,63 (d, *J* = 3,5 Hz, 6H).

Intermedio 17:



- 15 Una solución del Intermedio 17D (100 mg, 0,42 mmol) en una solución al 50 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se calentó en un reactor de microondas a 160 °C durante 15 min. La reacción se diluyó con agua. La solución acuosa se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el Intermedio 17 en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 85 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 256,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 1,67 (s, 6H).

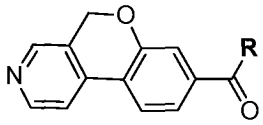
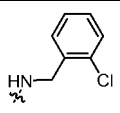
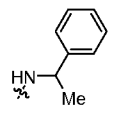
Ejemplo I-1: (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

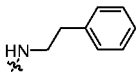
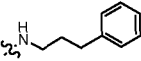
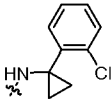


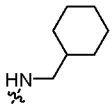
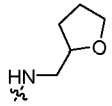
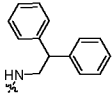
- 25 A una solución del Intermedio 1 (33 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron (R)-1-(3-metoxifenil)etan-amina (26,4 mg, 0,174 mmol), DIEA (0,178 ml, 1,017 mmol) y HATU (94 mg, 0,247 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo I-1 en forma de un sólido de color blanco (25,2 mg, 47%). CL-EM (IEN) *m/z*: 361,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s a, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,13 (quint., *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). HPLC RT E analítica: 1,62 min, F: 1,30 min.

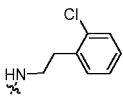
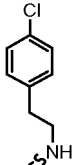
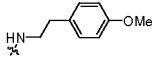
- 35 Los compuestos enumerados en la Tabla I se prepararon siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo I-1 a través de reacciones del Intermedio 1 con las aminas apropiadas.

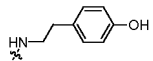
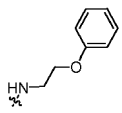
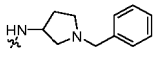
Tabla I




					
Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, NM)
I-2		N-(2-clorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	351,1	E:1,18 F:1,52	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,53 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,63-7,54 (m, 2H), 7,51 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,67 (s, 2H)
I-3		N-(1-feniletíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,1	A:5,12 B:5,59	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,78 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, J=6,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,24 (c, J=7,0 Hz, 1H), 1,58 (d, J=7,0 Hz, 3H)

I-4		N-fenetil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,1	A:4,92 B:5,49	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,86-8,68 (m, 2H), 8,37 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36-7,11 (m, 5H), 5,40 (s, 2H), 3,61 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J=7,4$ Hz, 2H)
I-5		N-(3-fenilpropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	345,0	A:6,04 B:6,04	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,83-8,66 (m, 2H), 8,38 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,31-7,08 (m, 5H), 5,41 (s, 2H), 3,45-3,38 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 2,74-2,67 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,95 (quint., $J=7,5$ Hz, 2H)
I-6		N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	377,0	A:5,45 B:6,20	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 9,31 (s, 1H), 8,78 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,58 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H)

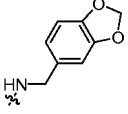
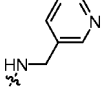
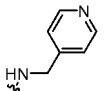
I-7		N-(ciclohexilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	323,3	C:2,49 D:3,71	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,64 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H), 8,55 (s a, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,55-3,31 (m, 7H), 1,96-1,73 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 1H)
I-8		N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	311,2	C:1,67 D:2,83	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,64 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H), 8,55 (s a, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,31 (d, <i>J</i> =6,4 Hz, 3H), 1,97-1,70 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 1H)
I-9		N-(2,2-difeniletilel)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	407,4	C:2,80 D:3,92	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,61 (s a, 2H), 8,51 (s a, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 8H), 7,19 (s a, 2H), 5,24 (s a, 2H), 4,43 (s a, 1H), 3,90 (s a, 2H)


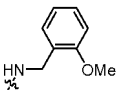
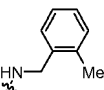
I-10		N-(2-clorofenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	365,3	C:2,53 D:3,70	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,69 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,56 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 3H), 5,28 (s a, 2H), 3,51 (s a, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H)
I-11		N-(4-clorofenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	365,3	C:2,59 D:3,76	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,63 (s a, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,27 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,84 (t, J=6,9 Hz, 2H)
I-12		N-(4-metoxifenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,3	C:2,31 D:3,47	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,62 (d, J=4,0 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51-3,41 (m, 2H), 2,78 (t, J=7,2 Hz, 2H)

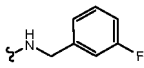
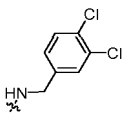
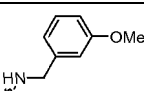
I-13		N-(4-hidroxifenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	347,3	C:1,90 D:3,01	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,68 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,66-8,53 (m, 2H), 8,11 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,72 (t, $J=7,2$ Hz, 2H)
I-14		N-(2-fenoxietil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	347,5	C:2,32 D:3,45	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,82 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,11 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 6,99-6,86 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,12 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J=5,8$ Hz, 2H)
I-15		N-(1-bencilpymolidin-3-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	386,4	C:1,96 D:3,50	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,70 (s a, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,54-7,36 (m, 4H), 7,13 (s a, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (s a, 1H), 3,15-2,69 (m, 4H), 2,04 (s a, 2H), 1,91 (s, 2H)

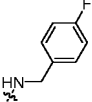
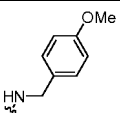
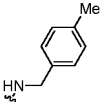
I-16		N-(4-cianobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	342,3	C:2,10 D:3,12	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,25 (s a, 1H), 8,63 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-17		N-(furan-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	307,3	C:1,96 D:3,06	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,10 (s a, 1H), 8,70 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,40 (s a, 1H), 6,29 (s a, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,2 Hz, 2H)
I-18		N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	323,2	C:2,14 D:3,24	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,25 (s a, 1H), 8,63 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,02 (s a, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,5 Hz, 2H)

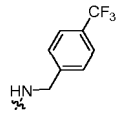
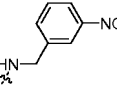
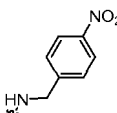


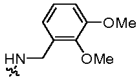
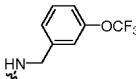
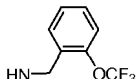
I-19		N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,3	C:2,19 D:3,30	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,09 (s a, 1H), 8,67 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,95-6,83 (m, 2H), 6,80 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-20		N-(piridin-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	318,3	C:1,68 D:2,81	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,23 (s a, 1H), 8,64 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,51 (s a, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,46 (s a, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,2 Hz, 2H)
I-21		N-(piridin-4-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	318,5	C:1,64 D:2,63	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,30 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,58 (s a, 3H), 8,14 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,69 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,45 (s a, 2H), 5,32 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H)

I-22		N-bencil-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	317,5	C:2,21 D:3,28	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,14 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38-7,21 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
I-23		N-(2-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	347,2	C:2,86 C-1:2,86	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,96 (s a, 1H), 8,64 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,18 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H)
I-24		N-(2-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,5	C:2,37 D:3,48	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,02 (s a, 1H), 8,63 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,24 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,16 (s a, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,46 (d, J=5,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H)

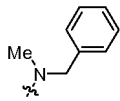
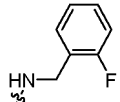
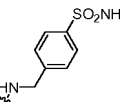
I-25		N-(3-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	335,3	C:2,34 D:3,42	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (s a, 1H), 8,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,20-7,02 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-26		N-(3,4-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,3	C:2,69 D:3,88	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,21 (s a, 1H), 8,66 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,69-7,50 (m, 4H), 7,32 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
I-27		N-(3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	347,3	C:2,27 D:3,37	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,14 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,88 (s a, 2H), 6,82 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,46 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)

I-28		N-(4-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	335,3	C:2,20 D:3,32	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (s a, 1H), 8,66 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,16 (t, J=8,7 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,46 (d, J=5,8 Hz, 2H)
I-29		N-(4-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	347,3	C:2,25 D:3,34	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,10 (s a, 1H), 8,69 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,5 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,41 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H)
I-30		N-(4-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,1	C:2,44 D:3,58	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,11 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,58 (s a, 1H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,13 (d, J=7,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,43 (d, J=5,8 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H)

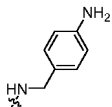
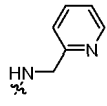
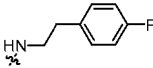
I-31		N-(4-(trifluorometil)benzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,3	C:2,61 D:3,74	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,81-7,63 (m, 3H), 7,60-7,45 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H)
I-32		N-(3-nitrobenzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	362,3	C:2,24 D:3,31	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,30 (s a, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s a, 1H), 8,11 (dd, <i>J</i> =12,4, 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,80 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)
I-33		N-(4-nitrobenzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	362,7	C:2,20 D:3,22	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,30 (s a, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,21 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,60 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H)

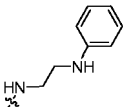

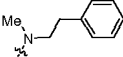
I-34		N-(2,3-dimetoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	377,6	C:2,22 D:3,27	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,01 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,07-6,99 (m, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 6,85 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,49 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H)
I-35		N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	401,3	C:2,67 D:3,80	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,22 (s a, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,53 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H)
I-36		N-(2-(trifluorometoxi)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	401,1	C:3,21 C-1:3,19	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,17 (s a, 1H), 8,70 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49-7,24 (m, 4H), 5,32 (s, 2H), 4,55 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H)

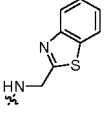
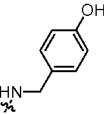
I-37		N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	419,5	C:2,77 D:3,90	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,24 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-38		N-(bifenil-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	393,6	C:2,74 D:3,89	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,04 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,57 (s a, 1H), 8,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55-7,30 (m, 8H), 7,24 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,29 (s a, 2H), 4,43 (d, J = 5,2 Hz, 2H)
I-39		N-(bifenil-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	393,4	C:2,78 D:3,96	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,18 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,74-7,59 (m, 4H), 7,55 (s a, 2H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,5 Hz, 2H)

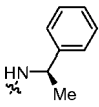
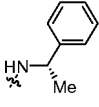
I-40		N-bencil-N-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,5	C:2,35 D:3,48	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,66 (s a, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,08 (d, J=13,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J=17,4 Hz, 1H), 7,45-7,05 (m, 7H), 5,29 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 2,79 (s, 3H)
I-41		N-(2-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	335,5	C:2,28 D:3,30	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,13 (s a, 1H), 8,62 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, J=5,2 Hz, 2H)
I-42		N-(4-sulfamoilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	396,3	C:1,70 D:2,64	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,23 (s a, 1H), 8,62 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,57-7,43 (m, 3H), 7,31 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,54 (d, J=5,2 Hz, 2H)

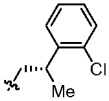
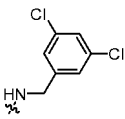
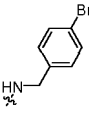


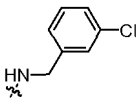
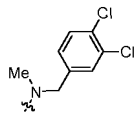
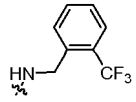
I-43		N-(4-aminobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	332,5	C:1,75 D:2,63	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,95 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 6,99 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,53 (d, J=8,2 Hz, 2H), 5,26 (s a, 2H), 4,29 (s a, 2H)
I-44		N-(piridin-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	318,3	C:1,75 D:2,91	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,23 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,63 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 8,59-8,48 (m, 2H), 8,16-8,08 (m, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,36 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,13 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,03 (s a, 1H), 5,28 (s a, 2H), 4,58 (s a, 2H)
I-45		N-(4-fluorofenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	349,2	C:2,35 D:3,43	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,67-8,57 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,52-3,44 (m, 2H), 2,84 (t, J=7,0 Hz, 2H)

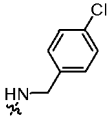
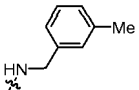
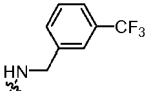
I-46		N-(2-(fenilamino)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	346,2	C:2,21 D:3,21	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,70 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,62 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,53 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,73 (s a, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,44 (s a, 2H), 3,21 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
I-47		N-(2-(tiofen-2-il)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	337,2	C:2,23 D:3,27	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,72 (s a, 1H), 8,61 (d, J=5,2 HZ, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 HZ, 1H), 7,58 (d, J=7,9 HZ, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,34 (d, J=4,9 HZ, 1H), 6,96 (d, J=3,4 HZ, 1H), 6,92 (s a, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,07 (t, J=6,7 Hz, 2H)
I-48		N-metil-N-fenetil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	345,2	C:2,38 D:3,38	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,59 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,08-7,90 (m, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,42-7,15 (m, 4H), 7,02-6,82 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 3,30 (s a, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,73 (m, 2H)

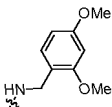
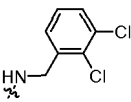
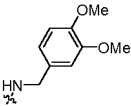
I-49		N-(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	374,1	C:2,24 D:3,37	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,62 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,88 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H)
I-50		N-(4-hidroxi-bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	333,2	C:1,80 D:2,70	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (s, 1H), 9,08-8,96 (m, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H)

I-51		(R)-N-(1-pheniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,1	A:5,04 B:6,08	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,93 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =5,7 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,19-8,09 (m, 2H), 7,67 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,16 (quint., <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 1,48 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)
I-52		(S)-N-(1-pheniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,1	A:5,12 B:5,59	(400 MHz, etanol-d <sub>4</sub> ) 8,74 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,29-7,18 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,30-5,18 (m, 1H), 1,58 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H)

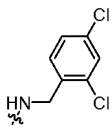
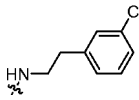
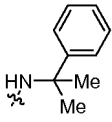
I-53		(S)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-SH-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	365,0	A:5,56 B:6,22	(400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) 9,08 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,28 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J=8,3, 1,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,57 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,56 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)
I-54		N-(3,5-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,1	C:2,74 C-1:2,30	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,26-9,14 (m, 1H), 8,61 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,47 (d, $J=5,5$ Hz, 2H)
I-55		N-(4-bromobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	395,1	C:2,50 D:3,67	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,25-9,14 (m, 1H), 8,61-8,43 (m, 2H), 8,02 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,26 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,41 (d, $J=5,8$ Hz, 2H)

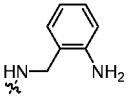
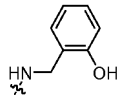
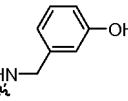
I-56		N-(3-clorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	351,1	C:2,45 D:3,59	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,18 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,09 (dd, J=7,8, 3,2 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,64 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 5,27 (d, J=2,7 Hz, 2H), 4,48 (s a, 2H)
I-57		N-(3,4-diclorobencil)-N-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	399,1	C:2,79 D:3,88	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,60 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,48-7,00 (m, 3H), 5,27 (s a, 2H), 4,66 (m, 2H), 2,89 (s a, 3H)
I-58		N-(2-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,2	C:2,56 D:3,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,23 (s a, 1H), 8,58 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,54-7,43 (m, 3H), 5,24 (s, 2H), 4,64 (d, J=5,2 Hz, 2H)

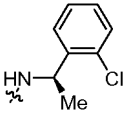
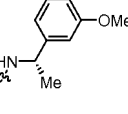
I-59		N-(4-clorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	351,1	C:2,45 D:3,58	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,25-9,07 (m, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
I-60		N-(3-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	331,2	C:2,38 D:3,53	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,11 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,16-7,00 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H)
I-61		N-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,1	C:3,25 C-1:3,27	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,24 (s a, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,71-7,56 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,57 (d, J = 5,2 Hz, 2H)

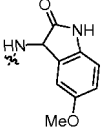
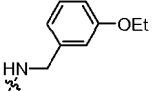
I-62		N-(2,4-dimetoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	377,2	C:2,32 D:3,38	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,86 (s a, 1H), 8,60 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 3H)
I-63		N-(2,3-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,1	C:2,62 D:3,76	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,21 (s a, 1H), 8,60 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=4,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-64		N-(3,4-dimetoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	377,2	C:2,04 D:3,09	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,17-9,03 (m, 1H), 8,57 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,92 (s a, 1H), 6,89-6,80 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,38 (d, J=4,3 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)

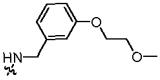
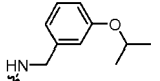


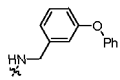
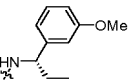
I-65		N-(2,4-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,1	C:2,68 D:3,87	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (s a, 1H), 8,62 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,29 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,2 Hz, 2H)
I-66		N-(3-clorofenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	365,1	C:2,52 D:3,71	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,69-8,59 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37-7,17 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,87 (t, J=7,2 Hz, 2H)
I-67		N-(2-fenilpropan-2-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	345,2	C:2,48 D:3,54	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J=4,0 Hz, 2H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22-7,10 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,67 (s, 6H)

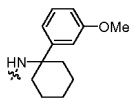
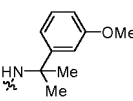
I-68		N-(2-aminobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	332,4	C:2,00 D:3,11	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,02 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,03 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,12 (s a, 2H), 4,32 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
I-69		N-(2-hidroxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	333,1	C:2,07 D:3,17	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,78 (s, 1H), 9,17-8,93 (m, 1 Hz), 8,57 (d, J=4,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 - 7,98 (m, 1H), 7,82 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 6,88-6,70 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-70		N-(3-hidroxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	333,2	C:2,54 D:2,89	

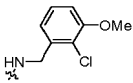
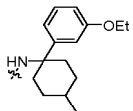
I-71		(R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	365,0	A:5,60 B:6,20	(400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) 9,06 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,15 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> =7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 2H), 5,57 (quint., <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,56 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H)
I-72		(S)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,1	E:1,30 F:1,63	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,86 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,66-8,59 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =4,7 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,13 (quint., <i>J</i> =6,9 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,47 (d, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H)

I-73		N-(5-metoxi-2-oxoindolin-3-il)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	388,1	E:1,09 F:1,32	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,31 (s a, 1H), 9,41 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,69 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,55 (s a, 1H), 6,82-6,72 (m, 3H), 5,31 (s, 2H), 5,21 (d, J=7,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H)
I-74		N-(3-etoxybenzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,1	E:1,37 F:1,67	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,10 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,91-6,84 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,2 Hz, 2H), 4,00 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 1,31 (t, J=6,9 Hz, 3H)

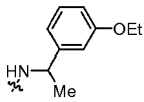
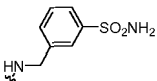
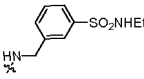
I-75		N-(3-(2-metoxietoxi)benzil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	391,1	E:1,27 F:1,53	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,10 (s a, 1H), 8,61 (d, J=2,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (s a, 2H), 6,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (d, J=4,7 Hz, 2H), 4,06 (s a, 2H), 3,64 (d, J=2,8 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H)
I-76		N-(3-isopropoxibenzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,1	E:1,46 F:1,77	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,09 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,79 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 4,44 (d, J=5,0 Hz, 2H), 1,29-1,16 (m, 6H)

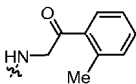
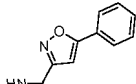
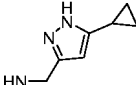
I-77		N-(3-fenoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	409,1	E:1,62 F:1,92	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,12 (s a, 1H), 8,61 (d, J=2,5 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43-7,29 (m, 3H), 7,18-7,07 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,0 Hz, 2H)
I-78		(S)-N-(1-(3-metoxifenil)propil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,1	E:1,33 F:1,67	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,71 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,05 (s a, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,74 (s, 3 Hz), 1,92 1,73 (m, 2H), 0,90 (t, J=7,0 Hz, 3H)

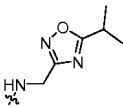
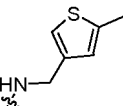
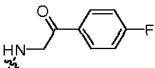
I-79		N-(1-(3-metoxifenil)ciclohexil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	415,2	E:1,58 F:1,96	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,21 (s a, 1H), 8,06 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,56 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,28 (s a, 2H), 3,71 (s a, 3H), 2,56 (d, J=11,6 Hz, 2H), 1,73-1,52 (m, 7H), 1,32 (s, 1H)
I-80		N-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,1	E: 1,31 F:1,65	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,52 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,65 (s, 6H)

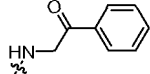
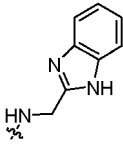
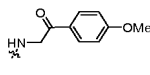
I-81		N-(2-cloro-3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	381,0	E:1,22 F:1,55	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,15 (t, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,29 (t, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H)
I-82		N-(1-(3-etoifenil)-4-metilciclohexil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	443,1	E: 1,81 F:2,19	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,61 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,98 (c, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 2,36 (s a, 2H), 2,11 (d, <i>J</i> =9,1 Hz, 2H), 1,74 (s a, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H), 1,14 (s a, 2H), 0,92 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 3H)

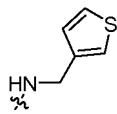
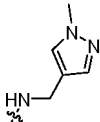
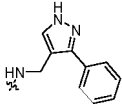


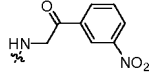
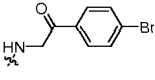
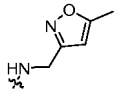
I-83		N-(1-(3-etoifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,1	E:1,37	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,87 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,78 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,12 (quint., <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,00 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,46 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H), 1,31 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H)
I-84		N-(3-sulfamoilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	396,0	E:0,91 F:1,14	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,29 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,56 (s a, 3H), 7,39 (s a, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,57 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 2H)
I-85		N-(3-(N-etilsulfamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	424,0	E:1,09 F:1,33	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (s a, 1H), 8,63 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,99-7,86 (m, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,72-7,52 (m, 6H), 5,29 (s a, 2H), 4,58 (s a, 2H), 2,76 (d, <i>J</i> =17,6 Hz, 2H), 0,97 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H)

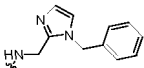
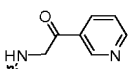
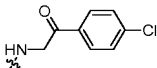
I-86		N-(2-oxo-2-(3-metilfenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	359,2	C:2,50 D:3,59	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,03 (t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,95-7,74 (m, 2H), 7,62 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,38-7,26 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H)
I-87		N-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	384,2	C:2,58 D:3,71	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,24 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 3H), 7,66 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 4H), 6,97 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H)
I-88		N-((5-ciclopropilpirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	347,2	C:2,08 D:3,27	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,95 (s, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,38 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 1,87-1,77 (m, 1H), 0,85 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H), 0,61 (d, <i>J</i> =3,7 Hz, 2H)

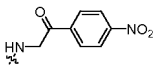
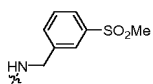
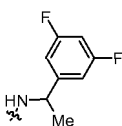
I-89		N-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	351,2	C:2,22 D:3,30	(500 MHz, DMSO-d6) 9,24 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)
I-90		N-((5-metiltiofen-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	337,2	C:2,49 D:3,63	(500 MHz, DMSO-d6) 9,02 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H)
I-91		N-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	363,2	C:2,22 D:3,28	(500 MHz, DMSO-d6) 8,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18-8,05 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H)

I-92		N-(2-oxo-2-fenilettil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	345,2	C:2,13 D:3,22	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,98 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 4,80 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)
I-93		N-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	357,2	C:1,85 D:3,10	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12,26 (s a, 1H), 9,28 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 8,80-8,47 (m, 2H), 8,11 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 7,14 (s a, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,70 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H)
I-94		N-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,2	C:2,18 D:3,28	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,92 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,74 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H)

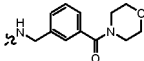
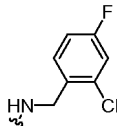
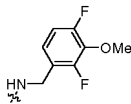
I-95		N-(tiofen-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	323,1	C:2,13 D:3,23	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,15-8,99 (m, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> =4,6, 3,1 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> =4,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,47 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H)
I-96		N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	321,2	C:1,62 D:2,59	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,91 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,29 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H)
I-97		N-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	383,2	C:2,03 D:3,18	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,94 (s a, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 3H), 7,61 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,53-7,42 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,49 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H)

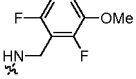
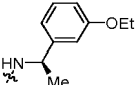
I-98		N-(2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	390,2	C:2,14 D:3,17	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,10 (s a, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,56-8,45 (m, 3H), 8,10 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,87 (d, J = 5,2 Hz, 2H)
I-99		N-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	423,1	C:2,44 D:3,58	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,99 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,88 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-100		N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	322,2	D:2,91	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (d, J=6,1 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H)

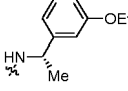
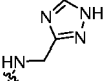
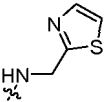
I-101		N-((5-phenil-1H-imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,2	C:2,05	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,12-8,97 (m, 1H), 8,60 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,2 Hz, 2H)
I-102		N-(2-oxo-2-(piridin-3-il) etil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	346,2	C:1,47 D:2,68	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,21 (s, 1H), 9,05 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,81 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-103		N-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	379,2	D:3,54	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,00 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,88 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 3H), 7,53 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,78 (d, J = 5,5 Hz, 2H)

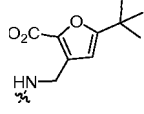
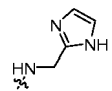
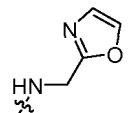
I-104		N-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	390,2	D:3,23	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,09 (t, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,84 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H)
I-105		N-(3-(metilsulfonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	395,0	E:1,02 F:1,23	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,33 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,67 (s a, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =7,4 Hz, 1H), 8,11 (s a, 1H), 7,94-7,80 (m, 2H), 7,76-7,54 (m, 4H), 5,35 (s a, 2H), 4,61 (s a, 2H), 3,23 (s a, 3H)
I-106		N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-SH-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	367,0	E:1,35 F:1,66	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,96 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,20-7,05 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,18 (t, <i>J</i> =7,3 Hz, 1H), 1,49 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 3H)

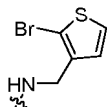
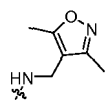
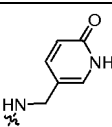


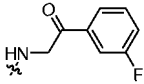
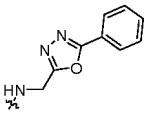
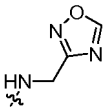
I-107		N-(3-(morfolin-4-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,1	E:1,04 F:1,22	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,17 (t, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (td, <i>J</i> =4,4, 1,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,58 (s, 8H)
I-108		N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	369,0	E:1,34 F:1,65	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,12 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,22 (td, <i>J</i> =8,5, 2,8 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,51 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 2H)
I-109		N-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	383,0	E:1,27 F:1,56	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,10 (t, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,48 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H)

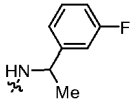
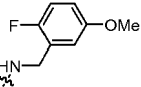
I-110		N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	383,0	E:1,22 F:1,49	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,98 (s a, 1H), 8,61 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,05 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 (s a, 1H), 7,19-7,09 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 1H), 5,25 (s a, 2H), 4,51 (s a, 2H), 3,82 (s a, 3H)
I-111		(R)-N-(1-(3-etoxifenil) etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,1	A:5,71 B:6,36	(400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) 8,67-8,30 (m, 2H), 7,93 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,22 (t, J=9,0 Hz, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,83-6,72 (m, 1H), 5,2 (s, 2H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,01 (c, J=6,9 Hz, 2H), 1,55 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,36 (t, J=6,9 Hz, 3H)

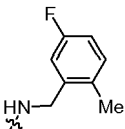
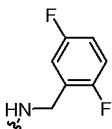
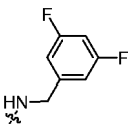
I-112		(S)-N-(1-(3-etoifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,0	A:5,65 B:6,34	(400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) 8,51 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,27-7,15 (m, 1H), 7,01-6,91 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 5,24-5,13 (m, 3H), 4,00 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,54 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,35 (t, <i>J</i> =6,9 Hz, 3H)
I-113		N-((1H-1,2,4-triazol-3-il) metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	308,2	C:1,24	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,14 (s a, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (s a, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,55 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H)
I-114		N-(tiazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	324,5	D:2,70	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,49 (t, <i>J</i> =6,0 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> =3,4 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,76 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)

I-115		ácido 3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-5-terc-butilfuran-2-carboxílico	324,5	D:2,70	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,60 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H)
I-116		N-((1H-imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	307,2	C:1,40	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,09 (t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =1,8 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H)
I-117		N-(oxazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	308,5	C:1,66	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,25 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =1,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,59 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H)

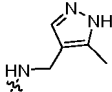
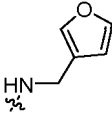
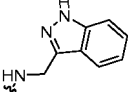
I-118		N-((2-bromotiofen-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	401,0	D:3,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,11 (s a, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,58-7,45 (m, 2H), 7,00 (d, J=5,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,38 (d, J = 5,5 Hz, 2H)
I-119		N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	336,2	C:1,84	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,89 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,21 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)
I-120		N-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	334,2	C:1,69	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,96 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=9,5, 2,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,31 (d, J=9,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,19 (d, J = 5,8 Hz, 2H)

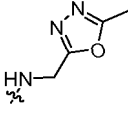
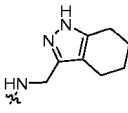
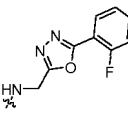
I-121		N-(2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	363,2	C:2,16	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,01 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,83 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,79 (d, J=5,8 Hz, 2H)
I-122		N-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,2	C:2,02	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,40 (t, J=5,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,70-7,51 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 4,80 (d, J=5,5 Hz, 2H)
I-123		N-((1,2,4-oxadiazol-3-il) metil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	309,2	C:1,45	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,56 (s, 1H), 9,28 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,87 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,64 (d, J=5,5 Hz, 2H)

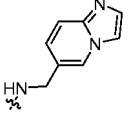
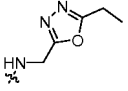
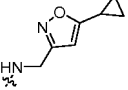
I-124		N-(1-(3-fluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	349,0	E:1,30 F:1,59	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,96 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,39 (td, <i>J</i> =8,0, 6,1 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,07 (td, <i>J</i> =8,5, 2,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,19 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 1,50 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H)
I-125		N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	365,2	E: 1,14 F:1,50	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,08 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,12 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> =6,1, 3,0 Hz, 1H), 6,85 (dt, <i>J</i> =8,9, 3,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,48 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H)

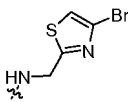
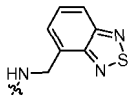
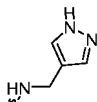
I-126		N-(5-fluoro-2-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	349,0	E:1,22 F:1,60	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,06 (s, 1H), 8,72-8,49 (m, 2H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H), 7,01 (t, J=8,8 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,45 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H)
I-127		N-(2,5-difluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	353,0	E:1,14 F:1,52	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,15 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,63 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,89 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 4,52 (d, J=5,8 Hz, 2H)
I-128		N-(3,5-difluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	353,1	E:1,18 F:1,55	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15-7,00 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,50 (d, J=6,1 Hz, 2H)

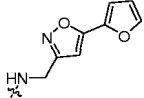
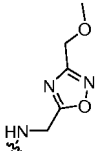
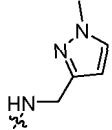


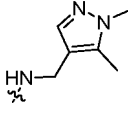
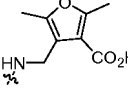
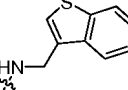
I-129		N-((5-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	321,2	C:1,42 D:2,64	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,79 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,26 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H)
I-130		N-(furan-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	307,2	C:1,76 D:3,03	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,95 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H), 7,50 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,31 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)
I-131		N-((1H-indazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	357,2	C:2,12 D:3,14	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12,85 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,60 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,32 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,83 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)

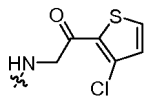
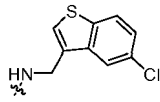
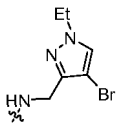
I-132		N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	323,2	C:1,66 D:2,44	(500 MHz, DMSO-d6) 9,44-9,24 (m, 1H), 8,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,69 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,52 (s a, 3H)
I-133		N-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,3	C:2,13 D:3,26	(500 MHz, DMSO-d6) 8,84 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,38 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,52-2,49 (m, 2H), 2,36 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,72-1,54 (m, 4H)
I-134		N-((5-(2-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	403,2	C:2,17 D:3,13	(500 MHz, DMSO-d6) 9,40 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,00 (td, J=7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 1H), 7,65 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,52-7,36 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,81 (d, J = 5,5 Hz, 2H)

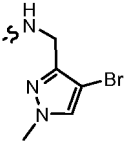
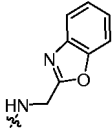
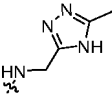
I-135		N-(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	357,2	C:1,79 D:2,73	(500 MHz, DMSO-d6) 9,16 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,23 (dd, $J=9,5, 1,5$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,48 (d, $J=5,8$ Hz, 2H)
I-136		N-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	337,2	C:1,79 D:2,67	(500 MHz, DMSO-d6) 9,30 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,67 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,84 (c, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J=7,5$ Hz, 3H)
I-137		N-((5-ciclopropiNsoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	348,2	C:2,19 D:3,14	(500 MHz, DMSO-d6) 9,13 (s a, 1H), 8,62 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,44 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 2,11 (s a, 1H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,90-0,77 (m, 2H)

I-138		N-((4-bromotiazol-2-il) metil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	402,1 404,1	C:2,19 D:3,15	(500 MHz, DMSO-d6) 9,53 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,74 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H)
I-139		N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,2	C:2,33 D:3,34	(500 MHz, DMSO-d6) 9,28 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,62-7,47 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,99 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H)
I-140		N-((1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	307,2	C:1,62 D:2,44	(500 MHz, DMSO-d6) 8,90 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,2, 1,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H)

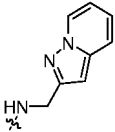
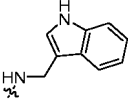
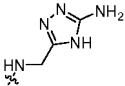
I-141		N-((5-(furan-2-yl)isoxazol-3-yl)methyl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	374,1	C:2,32 D:3,26	(500 MHz, DMSO-d6) 9,24 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,10 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,54 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,77-6,69 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,56 (d, $J=5,8$ Hz, 2H)
I-142		N-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	353,2	C:1,82 D:2,65	(500 MHz, DMSO-d6) 9,44 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,76 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,33 (s, 3H)
I-143		N-((1-metil-1H-pirazol-3-yl)methyl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	321,1	C:1,74 D:2,98	(500 MHz, DMSO-d6) 8,99 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,40 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H)

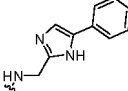
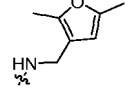
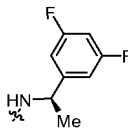
I-144		N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	335,1	C:1,86 D:3,17	(500 MHz, DMSO-d6) 8,94 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J=7,9$ Hz, 1 Hz), 7,86 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,33 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)
I-145		ácido 4-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-2,5-dimetilfuran-3-carboxílico	379,2	C:1,77 D:2,93	(500 MHz, DMSO-d6) 8,75 (s, 1H), 8,60 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,03 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,38 (d, $J=4,6$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)
I-146		N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	373,1	C:2,65 D:3,68	(500 MHz, DMSO-d6) 9,14 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J=16,9, 7,8$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,73 (d, $J=5,5$ Hz, 2H)

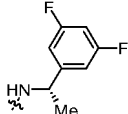
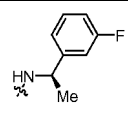
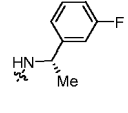
I-147		N-(2-(3-clorotiofen-2-il)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	385,1	C:2,25 D:3,50	(500 MHz, DMSO-d6) 9,04 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16-8,08 (m, 2H), 7,88 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,1, 1,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,70 (d, $J=5,5$ Hz, 2H)
I-148		N-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	407,0	C:2,79 D:4,09	(500 MHz, DMSO-d6) 9,18 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 8,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=8,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (d, $J=5,5$ Hz, 2H)
I-149		N-((4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	413,0 415,0	C:2,15 D:3,44	(500 MHz, DMSO-d6) 8,91 (t, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 4,08 (c, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)

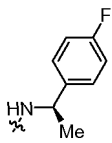
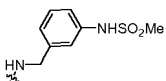
I-150		N-((4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	399,1 401,1	C:1,98 D:3,28	(500 MHz, DMSO-d6) 8,97-8,86 (m, 1H), 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,41 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H)
I-151		N-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	358,1	C:2,14 D:3,48	(500 MHz, DMSO-d6) 9,41 (t, J=5,5 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,76-7,63 (m, 3H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,43-7,30 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,78 (d, J=5,5 Hz, 2H)
I-152		N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	322,1	C:1,53 D:2,69	(500 MHz, DMSO-d6) 8,61 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (s a, 2H), 2,29 (s a, 3H)

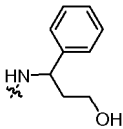
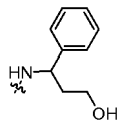


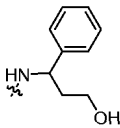
I-153		N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	357,1	C:2,03 D:3,39	(500 MHz, DMSO-d6) 9,18 (t, $J$ = 5,8 Hz, 1H), 8,68-8,57 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, $J$ = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, $J$ = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, $J$ = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (d, $J$ = 1,5 Hz, 1H), 7,25-7,11 (m, 1H), 6,82 (td, $J$ = 6,9, 1,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,65 (d, $J$ = 5,8 Hz, 2H)
I-154		N-((1H-indol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	356,1	C:2,25 D:3,20	(500 MHz, DMSO-d6) 10,91 (s a, 1H), 8,91 (s a, 1H), 8,59 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,62 (t, $J$ = 9,2 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (d, $J$ = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,07 (t, $J$ = 7,5 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,62 (d, $J$ = 5,5 Hz, 2H)
I-155		N-((5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	323,1	C:1,47 D:2,52	(500 MHz, DMSO-d6) 8,60 (d, $J$ = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, $J$ = 4,9 Hz, 1H), 7,61 (d, $J$ = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,29 (s a, 2H)

I-156		N-((5-phenil-1H-imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	383,2	C:2,19 D:3,33	(400 MHz, CD3OD) 8,55 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 3H), 7,55 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,67 (s, 2H)
I-157		N-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	335,2	C:2,35 D:3,69	(400 MHz, CD3OD) 8,54 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=8,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (d, $J=0,5$ Hz, 3H)
I-158		(R)-N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	367,0	A:5,95 B:5,95	(400 MHz, CD3OD) 8,6-8,46 (m, 2H), 7,92 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 6,87-6,56 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 1,55 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)

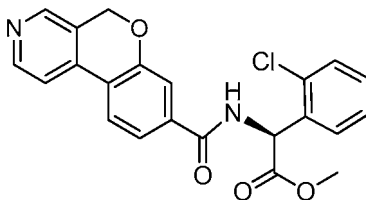
I-159		(S)-N-(1-(3,5-difluorophenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	367,1	A:5,43 B:6,00	(400 MHz, CD3OD) 8,54 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 8,44 (s a, 1H), 7,98 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 2H), 6,88-6,73 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 1,56 (d, $J=7,3$ Hz, 3H)
I-160		(R)-N-(1-(3-fluorofenil) etil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	349,0	A:5,17 B:5,78	(400 MHz, CD3OD) 8,51 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 7,95 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,31 (td, $J=8,0, 6,1$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,10 (dt, $J=10,2, 2,0$ Hz, 1H), 6,99-6,87 (m, 1H), 5,25-5,13 (m, 3H), 1,53 (d, $J=7,3$ Hz, 3H)
I-161		(S)-N-(1-(3-fluorofenil) etil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	349,0	A:5,17 B:5,79	(400 MHz, CD3OD) 8,74-8,30 (m, 2H), 7,98 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,21 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 7,02-6,92 (m, 1H), 5,28-5,18 (m, 3H), 1,57 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)

I-162		(R)-N-(1-(4-fluorofenil) etil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	349,0	E:1,28 F:1,62	(500 MHz, DMSO-d6) 8,91 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,16 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J=6,9$ Hz, 3H)
I-163		N-(3-(metilsulfonamido)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	410,0	E:0,90 F:1,17	(500 MHz, DMSO-d6) 9,14 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36-7,23 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (d, $J=5,5$ Hz, 2H), 2,97 (s, 3H)

I-164		N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,1	E:0,96 F:1,24	(500 MHz, DMSO-d6) 8,85 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,32 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,15 (c, $J=7,1$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,44 (dd, $J=13,9, 6,2$ Hz, 2H), 2,13 1,98 (m, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 1H)
I-165 (Enantiómero 1)		N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,1	A:4,05 B:4,40	(400 MHz, DMSO-d6) 8,85 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,21-5,08 (m, 1H), 4,56 (t, $J=4,8$ Hz, 1H), 3,53-3,36 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 1H), 1,91 (dt, $J=13,3, 6,8$ Hz, 1H)

I-166 (Enantiómero 2)		N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,1	A:4,05 B:4,38	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,85 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,20-5,07 (m, 1H), 4,56 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 3,53-3,37 (m, 2H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,90 (dc, <i>J</i> =13,3, 6,6 Hz, 1H)
-----------------------------	---	--	-------	------------------	---

Ejemplo II-1: 2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acetato de (S)-metilo



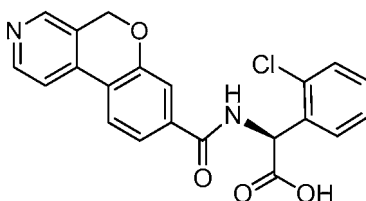
5

A una suspensión del Intermedio 1 (40 mg, 0,176 mmol) en DCM (2 ml) se le añadieron 2-amino-2-(2-clorofenil)acetato de (S)-metilo, sal HCl (49,9 mg, 0,211 mmol), DIEA (0,154 ml, 0,880 mmol) y T<sub>3</sub>P (50 % en EtOAc, 0,293 ml, 0,493 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 3 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo II-1 (12 mg, 13 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 409,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,78 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J*=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,80 (s, 3H); HPLC RT A analítica: 5,34 min, B: 6,41 min.

10

Ejemplo II-2: Ácido (S)-2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acético

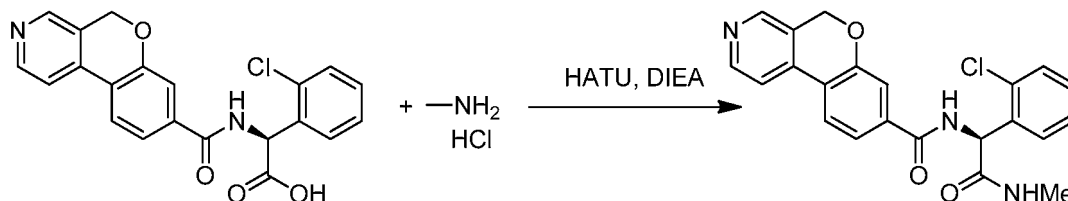
15



A una solución de Ejemplo II-1 (130 mg, 0,249 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió NaOH (1 N, 1,740 ml, 1,740 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a TA durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota HCl (4 N, 0,373 ml, 1,492 mmol) para ajustar el pH a ~4. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo II-2 como una sal TFA (95 mg, rendimiento del 75 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 395,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,84-8,67 (m, 2H), 8,39 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,45 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,03 (s, 1H); HPLC RT A analítica: 4,40 min, B: 4,99 min.

20

Ejemplo II-3: (S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(metilamino)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida



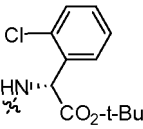
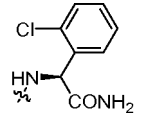
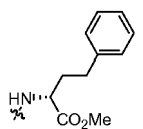
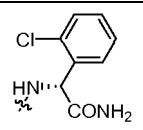
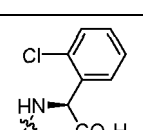
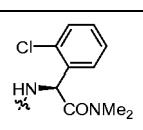
- 5 A una solución de Ejemplo II-2 (20 mg, 0,039 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron clorhidrato de metanamina (31,8 mg, 0,472 mmol), DIEA (0,124 ml, 0,708 mmol) y HATU (26,9 mg, 0,071 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo II-3 (10,6 mg, 66 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 408,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,10 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J=8,1$ , 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=1,4$  Hz, 1H), 7,47 (dt,  $J=6,0$ , 2,9 Hz, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 5,92 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,65 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 0,96 min, F: 1,32 min.

Los compuestos enumerados en la Tabla II se prepararon siguiendo procedimientos similares como los descritos en los Ejemplos II-1 a II-3.

15

Tabla II

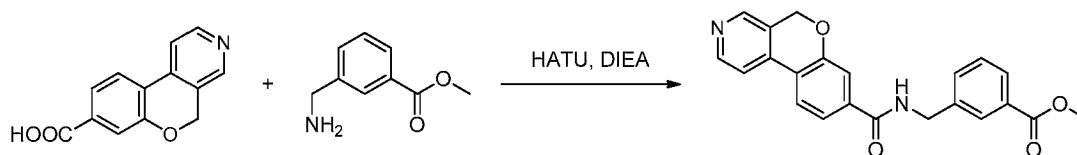
Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN $^1H$ ( $\delta$ , ppm)
II-4		2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-2-fenilacetato de (S)-metilo	375,1	A:4,90 B:5,47	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,63 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,65-7,32 (m, 8H), 7,21 (d, $J=6,6$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,79 (s, 3H)
II-5		2-(5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoato de (S)- <i>terc</i> -butilo	431,2	A:6,50 B:6,90	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,55 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=0,4$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J=7,9$ , 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,25-7,16 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,44 (s, 9H)
II-6		ácido (R)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoico	375,1	A:4,47 B:4,63	(400 MHz, DMF- $d_7$ ) 8,87-8,75 (m, 3H), 8,21-8,11 (m, 2H), 7,70 (dd, $J=8,0$ , 1,7 Hz, 1H), 7,59 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,89 (ddd, $J=10,5$ , 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,21 (dd, $J=13,9$ , 10,6 Hz, 1H)
II-7		ácido (S)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-2-fenilacético	361,0	E:0,98 F:0,98	(500MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,60 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,61 (dd, $J=8,3$ , 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 5,27 (s, 2H)

II-8		2-(5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoato de (R)-terc-butilo	431,2	E:1,56 F:1,92	(500 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,64-8,47 (m, 2H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,49 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 6H), 5,26 (s, 2H), 4,79 (dd, <i>J</i> =7,7, 6,3 Hz, 1H), 3,26-3,09 (m, 2H), 1,46-1,38 (s, 9H)
II-9		(S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	360,1	E:0,90 F:1,19	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H)
II-10		2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-4-fenilbutanoato de (R)-metilo	403,1	A:5,87 B:6,10	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,78 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 8,19 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,33-7,15 (m, 5H), 5,42 (s, 2H), 4,63-4,55 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,33-2,11 (m, 2H)
II-11		(R)-N-(1-amino-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	374,1	A:4,11 B:4,08	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,73 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> =6,2 Hz, 1H), 8,12 (d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,90-4,85 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,06 (dd, <i>J</i> =14,0, 9,6 Hz, 1H)
II-12		ácido (S)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoico	375,1	E:1,04 F:1,04	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,82 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> =5,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 7,34-7,25 (m, 4H), 7,22-7,15 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,62 (ddd, <i>J</i> = 10,8, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,20 (dd, <i>J</i> =13,9, 4,3 Hz, 1H), 3,07 (dd, <i>J</i> =13,8, 10,7 Hz, 1H)
II-13		(S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	422,1	E:1,08 F:1,44	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,25 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> =8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,51 (dd, <i>J</i> =5,6, 3,7 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> =5,8, 3,6 Hz, 2H), 6,28 (d, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 2,91 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 6H)



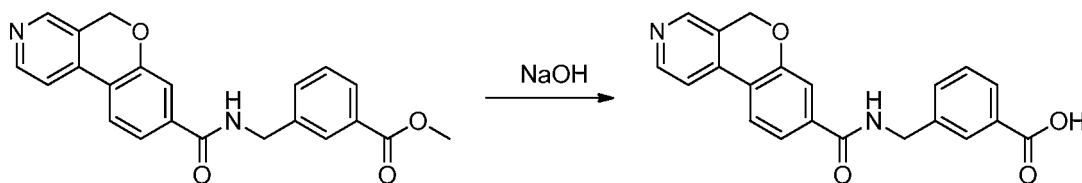
II-14		(S)-N-(2-amino-1-(2-clorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	394,0	A:3,79 B:4,24	(400 MHz, CD3OD) 8,77 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,37 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J=8,1$ , 1,8 Hz, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 5,41 (s, 2H)
II-15		2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acetato de (R)-metilo	409,0	A:5,27 B:6,07	(400 MHz, CD3OD) 8,78 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,39 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=8,1$ , 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,80 (s, 3H)
II-16		ácido (R)-2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acético	395,0	A:4,40 B:4,90	(400 MHz, CD3OD) 8,79-8,69 (m, 2H), 8,36 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J=8,1$ , 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 7,41-7,30 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,39 (s, 2H)

Ejemplo III-1: 3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo



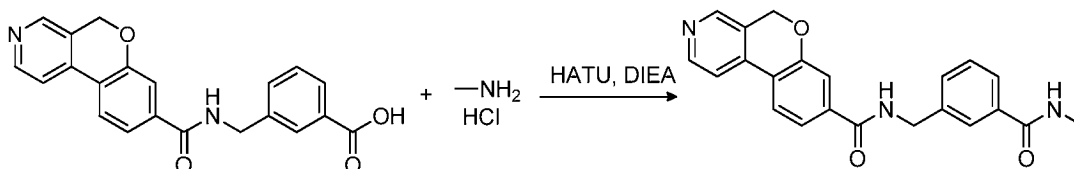
5 El Ejemplo III-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe en el Ejemplo I-1 reemplazando (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina con 3-(aminometil)benzoato de metilo, sal HCl. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 375,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,79 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,41 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,07-8,02 (m, 1H), 7,94 (dt,  $J=7,8$ , 1,4 Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J=8,3$ , 1,7 Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J=7,7$ , 0,7 Hz, 1H), 7,60 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,68-4,63 (m, 2H), 3,91 (s, 3H); HPLC RT A analítica: 4,70 min, B: 5,10 min.

Ejemplo III-2: Ácido 3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico



15 A una suspensión del Ejemplo III-1 (40 mg, 0,107 mmol) (peso estimado) en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH (1 N, 0,855 ml, 0,855 mmol) a ta. Después de agitarse en argón durante 2,5 h, la reacción se neutralizó con HCl 6 N a pH ~8. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo III-2 en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 77%). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 361,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,74 (d,  $J=6,2$  Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,69 (dd,  $J=8,3$ , 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,65 (d,  $J=4,4$  Hz, 2H); HPLC RT A analítica: 3,98 min, B: 4,14 min.

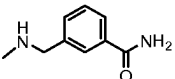
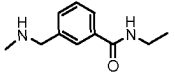
25 Ejemplo III-3: N-(3-(Metilcarbamoyl)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

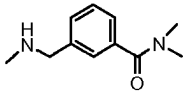
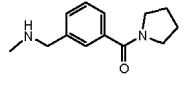
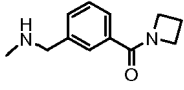


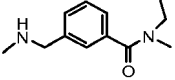
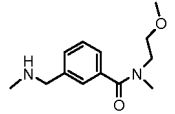
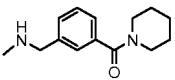
A una solución de Ejemplo III-2 (12 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron clorhidrato de metanamina (17,08 mg, 0,253 mmol), DIEA (0,053 ml, 0,304 mmol) y HATU (17,31 mg, 0,046 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 3 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo III-3 en forma de un sólido de color blanco (6,7 mg, 70 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 374,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,20 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,71-8,39 (m, 3H), 8,09 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d,  $J=5,8$  Hz, 2H), 2,77 (d,  $J=4,7$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 0,93 min, F: 1,15 min.

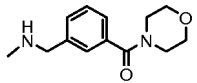
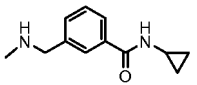
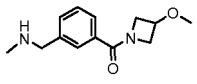
Los compuestos enumerados en la Tabla III se prepararon siguiendo el procedimiento similar como el descrito en los Ejemplos III-1 a III-3.

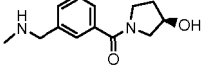
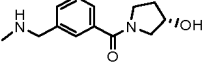
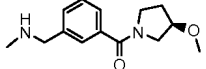
Tabla III

Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN $^1H$ ( $\delta$ , ppm)
III-4		N-(3-carbamoylbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	360,0	E:0,90 F:1,10	(500 MHz, DMSO- $d_6$ ) 9,19 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,69-8,49 (m, 2H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H)
III-5		N-(3-(etilcarbamoyl)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	388,1	A:3,72 B:4,50	(400MHz, DMSO- $d_6$ ) 9,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,44 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,24-8,13 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,74-7,64 (m, 2H), 7,57 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 7,52-7,34 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,53 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,35-3,17 (m, 2H), 1,11 (t, $J=7,3$ Hz, 3H)

III-6		N-(3-(dimetilcarbamoi)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	388,1	E:1,04 F:1,24	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,17 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H), 2,97 (s a, 3H), 2,89 (s, 3H)
III-7		N-(3-(pirrolidin-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	414,1	E:1,11 F:1,33	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,17 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> =1,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> =6,1 Hz, 2H), 3,45 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,36 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 1,93-1,71 (m, 4H)
III-8		N-(3-(azetidin-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	400,1	E:1,06 F:1,26	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,52 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 4,02 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (quint., <i>J</i> =7,8 Hz, 2H)

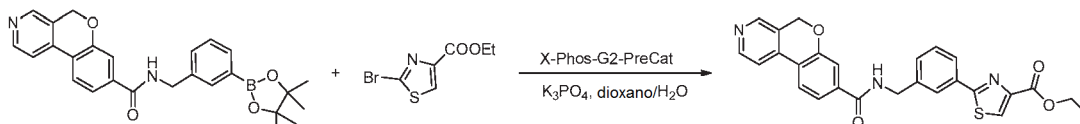
III-9		N-(3-(etil(metil)carbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	402,2	E:1,11 F:1,32	(500 MHz, DMSO-d6) 9,20 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,09 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,38 (s a, 2H), 7,35-7,20 (m, 2H), 5,27 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H), 2,96-2,74 (m, 5H), 1,18-0,98 (m, 3H)
III-10		N-(3-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	432,2	E:1,07 F:1,28	(500 MHz, DMSO-d6) 9,20 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,09 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,65 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,38 (s a, 2H), 7,30 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 5,27 (s a, 2H), 4,51 (s a, 2H), 3,66-3,49 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 3H), 3,10 (s a, 2H), 2,93 (d, $J = 17,1$ Hz, 3H)
III-11		N-(3-(piperidin-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	428,1	E:1,21 F:1,45	(500 MHz, DMSO-d6) 9,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 3,56 (s a, 2H), 3,35-3,18 (m, 2H), 1,59 (d, $J=4,1$ Hz, 2H), 1,56-1,34 (m, 4H)

III-12		N-(3-(morfolin-4-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,1	E:1,04 F:1,23	(500 MHz, DMSO-d6) 9,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (td, $J=4,4, 1,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,58 (s a, 8H)
III-13		N-(3-(ciclopropilcarbamoil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	400,1	E:1,05 F:1,27	(500 MHz, DMSO-d6) 9,19 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,66 (dd, $J = 16,1, 7,6$ Hz, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 5,27 (s a, 2H), 4,52 (s a, 2H), 2,83 (s a, 1H), 0,68 (d, $J=2,2$ Hz, 2H), 0,56 (s a, 2H)
III-14		N-(3-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)encil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,1	E:0,95 F:1,24	(500 MHz, DMSO-d6) 9,19 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J=8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,53 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,39 (s a, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 4,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,20 (s, 3H)

III-15		(R)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,1	E:0,86 F:1,09	(500 MHz, DMSO-d6) $\delta$ 9,18 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,52 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 4,37-4,17 (m, 1H), 3,61-3,45 (m, 3H), 1,99-1,71 (m, 2H)
III-16		(S)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,1	E:0,86 F:1,09	(500 MHz, DMSO-d6) 9,18 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s a, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,52 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 4,36-4,18 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 2,00-1,70 (m, 2H)
III-17		(R)-N-(3-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	444,1	E:0,96 F:1,25	(500 MHz, DMSO-d6) 9,17 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45 (d, $J=6,3$ Hz, 1H), 7,42-7,33 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,52 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 4,05-3,86 (m, 1H), 3,62-3,42 (m, 4H), 3,26-3,10 (m, 3H), 2,03-1,81 (m, 2H)

III-18		N-(3-(3-fluoroazetidín-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	418,0	E:0,95 F:1,25	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,45-7,37 (m, 1H), 5,54-5,32 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 3H), 4,46-3,99 (m, 3H)
III-19		N-(3-(3,3-difluoroazetidín-1-carbonil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	436,1	E:1,04 F:1,36	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,20 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> =8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> =5,0 Hz, 1H), 7,71-7,61 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,85-4,64 (m, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 3H), 4,49 (s a, 2H)

## Ejemplo IV-1: 2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo



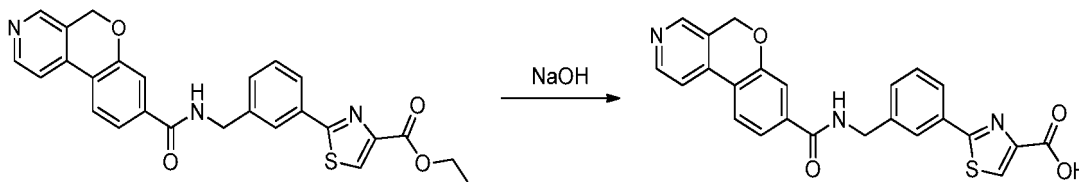
5

A una solución del Intermedio 5 (47 mg, 0,106 mmol) en dioxano (1,2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,324 ml) se le añadieron 2-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (25,09 mg, 0,106 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (56,4 mg, 0,266 mmol) y XPhos-G2-PreCat (4,19 mg, 5,31 μmol). La reacción se calentó con microondas a 140 °C durante 15 min. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo IV-1 en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 41%). CL-EM (IEN) *m/z* 472,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (s a, 1H), 8,67-8,46 (m, 3H), 8,13-7,80 (m, 4H), 7,71-7,43 (m, 5H), 5,27 (s a, 2H), 4,57 (s a, 2H), 4,33 (s a, 2H), 1,31 (s a, 3H); HPLC RT E analítica: 1,28 min, F: 1,59 min.

10

15

## Ejemplo IV-2: Ácido 2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido) metil)fenil)tiazol-4-carboxílico

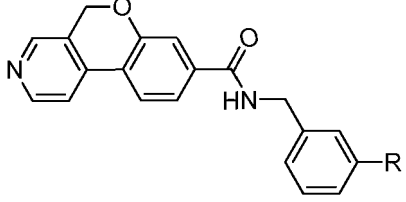

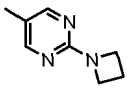
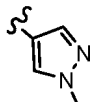
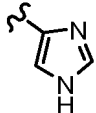


El Ejemplo IV-2 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el que se describe en el Ejemplo III-2. CL-EM (IEN) *m/z* 444,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,25 (t, *J*=6,1 Hz, 1H), 8,63 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,86 (dt, *J*=6,7, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,49-53 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,58 (d, *J*=6,1 Hz, 2H); HPLC RT E analítica: 1,13 min, F: 1,07 min.

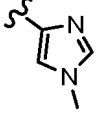
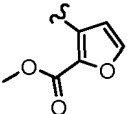
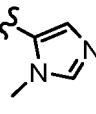
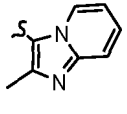
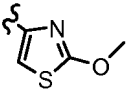
20

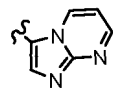
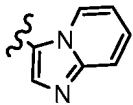
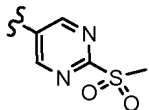
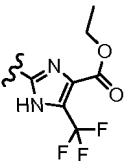
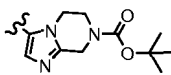
Los compuestos enumerados en la Tabla IV se prepararon siguiendo los procedimientos similares como los descritos en los Ejemplos IV-1 y IV-2.

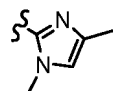
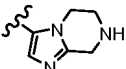
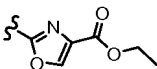
Tabla IV

					
Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
IV-3		N-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,2	E:1,14 F:1,43	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 2H), 6,38 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,56 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H)
IV-4		N-(3-(2-(azetidin-1-il)pirimidin-5-il)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	450,2	E:1,10 F:1,53	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,18 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 8,66-8,62 (m, 3H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 8,06 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,54 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 4H), 2,33 (quint., <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H)
IV-5		N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,2	E:1,17 F:1,43	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,13 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 8,61 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,86 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)
IV-6		N-(3-(1H-imidazol-4-il)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	383,1	E:0,97 F:1,25	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,21 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,67 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,15-8,09 (m, 2H), 7,97 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,55 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H)

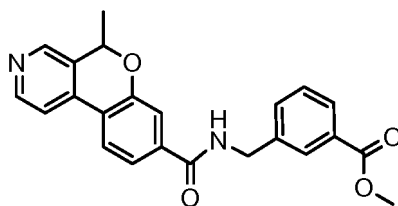


IV-7		N-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bensil)-5H-cromeno 3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,2	E:0,98 F:1,33	(500 MHz, DMSO-d6) 9,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 16,1, 7,8$ Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,87 (s, 3H)
IV-8		3-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)furan-2-carboxilato de metilo	441,1	E:1,34 F:1,62	(500 MHz, DMSO-d6) 9,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,72 (s, 3H)
IV-9		N-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)bensil)-5H-cromeno 3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,2	E:0,98 F:1,31	(500 MHz, DMSO-d6) 9,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,54 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H)
IV-10		N-(3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)bensil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	447,2	E:1,04 F:1,49	(500 MHz, DMSO-d6) 9,19 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 4H), 7,42 (dd, $J = 12,1, 7,7$ Hz, 2H), 7,28-7,17 (m, 1H), 6,86 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H)
IV-11		N-(3-(2-metoxitiazol-4-il)bensil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,2	E:1,45 F:1,76	(500 MHz, DMSO-d6) 9,17 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,09 (s, 3H)

IV-12		N-(3-(imidazo[1,2-a]pirimidin-3-il)encil)-5H-cromeno 3,4-c] piridin-8-carboxamida	434,1	E:0,97 F:1,30	(500 MHz, DMSO-d6) 9,18 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,05-9,00 (m, 1H), 8,64-8,57 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,9, 3,9$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H)
IV-13		N-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)encil)-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	433,2	E:1,02 F:1,47	(500 MHz, DMSO-d6) 9,18 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,97 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,59 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H)
IV-14		N-(3-(2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	473,2	E:1,12 F:1,36	(500 MHz, DMSO-d6) 9,39 (s, 2H), 9,21 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,60 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,45 (s, 3H)
IV-15		2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo	523,1	E:1,50 F:1,78	(500 MHz, DMSO-d6) 9,20 (s a, 1H), 8,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 8,02 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,35 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H)
IV-16		3-(3-((5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo	538,2	E:1,15 F:1,56	(500 MHz, DMSO-d6) 9,16 (s a, 1H), 8,61 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,60 (s a, 2H), 4,53 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,02 (s a, 2H), 3,73 (s a, 2H), 1,44 (s, 9H)

IV-17		N-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)benzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	411,1	E:0,88 F:1,32	(500 MHz, DMSO-d6) 9,25-9,09 (m, 1H), 8,61 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,56-7,49 (m, 2H), 7,42 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,54 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H),  2,10 (s, 3H)
IV-18		N-(3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)benzil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	438,2	E:0,78 F:1,11	(500 MHz, DMSO-d6) 9,19 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H), 8,08 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 5,27 (s a, 2H), 4,53 (s a, 2H), 4,28 (s a, 2H), 4,11 (s a, 2H), 3,5 (m, 2H)
IV-19		2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)oxazol-4-carboxilato de etilo	456,0	E:1,34 F:1,66	(500 MHz, DMSO-d6) 9,26 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,66 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,57 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 4,31 (c, $J=7,1$ Hz, 2H), 1,30 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)

Ejemplo V-1: 3-((5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo

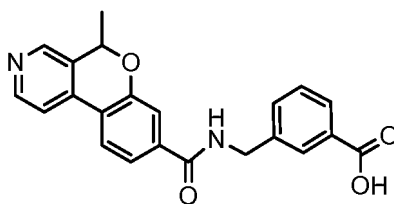


5

El Ejemplo V-1 se preparó siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo I-1 reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 4. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 389,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,57 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,08-8,00 (m, 2H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,85 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 7,68-7,55 (m, 2H), 7,54-7,42 (m, 2H), 5,49 (c,  $J=6,6$  Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,65 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H); HPLC RT A analítica: 4,94 min, B: 5,40 min.

10

Ejemplo V-2: Ácido 3-((5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico

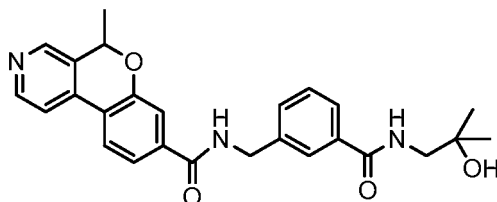


15

El Ejemplo V-2 se preparó siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo III-2 usando el Ejemplo V-1. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 375,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,73 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,28 (d,

$J=6,2$  Hz, 1H), 8,16 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (dd,  $J=7,7$ , 1,3 Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J=8,3$ , 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 5,60 (c,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 1,73 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H); HPLC RT A analítica: 4,10 min, B: 4,35 min.

5 Ejemplo V-3: N-(3-(2-Hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

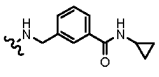
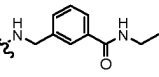
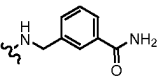
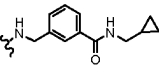
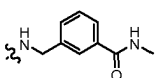


10 A una solución de V-2 (10 mg, 0,020 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron 1-amino-2-metilpropan-2-ol (9,13 mg, 0,102 mmol), DIEA (0,036 ml, 0,205 mmol) y HATU (14,01 mg, 0,037 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo V-3 en forma de un sólido de color blanco (9,0 mg, 98%). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 446,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,18 (s a, 1H), 8,61 (d,  $J=4,7$  Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (s a, 1H), 8,09 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 5,52 (c,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 4,62-4,47 (m, 3H), 3,25 (d,  $J=5,8$  Hz, 2H), 1,58 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H), 1,10 (s, 6H); HPLC RT E analítica: 0,99 min, F: 1,27 min.

Los compuestos enumerados en la Tabla V se prepararon siguiendo los procedimientos similares como los descritos en los Ejemplos V-1 a V-3.

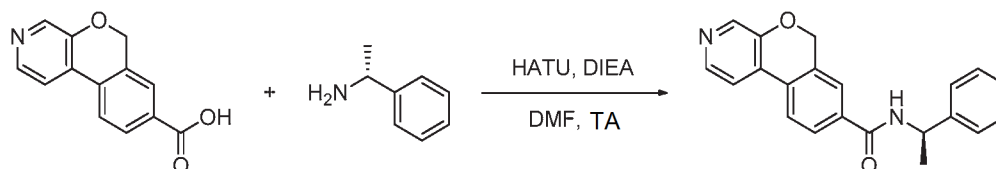
Tabla V

Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN $^1H$ ( $\delta$ , ppm)
V-4		N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	381,0	E:1,36 F:1,61	(500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,93 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,14 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 3H), 5,56 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,16 (quint., $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,61 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)
V-5		N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,1	E:1,27 F:1,62	(500MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,87 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,97 (s a, 2H), 6,80 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,55 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,13 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,61 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 1,47 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H)

V-6		N-(3-(ciclopropilcarbamoil)encil)-5-metil-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	414,1	E:1,05 F:1,35	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (s a, 1H), 8,69 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,15 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 15,1, 7,7 Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 5,56 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,52 (d, J=5,2 Hz, 2H), 2,83 (d, J=3,0 Hz, 1H), 1,60 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,68 (d, J=6,9 Hz, 2H), 0,56 (s a, 2H)
V-7		N-(3-(etilcarbamoil)encil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	402,1	E:1,04 F:1,33	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (s a, 1H), 8,70 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 5,57 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,27 (quint., J = 6,4 Hz, 2H), 1,61 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,11 (t, J=7,0 Hz, 3H)
V-8		N-(3-carbamoilencil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	374,1	E:0,92 F:1,18	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,15 (s a, 1H), 8,61 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 5,52 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J=5,5 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
V-9		N-(3-(ciclopropilmetilcarbamoil)encil)-5-metil-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	428,1	E:1,17 F:1,48	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,22-9,11 (m, 1H), 8,62 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 5,52 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,53 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 1,59 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,03 (d, J=6,1 Hz, 1H), 0,42 (d, J=7,2 Hz, 2H), 0,22 (d, J = 4,1 Hz, 2H)
V-10		5-metil-N-(3-(metilcarbamoil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	388,1	E:0,96 F:1,24	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (s a, 1H), 8,62 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 5,52 (c, J = 6,3 Hz, 1H), 4,52 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,77 (d, J=1,9 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

V-11		5-metil-N-(3-(1-metilciclopropilcarbamoil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	428,1	E:1,14 F:1,43	(500 MHz, DMSO-d6) 9,14 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 5,52 (c, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J=6,1$ Hz, 2H), 1,59 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,76-0,70 (m, 2H), 0,62-0,56 (m, 2H)
V-12		5-metil-N-(3-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metilcarbamoil)encil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	458,1	E:1,05 F:1,36	(500 MHz, DMSO-d6) 9,16 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 5,52 (c, $J=6,6$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 3,96 (quint., $J=6,3$ Hz, 1H), 3,76 (ddd, $J=8,2, 7,1, 6,2$ Hz, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,62-1,53 (m, 4H)

## Ejemplo VI-1: (R)-N-(1-Feniletil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida



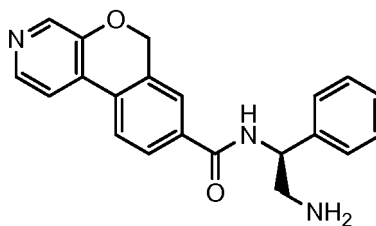
5

A una solución del Intermedio 3 (15 mg, 0,066 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron (R)-1-feniletanamina (8,0 mg, 0,066 mmol), DIEA (0,058 ml, 0,330 mmol) y HATU (30,1 mg, 0,079 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo VI-1 en forma de un sólido de color blanco (9,4 mg 42 %). CL-EM (IEN)  $m/z$  331,15  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,93 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,96 (dd,  $J=8,3, 1,7$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=7,2$  Hz, 2H), 7,33 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,18 (quint.,  $J=7,3$  Hz, 1H), 1,49 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H). HPLC RT E analítica: 1,17 min; F: 1,53 min.

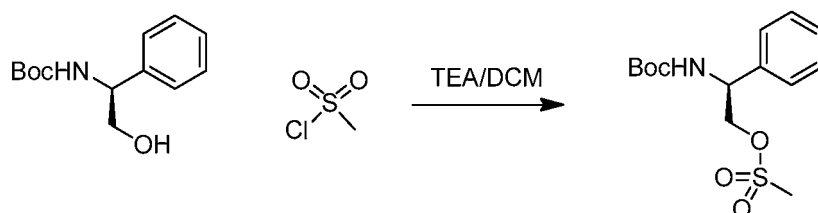
10

## Ejemplo VI-2: (S)-N-(2-Amino-1-feniletil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

15



Ejemplo VI-2a: Metanosulfonato de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-feniletilo



- 5 A una solución de (2-hidroxi-1-feniletil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (3,45 g, 14,54 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron TEA (3,04 ml, 21,81 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,246 ml, 15,99 mmol) a -5 °C. La reacción se agitó en argón a -5 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después de secarse al vacío, se obtuvo VI-2a en forma de un sólido de color blanco (4,59 g, 100 %). CL-EM (IEN) *m/z* 316,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 5,14 (s a, 1H), 5,02 (s a, 1H), 4,55-4,34 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo VI-2b: (2-azido-1-feniletil)carbamato de (S)-*tert*-butilo



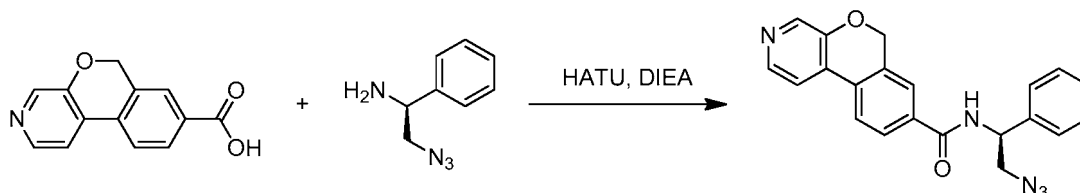
- 15 A una solución de VI-2a (4,59 g, 14,55 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaN<sub>3</sub> (1,892 g, 29,1 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 65 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua. El precipitado de color blanco formado se recogió por filtración y se lavó adicionalmente con agua, después se secó al vacío para proporcionar VI-2b en forma de un sólido de color blanco (3,01 g, 79 %). CL-EM (IEN) *m/z* 263,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,35 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 5,05 (s a, 1H), 4,88 (s a, 1H), 3,76-3,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo VI-2c: (S)-2-Azido-1-feniletanamina, sal TFA



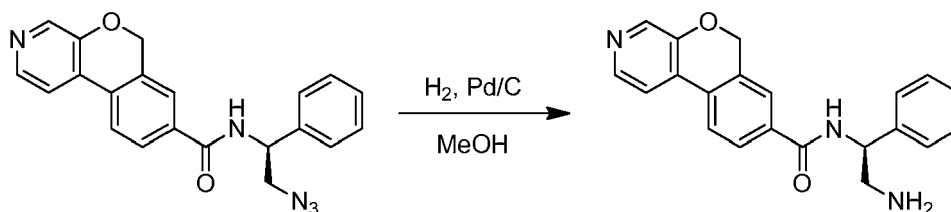
- 25 A una solución de VI-2b (295 mg, 1,125 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1 ml) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró y el resto resultante se secó al vacío para dar VI-2c en forma de un sólido de color blanco (311 mg, 100 %). CL-EM (IEN) *m/z* 163,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo VI-2d: (S)-N-(2-Azido-1-feniletil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida, sal TFA



- 35 A una solución del Intermedio 2 (30 mg, 0,132 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron VI-2c (36,5 mg, 0,132 mmol), DIEA (0,115 ml, 0,660 mmol) y HATU (60,2 mg, 0,158 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para dar VI-2d en forma de un sólido de color blanco (22 mg, 34,3 %). CL-EM (IEN) *m/z* 372,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,47-8,43 (m, 1H), 8,42-8,37 (m, 1H), 8,19 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J*=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,41-5,29 (m, 1H), 3,83-3,65 (m, 2H).

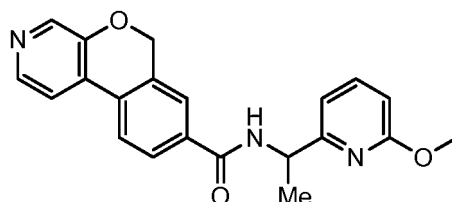
Ejemplo VI-2:



5

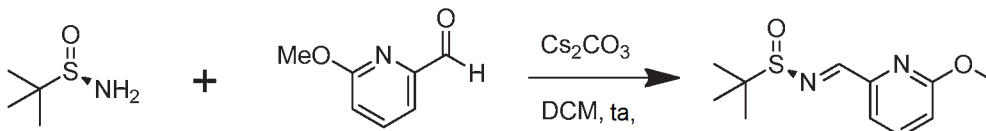
A una solución de VI-2d (22 mg, 0,045 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió una cantidad catalítica de Pd al 5 %/C. La reacción se agitó en un globo de hidrógeno a ta durante 2 h. El catalizador se filtró y el disolvente se retiró del el filtrado para proporcionar el Ejemplo VI-2 en forma de un sólido de color blanco (13,3 mg, 82 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 346,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H), 8,26 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,45 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 5,50 (dd,  $J=9,7, 4,6$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,56-3,41 (m, 2H); HPLC RT A analítica: 5,14 min, B: 5,67 min.

10

Ejemplo VI-3: ( $\pm$ )-N-(1-(6-Metoxipiridin-2-il)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

15

Ejemplo VI-3a: (R,E)-N-((6-Metoxipiridin-2-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

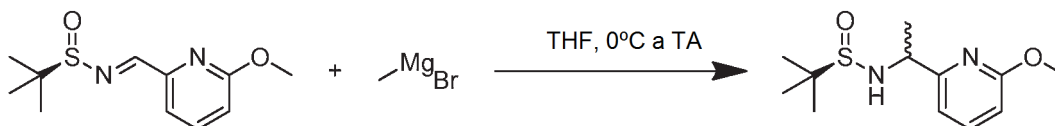


20

A una suspensión en agitación de (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,0 g, 8,25 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (4,03 g, 12,38 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota una solución de 6-metoxipicolinaldehído (1,092 ml, 9,08 mmol) en DCM (2 ml). Después, la solución se agitó a ta durante 5 h. El sólido se filtró y el disolvente se retiró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar VI-3a en forma de un aceite incoloro transparente (1,91 g, 96 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 241,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 2H), 6,85 (dd,  $J=7,9, 1,1$  Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

25

Ejemplo VI-3b: (R)-N-(1-(6-Metoxipiridin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



30

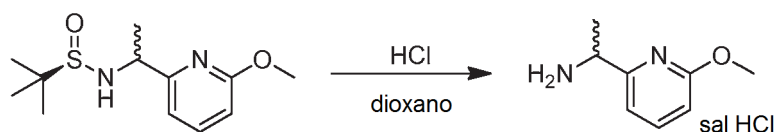
A una solución de VI-3a (650 mg, 2,70 mmol) en THF (6 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M en tolueno, 2,90 ml, 4,06 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 2 h y después se calentó hasta ta. Después de agitarse durante otros 30 min, se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente una solución de  $NH_4Cl$ . La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal. Se recogieron y se combinaron dos picos cercanos de dos diastereómeros. Después de la retirada del disolvente, se obtuvo VI-3b en forma de un aceite incoloro transparente (578 mg, 83 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 257,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,53 (dt,  $J = 8,3, 7,1$  Hz, 2H), 6,86 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 6,82 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 6,62 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 4,83 (d a,  $J = 4,6$  Hz, NH) 4,59-4,44 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 1,60 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 1,50 (d,  $J=6,6$  Hz, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

35

40



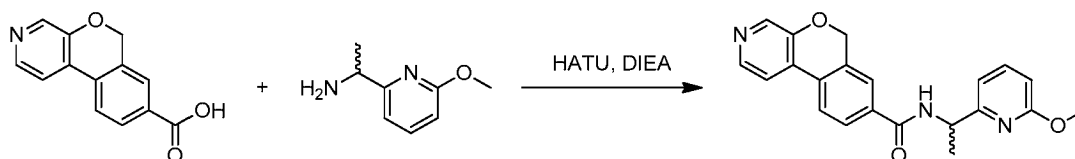
## Ejemplo VI-3c: 1-(6-Metoxipiridin-2-il)etanamina, 2 HCl



- 5 A una solución de VI-3b (578 mg, 2,255 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 2,818 ml, 11,27 mmol) a TA. La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para dar VI-3c en forma de un sólido de color blanco (520 mg, 100 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 153,0  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo VI-3:

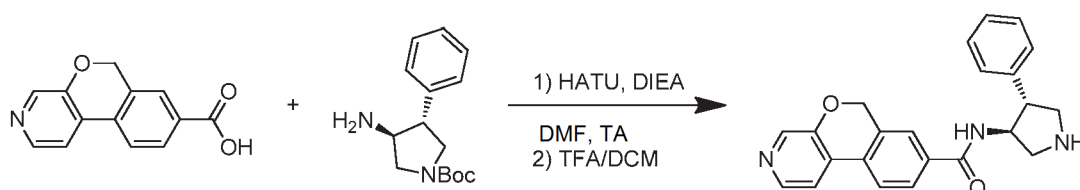
10



15 El Ejemplo VI-3 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el VI-1 reemplazando (R)-1-feniletanamina con el VI-3c. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 362,15  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,87 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J=8,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,94 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J=8,1, 7,6$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,12 (quint.,  $J=7,2$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,52 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 1,12 min, F: 1,59 min.

## Ejemplo VI-4: N-((3S,4R)-4-Fenilpirrolidin-3-il)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

20

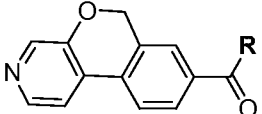
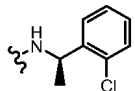
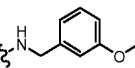
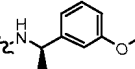
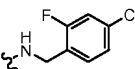
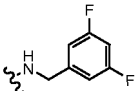
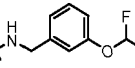


25 El acoplamiento de amida se realizó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo VI-1 reemplazando (R)-1-feniletanamina con 3-amino-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (3S,4R)-*terc*-butilo. Por lo tanto, el intermedio obtenido se trató con TFA en DCM para proporcionar el Ejemplo VI-4 en forma de un sólido de color blanco después de la purificación por cromatografía de fase inversa. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 372,20  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,80 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,95-7,87 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,61 (quint.,  $J=7,7$  Hz, 1H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,47 (dd,  $J=17,6, 9,4$  Hz, 1H), 3,08 (t,  $J=10,3$  Hz, 1H), 2,98 (dd,  $J=11,1, 7,6$  Hz, 1H); HPLC RT E analítica: 0,92 min, F: 1,20 min.

30 Los compuestos enumerados en la Tabla VI se prepararon siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo VI-1.

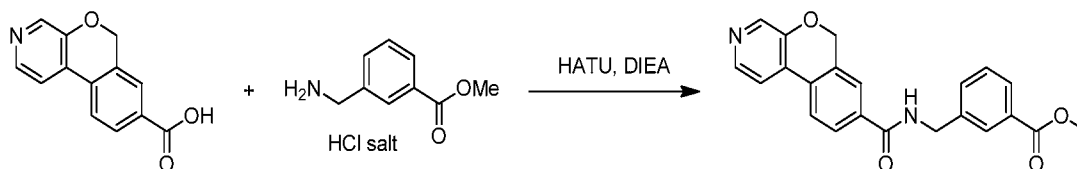
35

Tabla VI

					
Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
VI-5		(R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	364,90	E:1,36 F:1,69	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,06 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,30-7,23 (m, 1H), 5,50-5,41 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 1,46 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
VI-6		N-(3-metoxibencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	346,90	E:1,15 F:1,49	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (s a, 1H), 8,40 (s a, 1H), 8,34 (s a, 1H), 8,11 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,25 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,47 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H)
VI-7		(R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,20	E:1,26 F:1,56	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,17 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
VI-8		N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	369,10	E:1,29 F:1,66	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,28 (dd, J=8,3, 1,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
VI-9		N-(3,5-difluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	353,15	E:1,08 F:1,64	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H)
VI-10		N-(3-(difluorometoxi)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	383,15	E:1,23 F:1,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,21 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42-7,19 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,51 (d, J = 5,8 Hz, 2H)

VI-11		(R)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	349,20	E:1,22 F:1,57	(500MHz, DMSO-d6) 8,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=8,1, 1,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,43 (dd, $J=8,5, 5,8$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,17 (quint., $J=7,2$ Hz, 1H), 1,48 (d, $J=7,2$ Hz, 3H)
VI-12		(S)-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	361,20	E:1,03 F:1,31	(500 MHz, DMSO-d6) 8,36-8,27 (m, 3H), 8,04 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 4H), 7,15 (s a, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,88 (t, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,43 (dt, $J=10,7, 5,5$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J=13,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J=13,2, 9,4$ Hz, 1H)

Ejemplo VII-1: 3-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo

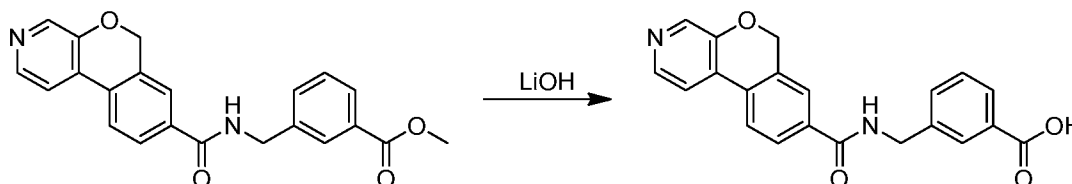


5

El Ejemplo VII-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el VI-1 reemplazando (R)-1-feniletanamina con 3-(aminometil)benzoato de metilo, sal HCl. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 375,20  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J=8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,62 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,56 (d,  $J=6,1$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H). HPLC RT E analítica: 1,19 min, F: 1,49 min.

10

Ejemplo VII-2: ácido 3-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico

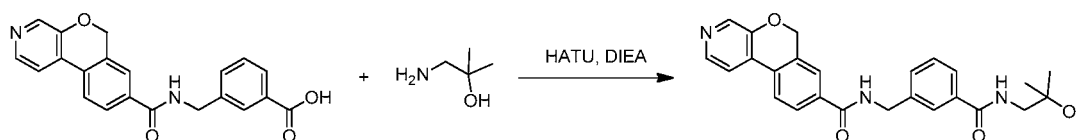


15

A una solución de Ejemplo VII-1 (220 mg, 0,588 mmol) en THF (5 ml) y  $H_2O$  (2 ml) se le añadió LiOH (42,2 mg, 1,763 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 4 h. El disolvente se retiró. La purificación por fase inversa dio VII-2 en forma de un sólido de color blanco (200 mg, 94 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 361,12  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,91 (d,  $J=3,9$  Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,56 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,55 (d,  $J=5,8$  Hz, 2H); HPLC RT E analítica: 0,96 min, F: 0,96 min.

20

Ejemplo VII-3: N-(3-((2-Hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)encil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida



25

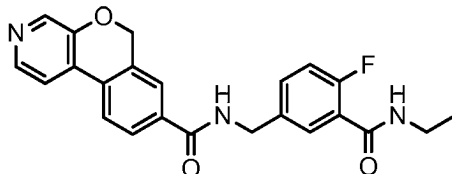
A una solución de VII-2 (30 mg, 0,083 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron 1-amino-2-metilpropan-2-ol (14,84 mg, 0,166 mmol), DIEA (0,044 ml, 0,250 mmol) y HATU (38,0 mg, 0,100 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el VII-3 en forma de un sólido de color blanco (20,6 mg, 45 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 432,2  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 8,20 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,14 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J=8,1, 1,8$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,46-7,40 (m,

30

1H), 5,37 (s, 2H), 4,55 (d,  $J=5,9$  Hz, 2H), 3,25 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H), 1,10 (s, 6H); HPLC RT A analítica: 3,56 min, B: 3,72 min.

Ejemplo VII-4: N-(3-(Etilcarbamoil)-4-fluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

5

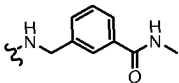
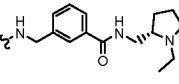
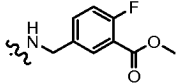


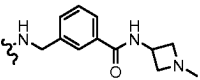
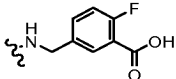
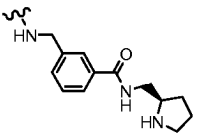
El Ejemplo VII-4 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el VII-1, el VII-2 y el VII-3 reemplazando 3-(aminometil)benzoato de metilo, sal HCl con el Intermedio 9 en el Ejemplo VII-1. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 406,20  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (t,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,30 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,07 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (dd,  $J=6,9$ , 2,2 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,23 (dd,  $J=10,3$ , 8,7 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,49 (d,  $J=6,1$  Hz, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 1,10 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 1,06 min, F: 1,33 min.

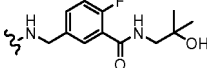
15 Los compuestos enumerados en la Tabla VII se prepararon siguiendo el procedimiento similar como el descrito en los Ejemplos VII-1 a VII-4.

Tabla VII

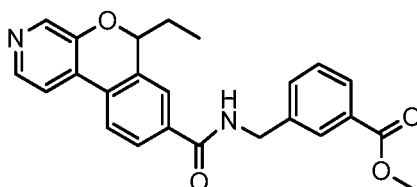
Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN $^1H$ ( $\delta$ , ppm)
VII-5		N-(3-(etilcarbamoil) bencil)-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	388,1	A:6,01 B:6,24	(400MHz, DMSO- $d_6$ ) 9,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,38 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J=8,1$ , 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,54 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 1,11 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)

VII-6		N-(3-(metilcarbamoil) bencil)-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	374,15	E:0,89 F:1,18	(500 MHz, DMSO-d6) 9,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,36 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,42 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 2H), 2,77 (d, $J = 4,4$ Hz, 3H)
VII-7		(S)-N-(3-((1-etilpirrolidin-2-il) metilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	471,30	E:0,91 F:1,15	(500 MHz, DMSO-d6) 9,21 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,10 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,73 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,51 (s a, 1H), 7,46 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (d, $J=4,4$ Hz, 2H), 3,76-2,98 (m, 7H), 1,69 (s a, 4H), 1,27-0,92 (m, 3H)
VII-8		5-((6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoato de metilo	393,0	A:4,89 B:5,37	(400MHz, DMSO-d6) 9,24 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J=8,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H), 7,68-7,58 (m, 1H), 7,33 (dd, $J=11,0, 8,6$ Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,52 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H)

VII-9		N-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	429,00	E:0,85 F:0,99	(500 MHz, DMSO-d6) 9,21 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,56 (d, $J = 5,8$ Hz, 4H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,46 (s a, 2H)
VII-10		ácido 5-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido) metil)-2-fluorobenzoico	379,15		(500 MHz, DMSO-d6) 9,22 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (ddd, $J = 8,5, 4,7, 2,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 10,7, 8,5$ Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,51 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H)
VII-11		(R)-N-(3-(pirrolidín-2-ilmetilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	443,25	E:0,84 F:1,00	(500 MHz, DMSO-d6) 9,27 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 9,02 (s a, 1H), 8,81 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,57 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,66-3,49 (m, 3H), 3,25 (ddd, $J = 10,9, 7,3, 4,1$ Hz, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,68 (dc, $J = 12,9, 8,4$ Hz, 1H)

VII-12		N-(4-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil) bencil)-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	450,25	E:0,95 F:1,21	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,22 (s a, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,97 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,27 (t, J=9,2 Hz, 1H), 5,32 (s a, 2H), 4,58 (s a, 1H), 4,51 (s a, 2H), 3,25 (s a, 2H), 1,13 (s a, 6H)
--------	---	---	--------	------------------	--

Ejemplo VIII-1: 3-((6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo

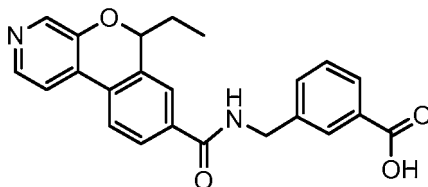


5

El Ejemplo VIII-1 se preparó siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo II I-1 usando el Intermedio 7 para reemplazar el Intermedio 1. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 403,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03-7,98 (m, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,85 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 5,28 (dd, J=8,8, 4,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,97-1,74 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H); HPLC RT A analítica: 5,38 min, B: 5,91 min.

10

Ejemplo VIII-2: Ácido 3-((6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico

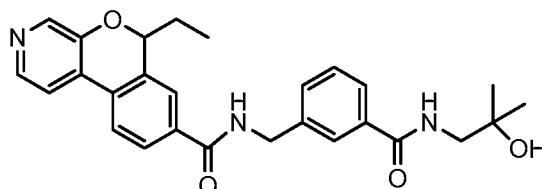


15

El Ejemplo VIII-2 se preparó siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo III-2 usando el Ejemplo VIII-1 para reemplazar el Ejemplo III-1. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 389,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,07-8,00 (m, 2H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=7,7, 0,4 Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 5,54 (dd, J=8,6, 4,6 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,08-1,82 (m, 2H), 1,09 (t, J=7,3 Hz, 3H); HPLC RT A analítica: 4,49 min, B: 4,86 min.

20

Ejemplo VIM-3: 6-Etil-N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida



25

El Ejemplo VIII-3 se preparó siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo III-3 usando el Ejemplo VIII-2 para reemplazar el Ejemplo III-2 para acoplarse con 1-amina-2-metilpropan-2-ol. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 460,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,21 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,24 (t, J=5,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,75 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 5,35 (dd, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 4,58-4,53 (m, 2H), 3,24 (d, J=6,1 Hz, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H), 1,09 (s, 6H), 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 1,08 min, F: 1,42 min.

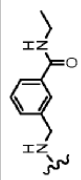
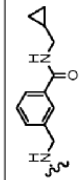
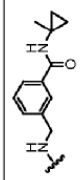
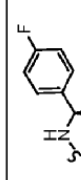
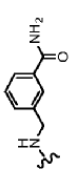
30

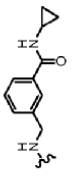
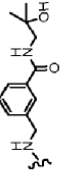
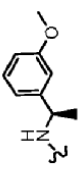
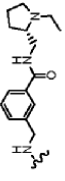
Los compuestos enumerados en la Tabla VIII se prepararon siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo VII-1-3, usando los Intermedios 6, 7, 8, 9 y 10.

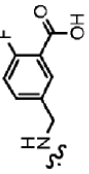
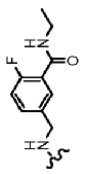
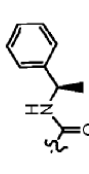
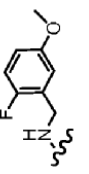
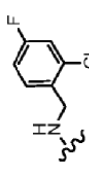


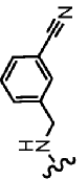
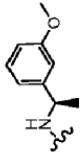
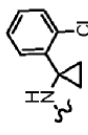
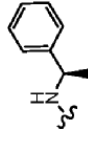
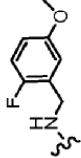
Tabla VIII

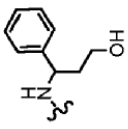
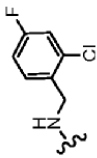
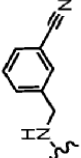
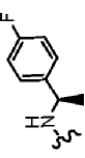
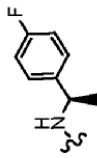
Ej. n.º	R	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
VIII-4	Me		3-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo	389,0	A:5,27 B:5,62	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,21 (s, 1H), 8,19 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99-7,86 (m, 3H), 7,81 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,61 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 5,43 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
VIII-5	Me		ácido 3-((6-metil-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico	375,0	A:4,32 B:4,50	(400 MHz, DMF-d <sub>7</sub> ) 9,24 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,20-8,06 (m, 4H), 8,05-7,98 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 5,59 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
VIII-6	Me		N-((R)-1-(3-metoxifenil) etil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,2	A:5,63 B:6,02	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,94 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,1 Hz, 1H), 8,02 (dt, J=8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 2H), 6,85-6,76 (m, 1H), 5,77-5,62 (m, 1H), 5,18 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,61 (dd, J=6,6, 2,4 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H)
VIII-7	Me		6-metil-N-(3-(metilcarbamoil)encil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	388,1	E:0,90 F: 1, 19	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,20 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,02-7,94 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 5,54 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 2,77 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

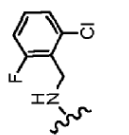
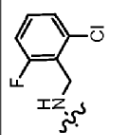
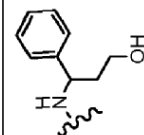
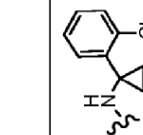
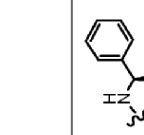
VIII-8	Me		N-(3-(etilcarbamoi)benzil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	402,1	E:0,97 F:1,27	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,20 (s a, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 5,54 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 4,55 (s a, 2H), 3,27 (quint., J = 6,6 Hz, 2H), 1,59 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,11 (t, J=7,0 Hz, 3H)
VIII-9	Me		N-(3-(Ciclopropilmetilcarbamoi)benzil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	428,1	E:1,08 F:1,41	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,98 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,73 (s a, 2H), 7,63 (d, J=13,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 5,32 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 4,34 (s a, 2H), 2,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,37 (d, J=6,3 Hz, 3H), 0,85-0,72 (m, 1H), 0,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,00 (d, J = 2,2 Hz, 2H)
VIII-10	Me		6-metil-N-(3-(1-metilciclopropilcarbamoi)benzil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	428,1	E: 1,14 F:1,48	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (s a, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 5,55 (c, J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 1,59 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,72 (s a, 2H), 0,59 (s a, 2H)
VIII-11	Me		N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	363,0	E:1,37 F:1,74	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J=4,4 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 5,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,19 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
VIII-12	Me		N-(3-carbamoi)benzil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	374,1	E:0,87 F: 1,12	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,21 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s a, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (s a, 2H), 7,77 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,35 (s a, 1H), 5,56 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,57 (s a, 2H), 1,60 (d, J = 6,3 Hz, 3H)

VIII-13	Me		N-(3-(ciclopropilcarbamoil) bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	414,1	E:0,97 F:1,27	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,19 (s a, 1H), 8,42 (s a, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 5,54 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 2,86-2,79 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,72-0,64 (m, 2H), 0,56 (s a, 2H)
VIII-14	Me		N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil) bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	446,2	E:0,92 F:1,19	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,20 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 5,53 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 5,6, 2,3 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H)
VIII-15	Et		6-etil-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,1	E:1,43 F:1,81	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 2H), 6,85-6,74 (m, 1H), 5,42 (dt, J = 8,5, 4,0 Hz, 1H), 5,16 (quint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00 (td, J = 7,4, 1,5 Hz, 3H)
VIII-16	Me		N-(3-(((S)-1-etilpirrolidin-2-il)metilcarbamoil)bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	485,2	E:0,92 F:1,20	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,20 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,38-8,31 (m, 2H), 8,29 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 5,53 (c, J = 6,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 5,6, 2,9 Hz, 2H), 3,12-2,99 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 11,6, 7,2 Hz, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,29 (s a, 1H), 2,14 (s a, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 6H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

VIII-17	Et		ácido 5-(6-etil-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamido) metil)-2-fluorobenzoico	407,1	A:4,50 B:4,80	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) 8,59 (s, 1H), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,62 (ddd, J=8,5, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=10,7, 8,5 Hz, 1H), 5,56 (dd, J=8,6, 4,6 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,10 (t, J=7,4 Hz, 3H)
VIII-18	Et		6-etil-N-(3-(eticarbamoil)-4-fluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	434,1	E: 1,19 F:1,59	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,0 Hz, 2H), 8,11 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,24 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, J=8,7, 4,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,25 (quint., J = 6,8 Hz, 3H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
VIII-19	Et		6-etil-N-(R)-1-feniletil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	359,1	E: 1,41 F:1,85	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H), 8,36 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,18 (m, 1H), 5,41 (d, J=4,4 Hz, 1H), 5,19 (quint., J = 7,2 Hz, 1 H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,50 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
VIII-20	Et		6-etil-N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	393,1	E:1,37 F:1,80	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,14 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,36 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,12 (d, J=9,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 4,50 (s a, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,89-1,66 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
VIII-21	Et		N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,0	E:1,50 F:1,95	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,18 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J= 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 1,90-1,69 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

VIII-22	Et		N-(3-cianobenzil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	370,1	E:1,18 F:1,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,23 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,60-7,54 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,85-1,69 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
VIII-23	c-Propilo		6-ciclopropil-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	401,1	E:1,36 F:1,74	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J=4,7 Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s a, 2H), 6,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,16 (quint., J = 6,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,31-1,21 (m, 1H), 0,60 (s a, 2H), 0,54 (d, J = 3,0 Hz, 2H)
VIII-24	Et		N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	405,1	E:1,48 F:1,92	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,16 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,11 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,39 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 1,86-1,67 (m, 2H), 1,27 (d, J=5,0 Hz, 2H), 1,16 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 3H)
VIII-25	c-Propilo		6-ciclopropil-N-((R)-1-fenilettil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	371,2	E:1,40 F:1,84	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,90 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 5,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,72 (d, J=9,1 Hz, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,25 (s a, 1H), 0,67-0,46 (m, 4H)
VIII-26	c-Propilo		6-ciclopropil-N-(2-fluoro-5-metoxibenzil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	405,2	E:1,36 F:1,79	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,18 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,13 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,78 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,51 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,28 (d, J=5,0 Hz, 1H), 0,67-0,51 (m, 4H)

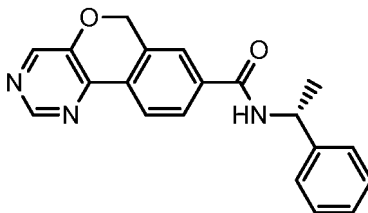
VIII-27	c-Propilo		6-ciclopropil-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	401,2	E:1,18 F:1,58	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,96-8,84 (m, 1H), 8,35 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 8,09 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,17 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,71 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 2,12-1,87 (m, 2H), 1,25 (s a, 1H), 0,66-0,48 (m, 4H)
VIII-28	c-Propilo		N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	409,1	E:1,44 F:1,83	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,22 (s a, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,18 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,13 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56-7,39 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,80 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,54 (s a, 2H), 1,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 0,70-0,46 (m, 4H)
VIII-29	c-Propilo		N-(3-cianobencil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	382,1	E:1,20 F:1,55	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (s a, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,30 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (s a, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,63-7,55 (m, 1H), 4,74 (d, J=9,1 Hz, 1H), 4,57 (s a, 2H), 1,28 (d, J=5,0 Hz, 1H), 0,68-0,51 (m, 4H)
VIII-30	Et		6-etil-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	377,1	E:1,39 F:1,77	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (s a, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,41 (d, J=4,1 Hz, 1H), 5,18 (t, J=7,0 Hz, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,49 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,99 (t, J=7,0 Hz, 3H)
VIII-31	c-Propilo		6-ciclopropil-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,2	E:1,40 F:1,76	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,44 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 5,19 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 1,49 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,6 Hz, 1H), 0,68-0,47 (m, 4H)

VIII-32	Et		N-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	397,1	E:1,36 F:1,77	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,88 (s a, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96-7,87 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,26 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 4,61 (s a, 2H), 1,85-1,64 (m, 2H), 0,97 (t, J=6,9 Hz, 3H)
VIII-33	c-Propilo		N-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	409,1	E:1,39 F:1,77	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,92 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99-7,84 (m, 3H), 7,47-7,23 (m, 3H), 4,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,61 (s a, 2H), 1,25 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 0,67-0,41 (m, 4H)
VIII-34	Et		6-etil-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,2	E: 1,14 F:1,47	(500MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,88 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,26-7,16 (m, 1H), 5,35 (s a, 1H), 5,17 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,06-0,90 (m, 3H)
VIII-35	c-Propilo		N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	417,1	E: 1,51 F:1,90	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,17 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (quint., J = 7,4 Hz, 2H), 4,71 (d, J=9,1 Hz, 1H), 1,34-1,21 (m, 4H), 1,17 (s a, 2H), 0,65-0,48 (m, 4H)
VIII-36	alilo		6-aili-N-((R)-1-feniletil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	371,1	A:9,31 B:10,13	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,56 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,40 (c, J = 7,9 Hz, 3H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,43 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,93-5,80 (m, 1H), 5,34 (dt, J=14,4, 7,1 Hz, 2H), 5,16-5,04 (m, 2H), 2,67 (dt, J=15,0, 7,7 Hz, 1H), 2,55-2,43 (m, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

VIII-3	<chem>OCCO</chem>	<chem>CC(O)C1=CC=CC=C1NC(=O)C2=CN(C3=CC=CC=C3)C(=O)C2O</chem>	6-(2,3-dihidroxiopropil)-N-((R)-1-feniletil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	405,2	E:1,07 F:1,26	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,92 (s a, 1H), 8,30(d, J = 15,7 Hz, 2H), 8,07 (s a, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,33 (s a, 2H), 7,23 (s a, 1H), 5,68-5,54 (m, 1H), 5,19 (s a, 1H), 5,02-4,34 (m, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,50 (s a, 3H)
--------	-------------------	---	--	-------	------------------	---



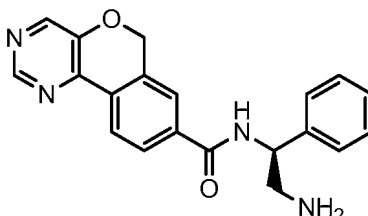
Ejemplo IX-1: (R)-N-(1-Feniletil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida



- 5 El Ejemplo IX-1 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el I-1 reemplazando el Intermedio 1 con el Intermedio 3. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 332,10  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,00 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33 (t,  $J=7,6$  Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,18 (quint.,  $J=7,2$  Hz, 1H), 1,49 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 1,53 min, F: 1,58 min.

10

Ejemplo IX-2: (S)-N-(2-Amino-1-feniletil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida

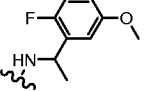
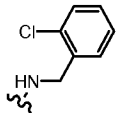
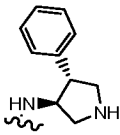
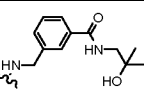
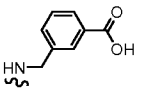


- 15 El Ejemplo IX-2 se preparó siguiendo un procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo VI-2 reemplazando el Intermedio 2 con el Intermedio 3 en VI-2d. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 347,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,85 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,35 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,03 (dd,  $J=8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1H), 5,51 (dd,  $J=9,2, 5,7$  Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H); HPLC RT A analítica: 7,06 min, F: 7,41 min.

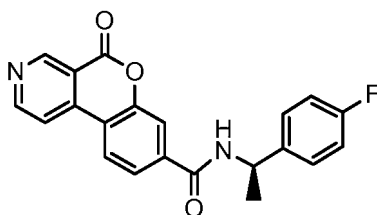
- 20 Los compuestos enumerados en la Tabla IX se prepararon siguiendo los procedimientos similares como los descritos en los Ejemplos IX-1 y IX-2.

Tabla IX

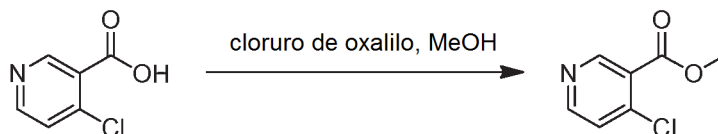
Ej. n.º	R	Nombre	CLEM (M+H) <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN $^1H$ ( $\delta$ , ppm)
IX-3		(R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida	362,10	A:8,30 B:7,24	(400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8,93 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J=8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,80 (ddd, $J=8,2, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,15 (quint., $J=7,3$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,48 (d, $J=7,0$ Hz, 3H)
IX-4		3-((6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo	376,1	A:11,56 B:10,29	(400MHz, DMSO- $d_6$ ) 9,28 (t, $J=5,9$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J=8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 7,63 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,56 (d, $J=5,9$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H)

IX-5		(±)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidme-8-carboxamida	380,10	E:1,60 F:1,65	(500MHz, DMSO-d6) 9,01 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,10 (t, $J=9,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=5,8$ , 2,8 Hz, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,37 (quint., $J=7,2$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,46 (d, $J=6,9$ Hz, 3H)
IX-6		N-(2-clorobencil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida	352,10	E:1,59 F:1,64	(500 MHz, DMSO-d6) 9,21 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,23 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,56 (d, $J=5,5$ Hz, 2H)
IX-7		N-((3S,4R)-4-fenilpirrolidin-3-il)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida	373,20	E:1,15 F:1,17	(500MHz, DMSO-d6) 8,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,38 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,79 (quint., $J=8,5$ Hz, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,18 (s a, 1H)
IX-8		N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoi)l)encil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida	433,25	E:1,12 F:1,14	(500 MHz, DMSO-d6) 9,26 (t, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28-8,19 (m, 2H), 8,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,60-4,51 (m, 3H), 3,24 (d, $J=5,8$ Hz, 2H), 1,09 (s, 6H)
IX-9		ácido 3-((6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamido)metil)benzoico	362,15	E:1,16 F:0,93	(500 MHz, DMSO-d6) 9,30 (t, $J=5,6$ Hz, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,55 (d, $J=5,8$ Hz, 2H)

Ejemplo X-1: (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

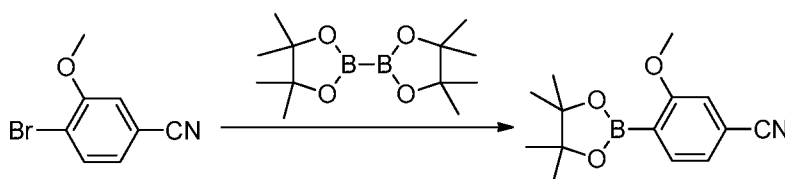


## Ejemplo X-1a: 4-cloronicotinato de metilo



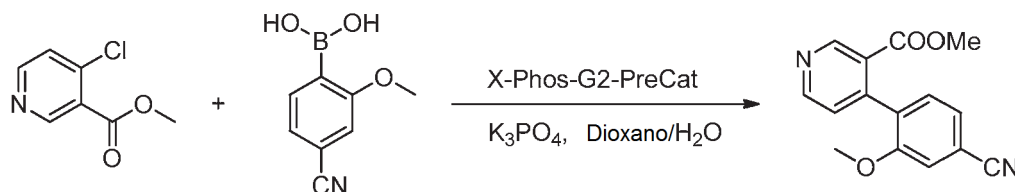
- 5 A una suspensión del ácido 4-cloronicotínico (1,12 g, 7,11 mmol) en DCM (10 ml) a ta se le añadió cloruro de oxalilo (2 M en DCM, 8,89 ml, 17,77 mmol) seguido de la adición de DMF (0,250 ml) gota a gota. Después de agitarse durante 45 min a ta, la reacción se enfrió a 0 °C y se detuvo con metanol. El aceite en bruto se trituró con EtOAc, y el sólido se recogió por filtración, que se lavó adicionalmente con hexano y se secó para proporcionar X-a en forma de un sólido de color blanco (1,2 g, 98 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 171,9  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,97 (s, 1H), 8,70 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

## Ejemplo X-1b: 3-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



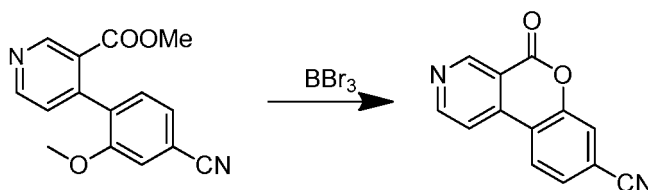
- 15 Una mezcla de 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (1 g, 4,72 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,796 g, 7,07 mmol),  $K_3PO_4$  (1,157 g, 11,79 mmol) y aducto  $PdCl_2(dppf)$   $CH_2Cl_2$  (0,207 g, 0,283 mmol) en dioxano (12 ml) se desgasificó y después se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de una capa de CELITE®. El disolvente se retiró. La cromatografía de fase normal proporcionó X-1b en forma de un aceite de color pardo (1,7 g, 5,76 mmol, 100 %). CL-EM (IEN) del ácido borónico  $m/z$ : 178,0  $[M+H]^+$ .

## Ejemplo X-1c: 4-(4-ciano-2-metoxifenil)nicotinato de metilo



- 25 A una solución de X-1a (1,12 g, 6,53 mmol) en dioxano (10 ml) y  $H_2O$  (2,5 ml) se le añadieron X-1b (1,733 g, 7,83 mmol),  $K_3PO_4$  (3,05 g, 14,36 mmol) y XPhos-G2-PreCat (0,206 g, 0,261 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 140 °C durante 10 min. El disolvente se retiró. La cromatografía de fase normal proporcionó X-1c en forma de un sólido de color pálido (0,84 g, 48,0 %) CL-EM (IEN)  $m/z$ : 269,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 8,80 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,22 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J=1,3$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

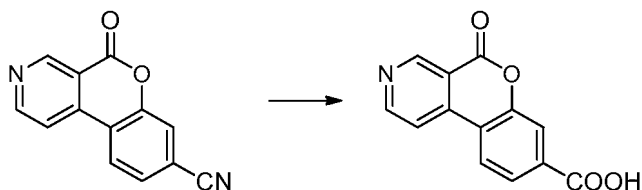
## Ejemplo X-1d: 5-Oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carbonitrilo



- 35 A una solución de X-1c (123 mg, 0,458 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota  $BBr_3$  (1 M en heptano, 2,751 ml, 2,75 mmol). La solución se calentó a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-1d. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 223,0  $[M+H]^+$ .

40

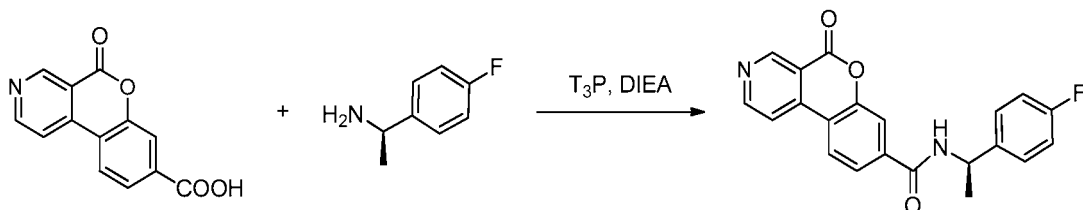
Ejemplo X-1e: Ácido 5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxílico



- 5 Una suspensión de X-1d (14 mg, 0,042 mmol) en HCl (ac. 7 N, 0,297 ml, 2,082 mmol) se calentó a 100 °C en un vial cerrado herméticamente durante 8 h. El disolvente se retiró para proporcionar X-1e en forma de un sólido (10,4 mg, 90 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 242,0  $[M+H]^+$ .

Ejemplo X-1:

10

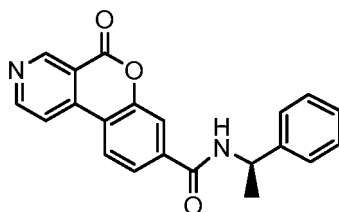


15

A una suspensión de X-1e (10 mg, 0,036 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron (R)-1-(4-fluorofenil)etanamina, sal HCl (6,96 mg, 0,040 mmol), DIEA (0,044 ml, 0,252 mmol) y T<sub>3</sub>P (0,060 ml, 0,101 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h y después se dejó reposar durante un fin de semana. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Ejemplo X-1 en forma de un sólido de color blanco (7,2 mg, 51%). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 363,0  $[M+H]^+$ ; RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,39 (s, 1H), 9,11-9,02 (m, 2H), 8,55 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J=5,0$  Hz, 1H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,45 (t,  $J=6,3$  Hz, 2H), 7,16 (t,  $J=8,3$  Hz, 2H), 5,20 (t,  $J=7,0$  Hz, 1H), 1,51 (d,  $J=6,9$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 1,50 min, F: 1,59 min.

20

Ejemplo X-2: (R)-5-Oxo-N-(1-feniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida

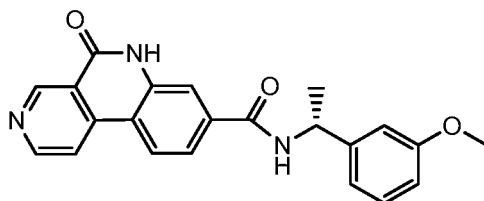


25

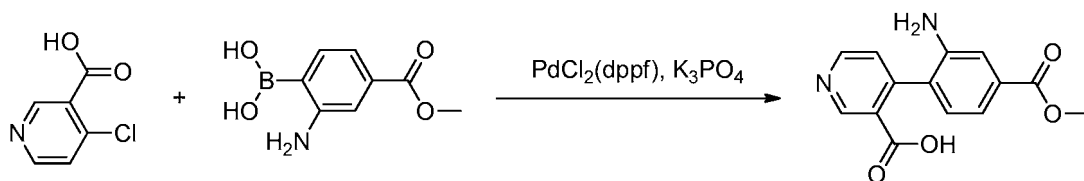
El Ejemplo X-2 se preparó siguiendo el procedimiento similar como el descrito en el Ejemplo X-1. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 345,0  $[M+H]^+$ ; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,99 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 8,36 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 7,99-7,84 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,35 (t,  $J=7,7$  Hz, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 5,37-5,21 (m, 1H), 1,61 (d,  $J=7,0$  Hz, 3H); HPLC RT A analítica: 5,67 min, F: 5,48 min.

30

Ejemplo X-3: (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-carboxamida



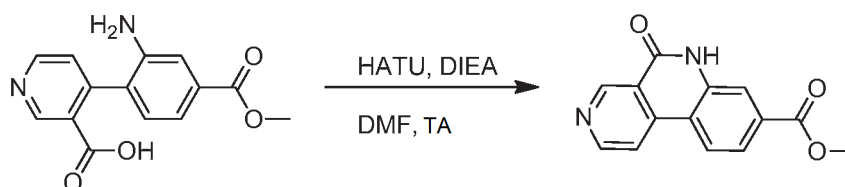
Ejemplo X-3a: Ácido 4-(2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)nicotínico



5 A una solución de ácido 4-cloronicotínico (110 mg, 0,698 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadieron ácido (2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico, sal HCl (194 mg, 0,838 mmol),  $K_3PO_4$  (1,745 ml, 1,745 mmol) y  $Pd(Ph_3P)_4$  (40,3 mg, 0,035 mmol) a ta. La reacción se calentó con microondas a 150 °C durante 15 min. El disolvente se retiró. Se purificó por cromatografía de fase inversa, proporcionando X-3a en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 24 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 273,0  $[M+H]^+$ .

10

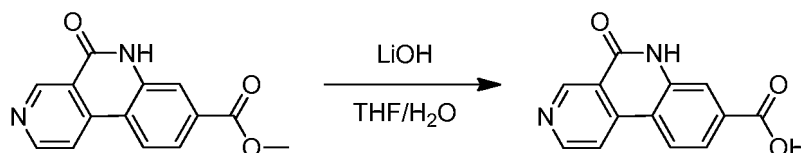
Ejemplo X-3b: 5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo



15 A una solución de X-3a (20 mg, 0,040 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron DIEA (0,035 ml, 0,200 mmol) y HATU (15,20 mg, 0,040 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a TA durante 1,5 h. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar X-3b en forma de un sólido de color amarillo claro (9 mg, 61 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 255,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,59 (s, 1H), 8,95 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,58 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 8,54 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J=1,3$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,4, 1,5$  Hz, 1H), 3,99 (s, 3H).

20

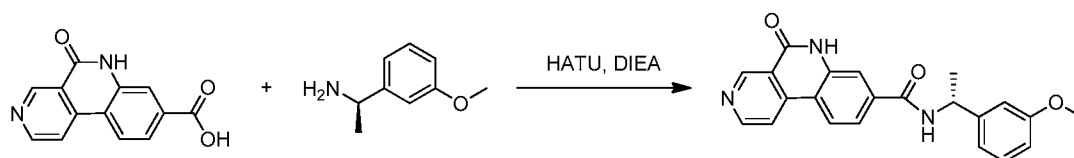
Ejemplo X-3c: Ácido 5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-carboxílico



25 A una solución de X-3b (9 mg, 0,024 mmol) en THF (1,5 ml) y  $H_2O$  (0,5 ml) se le añadió LiOH (5,85 mg, 0,244 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón durante 2 h. el disolvente se retiró para proporcionar X-3c en forma de un sólido de color amarillo claro (5,87 mg, 100 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 241,1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo X-3:

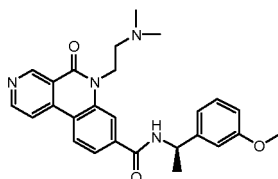
30



35 A una solución de X-3c (6 mg, 0,025 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (18,88 mg, 0,125 mmol), DIEA (0,044 ml, 0,250 mmol) y HATU (18,99 mg, 0,050 mmol). La reacción se agitó en argón a ta durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-3 en forma de un sólido de color blanco (2,5 mg, 26 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 374,20  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,04 (s, 1H), 9,03 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,57 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (dd,  $J=8,5, 1,4$  Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 2H), 6,81 (dd,  $J=8,1, 1,8$  Hz, 1H), 5,16 (quint.,  $J=7,3$  Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,48 (d,  $J=7,2$  Hz, 3H); HPLC RT E analítica: 1,12 min, F: 1,29 min.

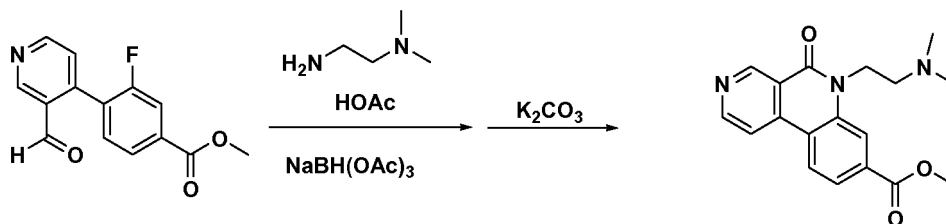
40

Ejemplo X-4: (R)-6-(2-(Dimetilamino)etil)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida



5

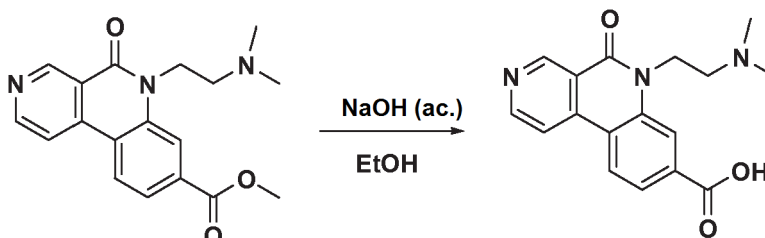
Ejemplo X-4a: 6-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo



10 A una solución del Intermedio 4a (54 mg, 0,208 mmol) en DCE (1,5 ml) se le añadieron N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,046 ml, 0,417 mmol) y ácido acético (0,036 ml, 0,625 mmol). La reacción se agitó en argón a ta durante 1 h, y seguido de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (93 mg, 0,417 mmol). Después de agitar a ta durante 1,5 h, se calentó a 50 °C durante 4 h y después se enfrió a ta. A la mezcla de reacción se le añadió carbonato potásico (17,27 mg, 0,125 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La CLEM mostró que la reacción se había completado. El disolvente se retiró. El resto se disolvió en DMF/MeOH/agua y se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar X-4a en forma de una sal de TFA (42,8 mg, 37,1 %). CLEM (IEN)  $m/z$  326,1  $[M+H]^+$ .

15

Ejemplo X-4b: Ácido 6-(2-(dimetilamino)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxílico

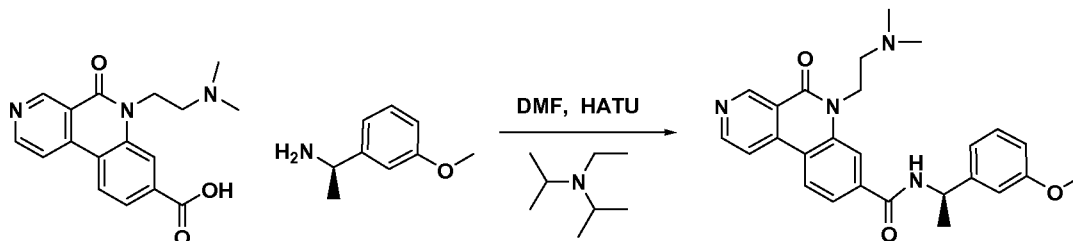


20

A una solución de X-4a (42,8 mg, 0,132 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió NaOH (1 N ac.) (0,527 ml, 0,527 mmol). La reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió HCl ((3,7 N) (0,214 ml, 0,790 mmol) para ajustar el pH~8. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-4b en forma de una sal de TFA (41 mg, rendimiento del 57,7 %). CL-EM (IEN)  $m/z$  312,1  $[M+H]^+$

25

Ejemplo X-4:



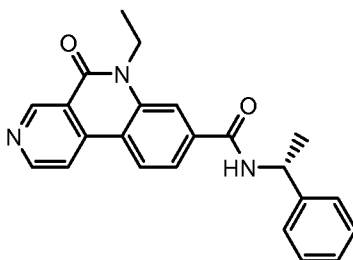
30

A una solución de X-4b (17 mg, 0,032 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron clorhidrato de (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (17,74 mg, 0,095 mmol), DIEA (0,055 ml, 0,315 mmol) y HATU (21,57 mg, 0,057 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-4 en forma de una sal de TFA (3,0 mg, 4,22 μmol, rendimiento del 13,39 %). CL-EM (IEN)  $m/z$  445,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,53 (s, 1H), 9,29 (s a, 1H), 9,07 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 9,00 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 8,74 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 8,56 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 8,02-7,93 (m, 2H), 7,27 (t,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,01 (d,  $J=4,2$  Hz, 2H), 6,88-6,79 (m, 1H), 5,21 (t,  $J=7,3$  Hz, 1H), 4,82 (t,  $J=5,8$  Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,52 (d,  $J=5,3$  Hz, 2H), 2,97 (d,  $J=4,2$  Hz, 6H), 1,54 (d,

35

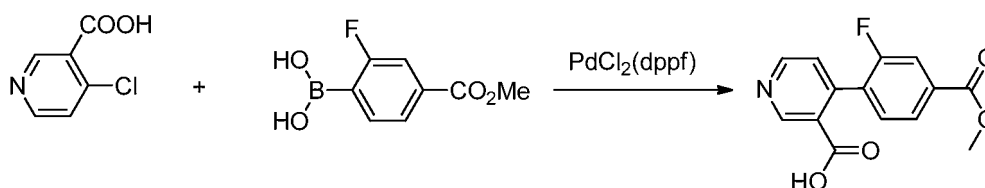
$J=7,0$  Hz, 3H); HPLC RT A analítica: 7,13 min, B: 7,88 min.

Ejemplo X-5: (R)-6-Etil-5-oxo-N-(1-feniletíl)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida



5

Ejemplo X-5a: Ácido 4-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)nicotínico



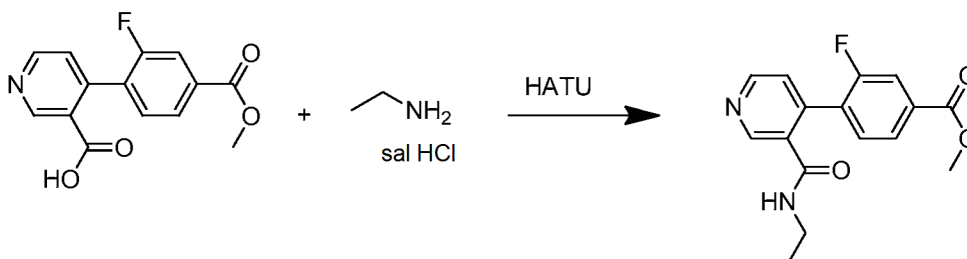
10

A una solución de ácido 4-cloronicotínico (580 mg, 3,68 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5 ml) se le añadieron ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (802 mg, 4,05 mmol),  $K_3PO_4$  (1954 mg, 9,20 mmol) y  $PdCl_2(dppf)$  (135 mg, 0,184 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$ . El disolvente se retiró. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-5a en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 15 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 276,2  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  13,34 (s a, 1H), 9,07 (d,  $J=0,7$  Hz, 1H), 8,85 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J=7,9$ , 1,5 Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J=10,6$ , 1,5 Hz, 1H), 7,60 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J=5,1$ , 0,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

15

Ejemplo X-5b: 4-(3-(etilcarbamoil)piridin-4-il)-3-fluorobenzoato de metilo

20

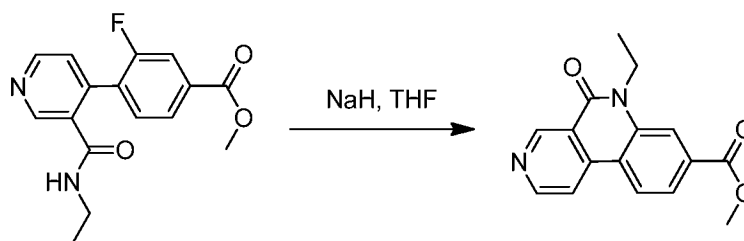


A una solución de X-5a (20 mg, 0,073 mmol) en DMF (1,5 ml) se le añadieron etanamina, HCl (11,85 mg, 0,145 mmol), HATU (41,4 mg, 0,109 mmol) y DIEA (0,1 ml) a ta. La reacción se agitó en argón a ta durante 1 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-5b en forma de un sólido de color blanco (29 mg, 96 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 303,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,83 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J=7,9$ , 1,5 Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J=10,5$ , 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 6,75 (s a, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,44-3,32 (m, 2H), 1,14 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H).

25

Ejemplo X-5c: 6-etil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo

30



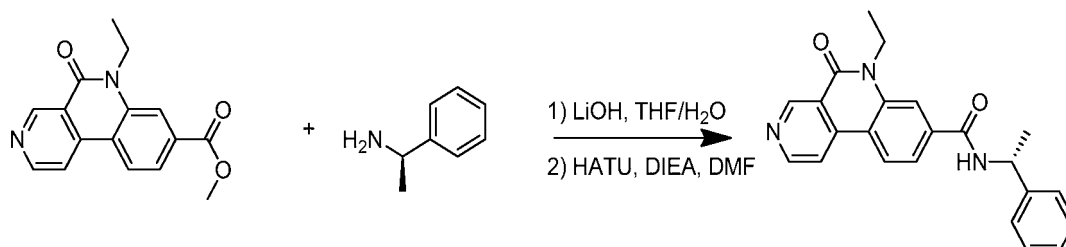
A una solución de X-5b (29 mg, 0,070 mmol) en THF (3 ml) se le añadió NaH (13,93 mg, 0,348 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en argón a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió añadiendo una solución de ácido cítrico. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $H_2O$  y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato

35

sódico, se filtró y se concentró para dar X-5c en forma de un sólido de color blanco (17 mg, 86 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 283,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,76 (s, 1H), 8,94 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 8,15 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J=5,5$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J=8,3, 1,4$  Hz, 1H), 4,51 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,46 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

5

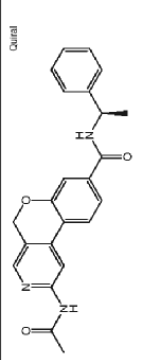
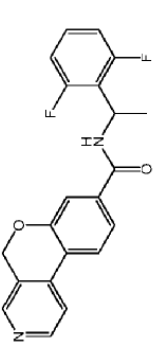
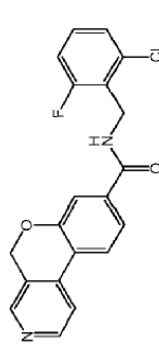
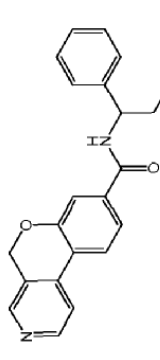
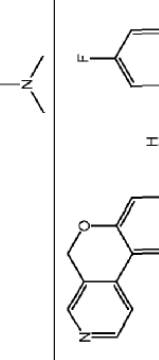
Ejemplo X-5d, Ejemplo X-5:

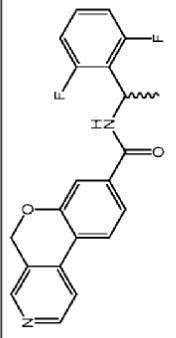
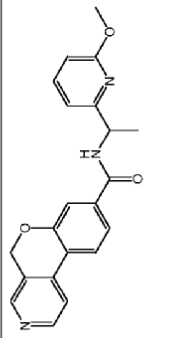
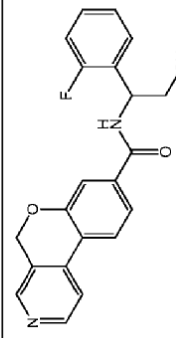
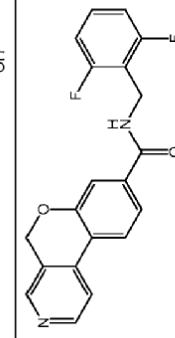
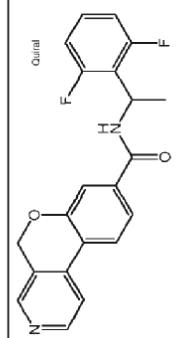


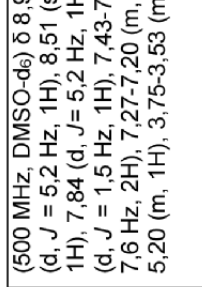
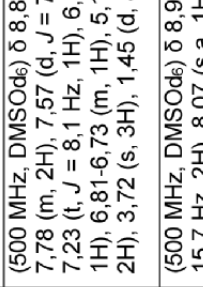
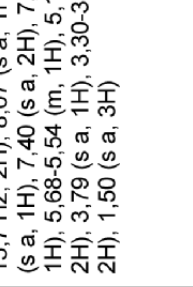
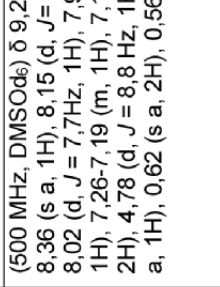
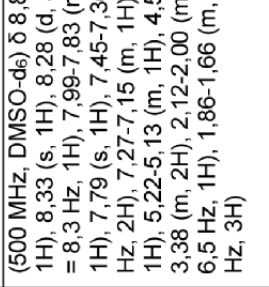
- 10 A una solución de X-5c (17 mg, 0,060 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió LiOH (7,21 mg, 0,301 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón durante 1 h. El disolvente se retiró para dar un sólido de color blanco. A este sólido se le añadieron (R)-1-feniletanamina (21,68 mg, 0,179 mmol), DIEA (0,052 ml, 0,298 mmol) y HATU (34,0 mg, 0,089 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón durante 2 h. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó X-5 en forma de un sólido de color blanco (17,4 mg, 78 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 372,20  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$
- 15 (500MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,52 (s a, 1H), 9,15 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 8,97 (s a, 1H), 8,70 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,95 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J=6,9$  Hz, 2H), 7,37 (s a, 2H), 7,30-7,24 (m,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 5,32-5,21 (m,  $J = 6,5, 6,5$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J=5,8$  Hz, 2H), 1,56 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,33 (s a, 3H); HPLC RT E analítica: 1,31 min, F: 1,50 min.
- 20 Los compuestos enumerados en la Tabla XI se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo I-1 y el Ejemplo VIII-3 usando los intermedios apropiados descritos o adquiridos a partir de fuentes comerciales. Pueden usarse otros reactivos de acoplamiento distintos de los descritos, tales como HATU,  $T_3P$ , BOP, PyBop y EDC/HOBt.

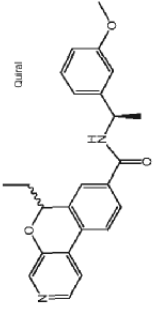
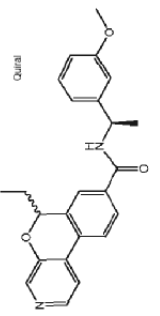
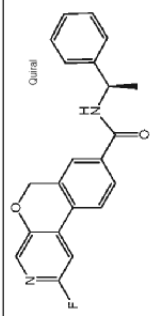
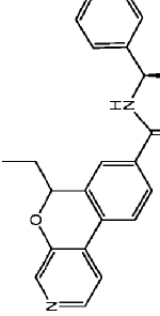
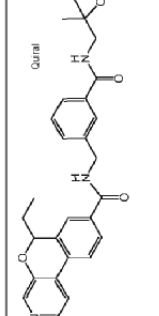


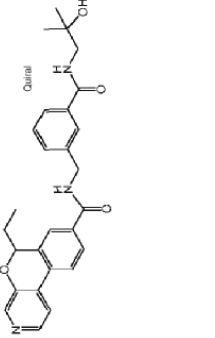
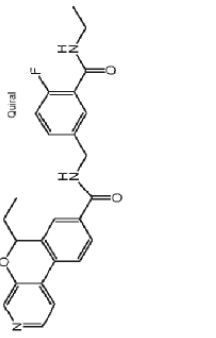
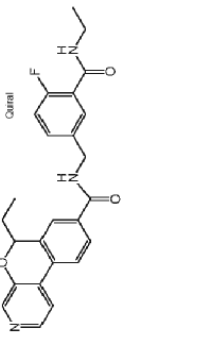
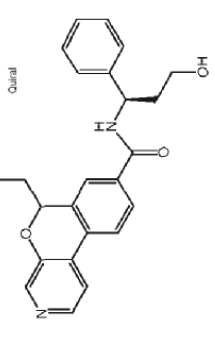
Tabla XI

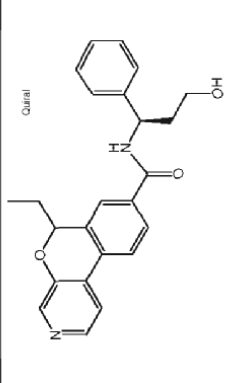
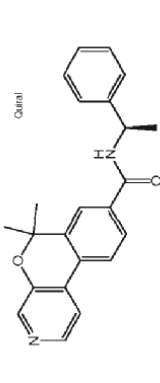
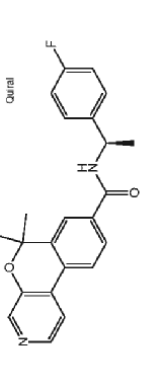
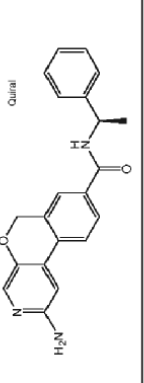
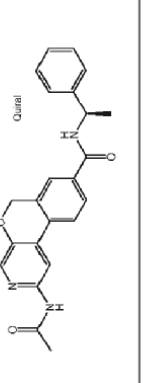
Ej. n.º	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
XI-1		2-acetamido-N-[(1 R)-1-feniletil]-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	388,1	E:1,27 F: 1,51	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,46 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 4H), 7,23-7,14 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,09 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
XI-2		N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	367,1	E: 1,18 F:1,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,36 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 1,56 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
XI-3		N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	369,0	E: 1,14 F:1,17	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,90 (s a, 1H), 8,60 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,58 (d, J = 4,0 Hz, 2H)
XI-4		N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	388,1	E:0,88 F: 1,11	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,58 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (s a, 1H), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,22 (s a, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,04 (s a, 1H), 2,29 (s a, 2H), 2,17 (s a, 6H), 1,89 (m, 2H)
XI-5		N-[(2-cloro-5-fluorofenil)metil]-5H-cromeno[3,4-c] piridin-8-carboxamida	369,0	E:1,19 F:1,59	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,67 (3/4 J = 7,1 Hz, 1H), 7,62-7,43 (m, 2H), 7,22-7,09 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,4 Hz, 2H)

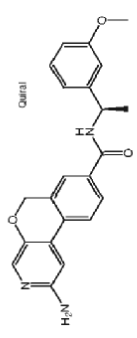
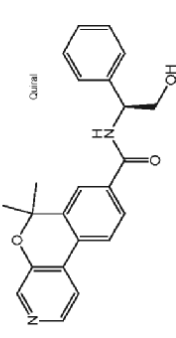
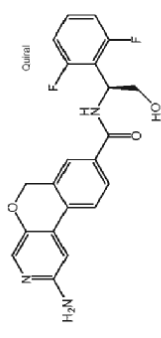
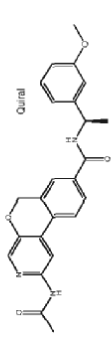
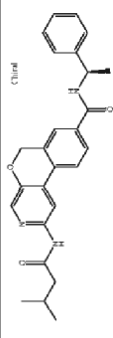
XI-6		N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]l-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	367,1	E: 1,18 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,04 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,36 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 1,57 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
XI-7		N-[1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]l-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	362,1	E: 0,95 F: 1,41	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,89 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,09 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
XI-8		N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]l-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	365,1	E: 0,81 F: 1,12	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 5,45-5,32 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,78-3,59 (m, 2H)
XI-9		N-[2-(6-difluorofenil)metil]l-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	353,0	E: 0,96 F: 1,41	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,00 (s a, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (quint., J = 7,4 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,52 (d, J = 5,0 Hz, 2H)
XI-10		N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]l-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	367,1	E: 1,19 F: 1,57	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,55 (s a, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,36 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,57 (d, J = 7,4 Hz, 3H)

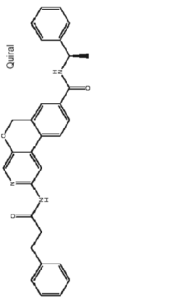
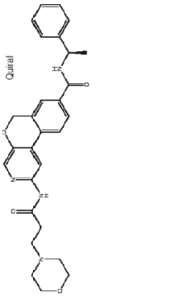
<p>XI-11</p>		<p>N-[(1S)-2-metoxi-1-feniletill]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida</p>	<p>361,1</p>	<p>E: 1,14 F: 1,48</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,96 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,24-5,20 (m, 1H), 3,75-3,53 (m, 5H)</p>
<p>XI-12</p>		<p>2-amino-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida</p>	<p>376,1</p>	<p>E: 1,24 F: 1,46</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88-7,78 (m, 2H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,23 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,81-6,73 (m, 1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H)</p>
<p>XI-13</p>		<p>6-(2,3-dihidropropil)-N-[(1R)-1-feniletill]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida</p>	<p>405,1</p>	<p>E: 1,07 F: 1,26</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 8,07 (s a, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,33 (s a, 2H), 7,23 (s a, 1H), 5,68-5,54 (m, 1H), 5,19 (s a, 1H), 5,02-4,34 (m, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,50 (s a, 3H)</p>
<p>XI-14</p>		<p>6-ciclopropil-N-[(3-(difluorometoxi)fenil)metil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida</p>	<p>423,1</p>	<p>E: 1,39 F: 1,81</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,23 (s a, 1H), 8,46 (s a, 1H), 8,36 (s a, 1H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,07 (s a, 1H), 8,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,14 (s a, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 4,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (s a, 2H), 1,28 (s a, 1H), 0,62 (s a, 2H), 0,56 (s a, 2H)</p>
<p>XI-15</p>		<p>6-etil-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida</p>	<p>389,1</p>	<p>E: 1,11 F: 1,45</p>	<p>(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,85 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,99-7,83 (m, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,15 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,53-3,38 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,92 (dc, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 0,99 (td, J = 7,2, 4,5 Hz, 3H)</p>

XI-16		6-etil-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,1	A:8,99 B:9,93	(400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,57-8,23 (a, 2H), 8,08-7,98 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,86-6,74 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 5,27-5,17 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,03-1,74 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
XI-17		6-etil-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,1	A:9,05 B:9,97	(400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,86 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,85-6,78 (m, 1H), 5,31 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 1H), 5,24 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,99-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
XI-18		2-fluoro-N-[(1R)-1-feniletij]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	349,0	E:1,68 F:1,69	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,16 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,18 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 7,2 Hz, 3H)
XI-19		6-etil-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	89,2	E:1,11 F:1,45	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,85 (dd, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,51-3,39 (m, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,04-0,94 (m, 3H)
XI-20		6-etil-N-[(3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil]fenil) metil]-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	460,2	A:4,30 B:4,69	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,90-1,64 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

XI-21		6-etil-N-((3-((2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)fenil) metil)-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida	460,2	A:4,11 B:4,38	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,46-8,25 (m, 2H), 8,20 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,02-1,65 (m, 2H), 1,10 (s, 6H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
XI-22		6-etil-N-[[3-(eticarbamoil)-4-fluorofenil]metil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	434,2	A:4,69 B:5,11	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,6, 4,8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,26 (dd, J = 7,3, 5,7 Hz, 2H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
XI-23		6-etil-N-[[3-(eticarbamoil)-4-fluorofenil]metil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	434,2	A:4,68 B:5,11	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,18 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,41-8,21 (m, 3H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,51-7,40 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 10,3, 8,6 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,28-3,19 (m, 2 Hz), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
XI-24		6-etil-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,2	A:4,68 B:5,07	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,27-7,15 (m, 1H), 5,36 (dd, J = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 5,24-5,10 (m, 1H), 4,57 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,45 (cd, J = 11,0, 4,7 Hz, 2H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,92 (dc, J = 13,3, 6,6 Hz, 1H), 1,85-1,65 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

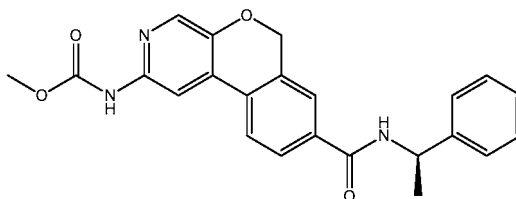
XI-25		6-etil-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	389,1	A:4,67 B:5,05	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 5,25-5,08 (m, 1H), 4,56 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,55-3,38 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,85-1,68 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
XI-26		6,6-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	359,1	A:5,76 B:6,27	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,82 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,16 (s, a, 2H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,18-7,10 (m, 1H), 5,18 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
XI-27		N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	377,1	A:5,80 B:6,52	(400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,98 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,27 (quint., J = 7,2 Hz, 1H), 1,78 (s, 6H), 1,60 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
XI-28		2-amino-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	346,1	E:1,22 F:1,47	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,97 (s, a, 2H), 7,83 (a s, 1H), 7,50-7,28 (m, 6H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,17-5,07 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
XI-29		2-acetamido-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	388,2	E:1,35 F:1,51	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,43 (a s, 1H), 8,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,03-7,91 (m, 2H), 7,89-7,75 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,12 (s, a, 3H), 1,48 (d, J = 6,7 Hz, 3H)

XI-30		2-amino-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	376,1	E: 1,31 F: 1,37	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,87 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,14 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,1 Hz, 3H)
XI-31		N-[(1 S)-2-hidroxi-1-feniletil]-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	375,3	E: 0,96 F: 1,30	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,29-7,21 (m, 1H), 5,11 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81-3,62 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 3H), 1,66 (s, 3H)
XI-32		2-amino-N-[(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxi-etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	398,1	E: 0,91 F: 1,22	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,79 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,99-7,69 (m, 4H), 7,34 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H)
XI-33		2-acetamido-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	418,0	E: 1,31 F: 1,46	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,48 (s, 1H), 8,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,91-7,80 (m, 2H), 7,25 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,81 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (d, 3H)
XI-34		2-(3-metilbutanamido)-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	430,3	E: 1,57 F: 1,78	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,43 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,18 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,20 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H)

XI-35		N-[(1R)-1-fenilettil]-2-(3-fenilpropanamido)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	478,1	E:1,76 F:1,92	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,51 (s, 1H), 8,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,87 (d, J = 17,5 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,20 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,77-2,70 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
XI-36		2-[3-(morfolin-4-il)propanamido]-N-[(1R)-1-fenilettil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida	487,0	E:1,16 F:1,51	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,66 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 1H), 7,90-7,84 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,59 (s a, 4H), 2,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,5 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 (s a, 4H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H)

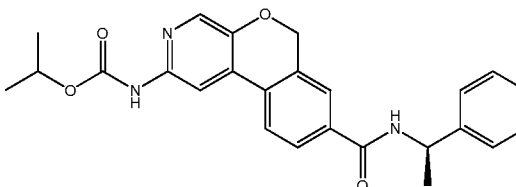


Ejemplo XI-37: N-(8-(((1R)-1-feniletil]carbamoil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de metilo



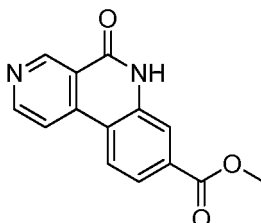
- 5 El Ejemplo XI-28 (9,3 mg, 0,020 mmol) se suspendió en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadieron carbonoclorhidrato de metilo (7,82 µl, 0,101 mmol) y DIEA (0,035 ml, 0,202 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El disolvente se retiró. El resto se disolvió en DMF, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (2,1 mg, 25 %). CL-EM (IEN) *m/z*:404,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,51 (s, 1H), 9,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,45 (dd, *J* = 8,2, 5,8 Hz, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,08-5,94 (m, 1H), 5,30-5,14 (m, 2H), 5,06 (d, *J* = 15,3 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo XI-38: N-(8-(((1R)-1-feniletil]carbamoil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il)carbamato de propan-2-ilo

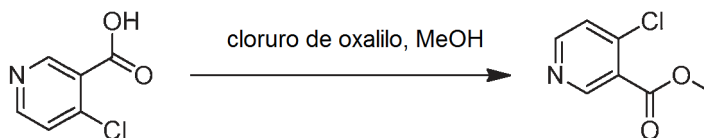


- 15 El Ejemplo XI-38 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo XI-37. CL-EM (IEN) *m/z*: 432,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,97 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 5,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,94 (dt, *J* = 12,3, 6,3 Hz, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H)

Intermedio 18: 5-oxo-5,6-dihidrobencoc[2,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo

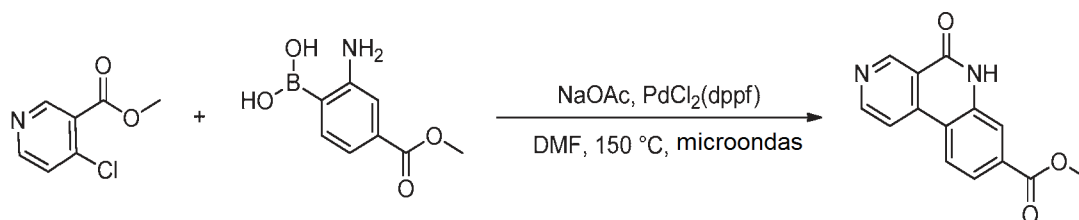


- 25 Intermedio 18A: 4-cloronicotinato de metilo



- 30 A una suspensión de ácido 4-cloronicotínico (1,1 g, 7,1 mmol) en DCM (10 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (2 M en DCM) (8,9 ml, 18 mmol) seguido de la adición gota a gota de DMF (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min, se enfrió a 0 °C y se inactivó con metanol. El disolvente se retiró. El resto se suspendió en EtOAc. El precipitado de color blanco se filtró, se lavó con hexano y EtOAc y se secó para proporcionar el Intermedio 18A (1,2 g, 98 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN) *m/z*: 172,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

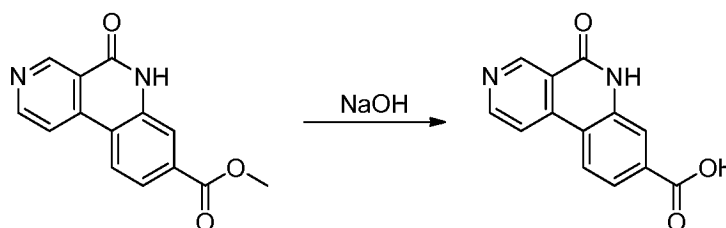
Intermedio 18:



- 5 A una solución del Intermedio 18A (780 mg, 3,9 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron ácido (2-amino-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (750 mg, 3,9 mmol), acetato sódico (1300 mg, 16 mmol) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mg, 0,31 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y después se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua (70 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con agua (3 x), éter (5x) y se secó para proporcionar el Intermedio 18 (540 mg, 55 %) en forma de un sólido de color castaño. CL-EM (IEN) *m/z*: 255,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Intermedio 19: Ácido 5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxílico

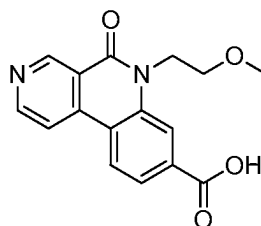
15



- A una suspensión del Intermedio 18 (40 mg, 0,13 mmol) en EtOH (1,5 ml), se le añadió NaOH (1 N, 0,38 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. A la mezcla se le añadió HCl (3,7 N, 0,07 ml, 0,25 mmol) para ajustar el pH a ~8. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el Intermedio 19 (30 mg, 67 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN) *m/z*: 241,1 [M+H]<sup>+</sup>,

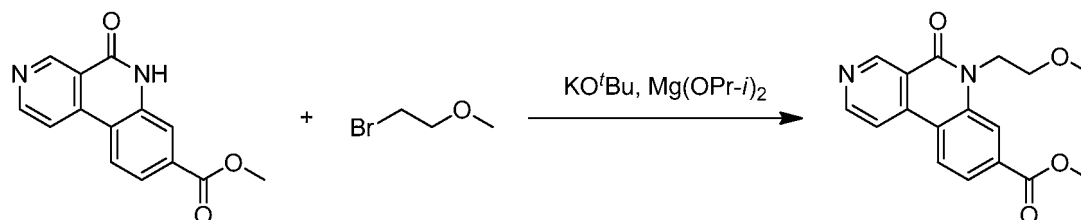
Intermedio 20: Ácido 6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxílico

25



Intermedio 20A: 6-(2-metoxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7] naftiridin-8-carboxilato de metilo

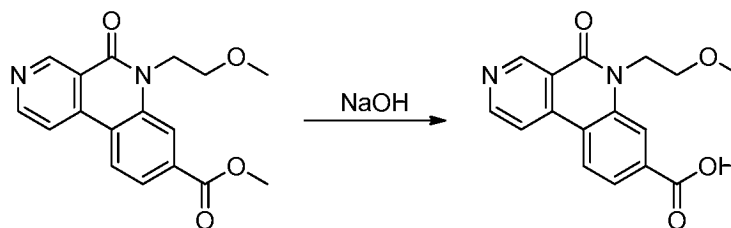
30



- A una solución de 18 (70 mg, 0,28 mmol) y 1-bromo-2-metoxietano (120 mg, 0,83 mmol) en THF (2,5 ml), se le añadieron *tert*-butóxido potásico (1 M, 0,29 ml, 0,29 mmol) y isopropilóxido de magnesio (94 mg, 0,55 mmol). La reacción se agitó a ta en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h y después se calentó a 70 °C durante 6 h. El disolvente se retiró. El resto se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el Intermedio 20A (35 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (IEN) *m/z*: 313,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,61 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H),

8,02 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 4,69 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,84 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,37 (s, 3H).

Intermedio 20:

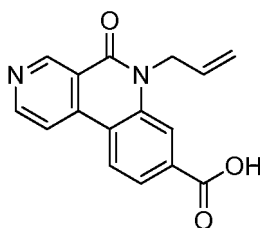


5

A una solución de 20A (35 mg, 0,080 mmol) en EtOH (2 ml), se le añadió NaOH (1 N, 0,49 ml, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. Se añadió HCl acuoso (3,7 N) (0,09 ml, 0,33 mmol) para ajustar el pH a ~8. La purificación por cromatografía inversa proporcionó el Intermedio 20 (31 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 299,1  $[M+H]^+$ .

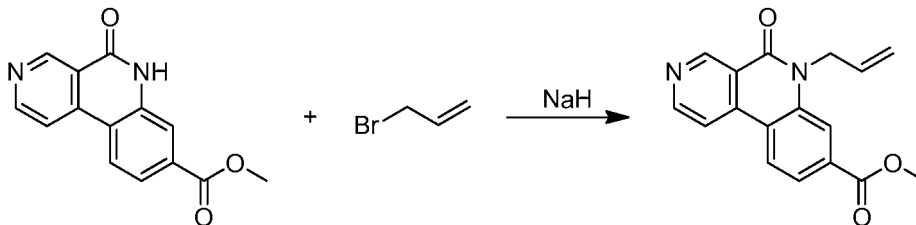
10

Intermedio 21: Ácido 6-alil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxílico



15

Intermedio 21A: 6-Alil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo

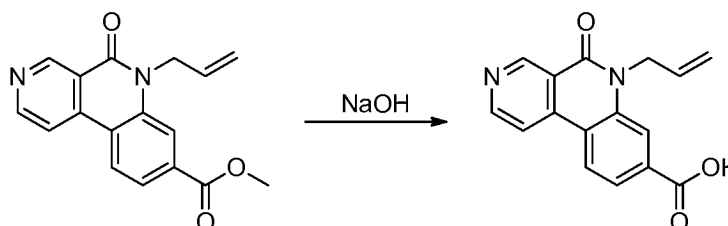


20 Se añadió en porciones NaH (suspensión al 60 %, 320 mg, 7,9 mmol) a una solución del Intermedio 18 (500 mg, 1,6 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. La temperatura de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota bromuro de alilo (1,4 ml, 16 mmol). El baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se enfrió con un baño de hielo, se diluyó con EtOAc y después se inactivó lentamente con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio 21A (120 mg, 25 %) en forma de un sólido de color naranja. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 295,1  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,77 (s, 1H), 8,97 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,12 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 8,08 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J = 8,3, 1,4$  Hz, 1H), 6,03 (ddt,  $J = 17,2, 10,5, 5,1$  Hz, 1H), 5,31 (dd,  $J = 10,5, 0,8$  Hz, 1H), 5,23 (dd,  $J = 17,3, 0,8$  Hz, 1H), 5,13-5,00 (m, 2H), 4,00 (s, 3H).

25

30

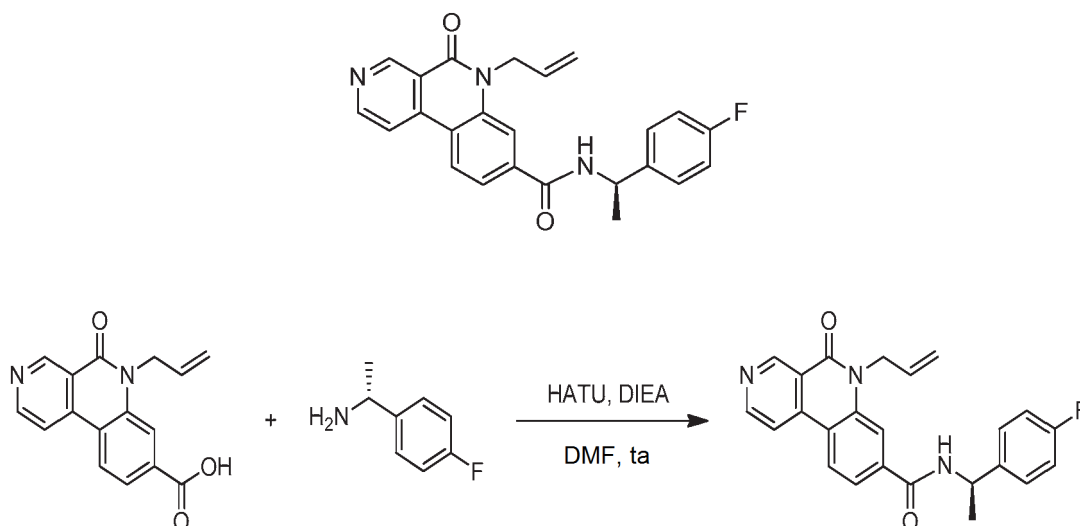
Intermedio 21: Ácido 6-alil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxílico



35 A una suspensión del Intermedio 21A (150 mg, 0,50 mmol) en EtOH (3 ml), se le añadió NaOH (1 N, 1,0 ml, 1,0 mmol). La reacción se agitó en argón a ta durante 1,5 h. Se añadió HCl acuoso (3,7 N) (0,14 ml, 0,51 mmol) para ajustar el pH a ~8. La purificación por cromatografía inversa proporcionó el Intermedio 21 (120 mg, 85%) en forma

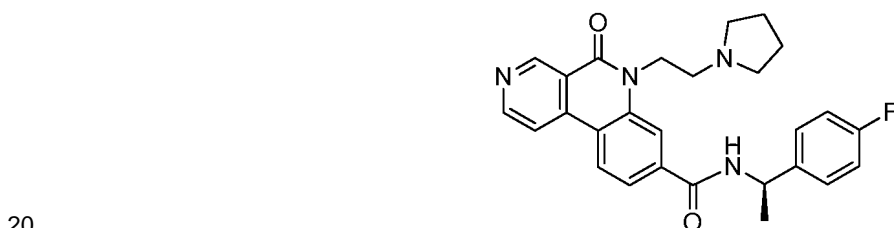
de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 281,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,52 (s, 1H), 8,98 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,14-5,97 (m, 1H), 5,20 (d,  $J = 10,6$  Hz, 1H), 5,09-4,97 (m, 3H).

5 Ejemplo XII-1: (R)-6-Alil-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-carboxamida

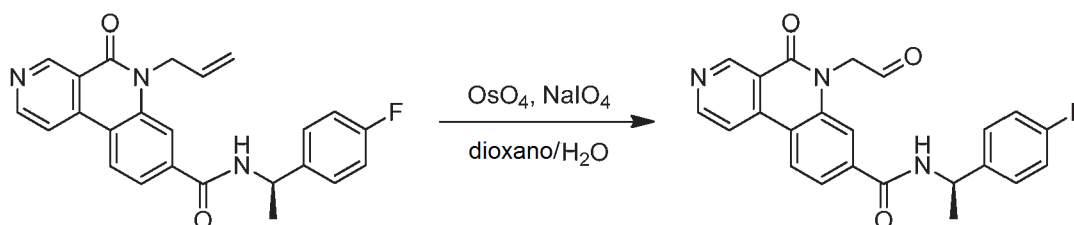


10 A una solución del Intermedio 21 (110 mg, 0,39 mmol) en DMF (3 ml) se le añadieron (R)-1-(4-fluorofenil)etan-amina (110 mg, 0,78 mmol), HATU (250 mg, 0,67 mmol) y DIEA (0,34 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón a ta durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, y se purificó por cromatografía de fase normal para proporcionar el Ejemplo XII-1 (210 mg, 91 %) en forma de una espuma. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 402,2  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,51 (s, 1H), 9,09 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,96 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,66 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 7,45 (dd,  $J = 8,2, 5,8$  Hz, 2H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,08-5,94 (m, 1H), 5,30-5,14 (m, 2H), 5,06 (d,  $J = 15,3$  Hz, 3H), 1,52 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H).

15 Ejemplo XII-2: (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-oxo-6-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-carboxamida



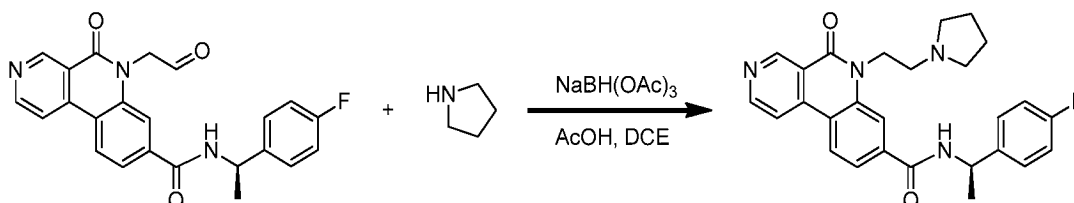
20 Intermedio XII-2A: (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-oxo-6-(2-oxoetil)-5,6-dihidrobenzo[*c*][2,7]naftiridin-8-carboxamida



25 A una solución de Ejemplo XII-1 (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), se le añadieron peryodato sódico (80 mg, 0,37 mmol) y tetraóxido de osmio (4 % en agua, 0,016 ml, 2,5  $\mu$ mol). La reacción se agitó en argón a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación por cromatografía de fase normal proporcionó el Intermedio XII-2A (23 mg, 46 %) en forma de una película de sólido. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 404,1  $[M+H]^+$ .

30

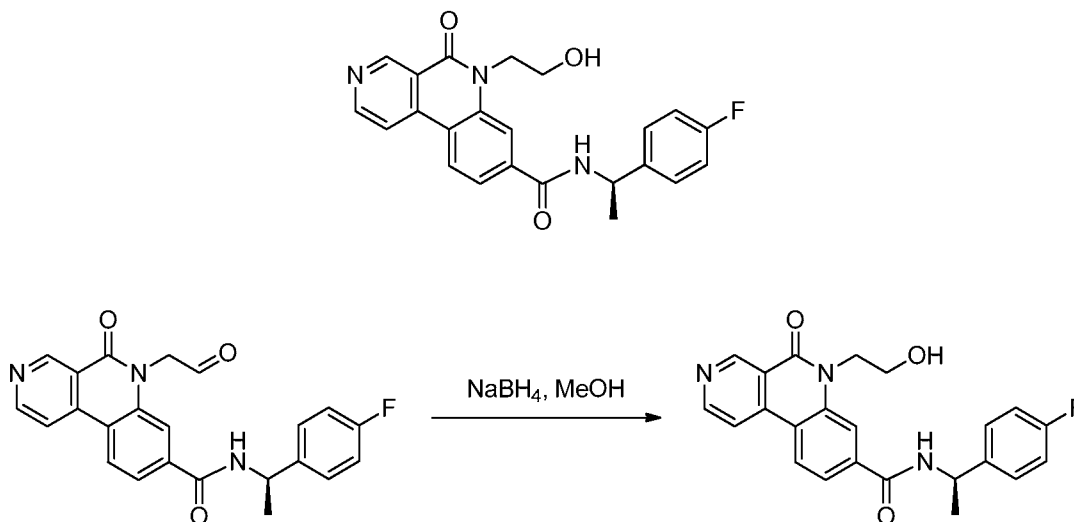
## Ejemplo XII-2:



- 5 A una suspensión del Intermedio XII-2A (23 mg, 0,06 mmol) en DCE (3 ml), se le añadieron pirrolidina (20 mg, 0,28 mmol) y AcOH (0,07 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min y después se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (85 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó en argón a ta durante 30 min. El disolvente se retiró. El resto se disolvió en MeOH, y se purificó por cromatografía inversa para proporcionar el
- 10 Ejemplo XII-2 (5,1 mg, 19 %) en forma de un sólido. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 459,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (s a, 1H), 9,13 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1H), 8,96 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 8,68 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 8,50 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 7,96-7,90 (m, 1H), 7,47 (s a, 2H), 7,27-7,12 (m, 3H), 6,64 (s a, 1H), 5,39-5,27 (m, 2H), 5,25-5,17 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,04-1,77 (m, 10H), 1,53 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H).

## Ejemplo XII-3: (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-6-(2-hidroxi)etil-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida

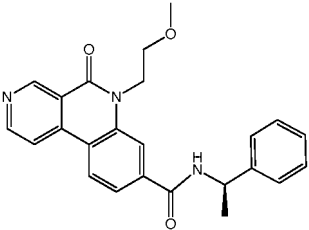
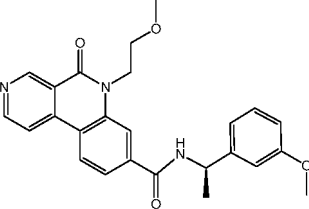
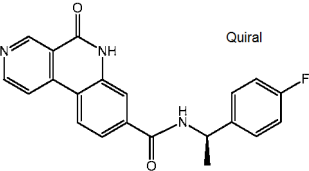
15



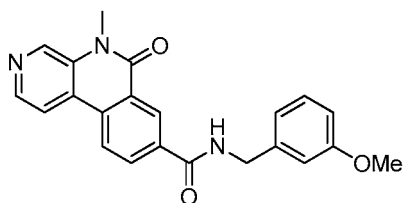
- A una solución del Intermedio XII-2A (10 mg, 0,03 mmol) en MeOH (2 ml), se le añadió NaBH<sub>4</sub> (9,4 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó en argón a ta durante 50 min. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el
- 20 Ejemplo XII-3. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 406,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,45 (s a, 1H), 9,13 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 8,90 (s a, 1H), 8,57 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 8,42 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 7,14 (t,  $J$  = 8,7 Hz, 2H), 5,19 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 1H), 4,47 (s a, 2H), 3,70-3,60 (m, 3H), 1,51 (d,  $J$  = 6,7 Hz, 3H).

- 25 Los compuestos enumerados en la Tabla XII se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo XII-1 usando los intermedios apropiados descritos o adquiridos a partir de fuentes comerciales. Podrían ser otros reactivos de acoplamiento, tales como HATU, T<sub>3</sub>P, BOP, PyBop y EDC/HOBt, en lugar del descrito.

Tabla XII

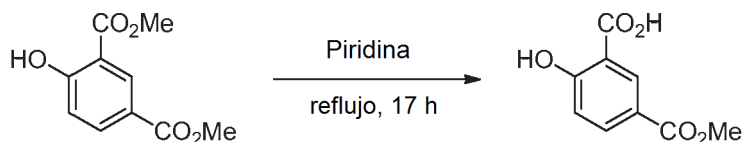
Ej. n.º	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
XII-4		6-(2-metoxietil)-5-oxo-N-[(1R)-1-feniletíl]-5H,6H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-carboxamida	402,1	E:1,26 F:1,46	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,50 (s, 1H), 9,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 5,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 3H)
XII-5		6-(2-metoxietil)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil) etil]-5-oxo-5H,6H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-carboxamida	432,2	E:1,83 F:2,11	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,50 (s, 1H), 9,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,95 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,99 (s a, 2H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,21 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s a, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H)
XII-6		N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-oxo-5H,6H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-carboxamida	362,2	E:1,12 F:1,31	(500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,43 (s, 1H), 9,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 5,29-5,05 (m, 1H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

Ejemplo XIII-1: N-(3-Metoxibencil)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-carboxamida



5

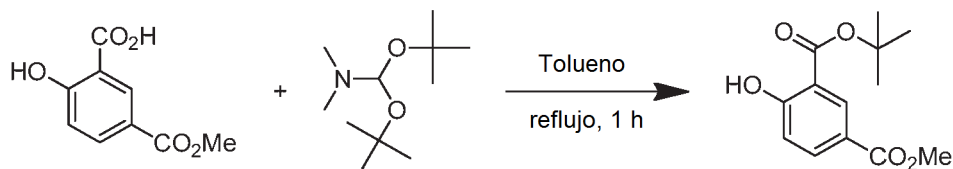
Ejemplo XIII-1A: Ácido 2-hidroxi-5-(metoxicarbonil)benzoico



10

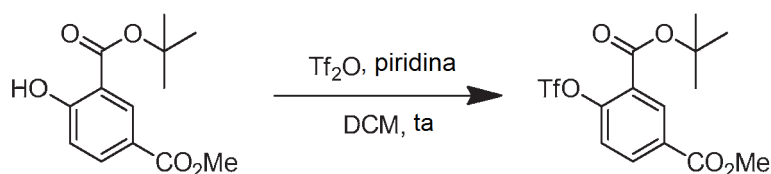
Se añadió piridina (140 ml, 1700 mmol) 4-hidroxiisofalato de dimetilo (10 g, 48 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. Después, la mezcla se concentró al vacío, y el resto se acidificó con HCl 1,5 N/H<sub>2</sub>O (1:1) (120 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó al vacío para dar un sólido de color pardo, que se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar Ejemplo XIII-1A en forma de un sólido de color pardo (9,0 g, 92 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 194,9 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo XIII-1B: 1-metil 4-hidroxiisofalato de 3-*terc*-butilo



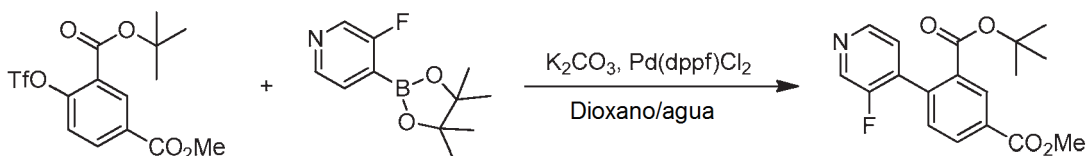
A una solución del Ejemplo XIII-1A (5,0 g, 26 mmol) en tolueno (100 ml), se le añadió 1,1-di-*terc*-butoxiltrimetil-amina (25 ml, 100 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con tolueno (30 ml), se lavó con una solución al porcentaje del 10 % de ácido cítrico (2 x 50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un líquido de color amarillo, que se purificó por cromatografía de fase normal para dar Ejemplo XIII-1B en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, 48 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 251,0 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo XIII-1C: 1-metil 4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)isofalato de 3-*terc*-butilo



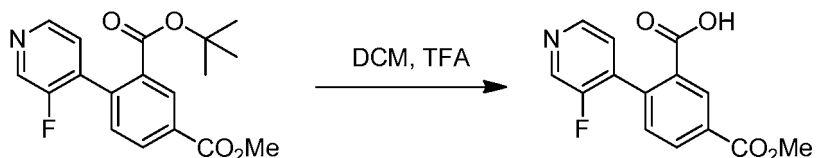
A una solución del Ejemplo XIII-1B (3,2 g, 13 mmol) y piridina (5,2 ml, 64 mmol) en DCM (70 ml), se le añadió Tf<sub>2</sub>O (4,3 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con agua (50 ml), se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Ejemplo XIII-1C en forma de un líquido viscoso incoloro (3,5 g, 70 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 402,0 [M+H+NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo XIII-1D: 1-metil 4-(3-fluoropiridin-4-il)isofalato de 3-*terc*-butilo



Una solución del Ejemplo XIII-1C (3,5 g, 9,1 mmol), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (2,0 g, 9,1 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,8 g, 27 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (10 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, y después se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,40 g, 0,55 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h y después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución de salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase normal para dar el Ejemplo XIII-1D en forma de un sólido de color pardo (2,7 g, 89 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 332,1 [M+H]<sup>+</sup>.

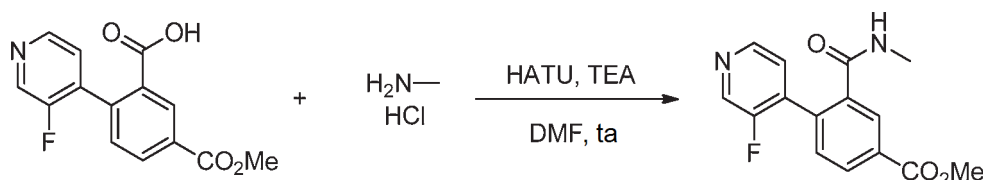
Ejemplo XIII-1E: Ácido 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(metoxicarbonil)benzoico



A la solución del Ejemplo XIII-1D (2,7 g, 8,2 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió TFA (6 ml, 78 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se retiró para dar un sólido de color pardo. Se lavó con éter de petróleo (2 x 25 ml), éter dietílico (2 x 15 ml) y se secó al vacío para dar el Ejemplo XIII-1E en forma de un sólido de color blanquecino (2,2 g, 68 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 276,0  $[M+H]^+$ .

5

Ejemplo XIII-1F: 4-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(metilcarbamoil)benzoato de metilo



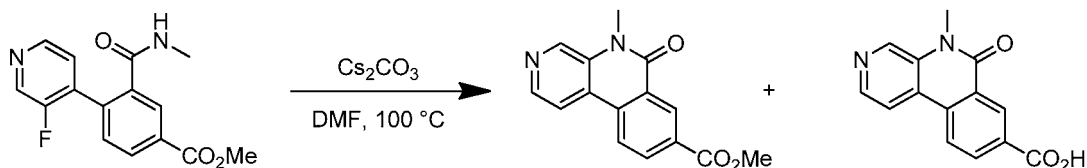
10 A la solución del Ejemplo XIII-1E (800 mg, 2,9 mmol) y sal HCl de metilamina HCl (290 mg, 4,4 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C, se le añadieron TEA (2,0 ml, 15 mmol) y HATU (1100 mg, 2,9 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró para dar un sólido de color pardo, que se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (25 ml). La solución orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron.

15 La purificación por cromatografía de fase normal dio un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en DCM (4 ml) y volvió a precipitar añadiendo éter de petróleo, y se filtró para dar el Ejemplo XIII-1F en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 46 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 289,1  $[M+H]^+$ .

Ejemplo XIII-1G: 5-Metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-carboxilato de metilo, y

20

Ejemplo XIII-1H: Ácido 5-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-carboxílico

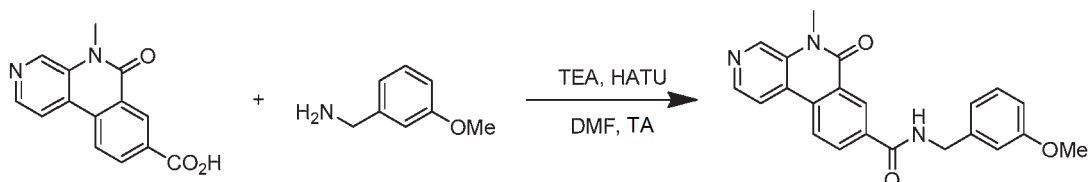


25 A la suspensión de 4-(3-fluoropiridin-4-il)-3-(metilcarbamoil)benzoato de metilo (440 mg, 1,5 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1200 mg, 3,8 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 85 °C durante una noche. El disolvente se retiró para dar un resto de color amarillo, que se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y agua (15 ml). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se saturó con NaCl y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con una solución de salmuera (1 x 5 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el Ejemplo XIII-1G en forma de un sólido de color blanquecino (100 mg, 24 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 269,0  $[M+H]^+$ . La capa acuosa se acidificó a pH 5 y el sólido se precipitó, que se filtró y se secó al vacío para dar el Ejemplo XIII-1H en forma de un sólido de color blanquecino (240 mg, 58 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 253,0  $[M+H]^+$ .

30

Ejemplo XIII-1:

35



A la suspensión del Ejemplo XIII-1H (120 mg, 0,47 mmol) y (3-metoxifenil)metanamina (65 mg, 0,47 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron TEA (0,33 ml, 2,4 mmol) y HATU (270 mg, 0,71 mmol). La reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con agua (40 ml) y el sólido precipitado se recogió y se purificó adicionalmente por cromatografía de fase normal para dar Ejemplo XIIM en forma de un sólido de color blanco (25 mg, 13 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 374,2  $[M+H]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 9,46 (t,  $J = 5,96$  Hz, 1 H) 8,93-9,02 (m, 2 H) 8,77 (d,  $J = 8,47$  Hz, 1 H) 8,55-8,60 (m, 1 H) 8,47 (d,  $J = 5,21$  Hz, 1 H) 8,39 (dd,  $J = 8,44, 1,98$  Hz, 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 6,82-6,87 (m, 1 H) 4,52 (d,  $J = 5,90$  Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H); HPLC RT A analítica: 6,34 min, B: 6,39 min.

45

Los compuestos enumerados en la Tabla XIII se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo XIII-1.

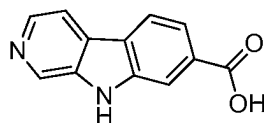


Tabla XIII

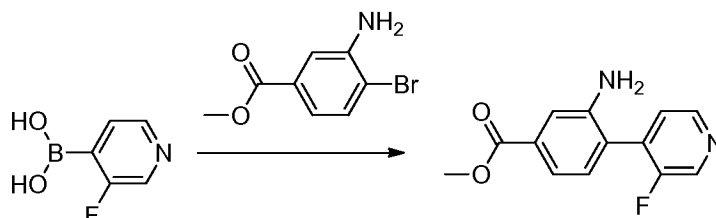
Ej. n.º	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN 1H (δ, ppm)
XIII-2		5-etil-N-[(3-metoxifenil)metil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida	388,2	A:6,83 B:6,93	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,46 (t, J = 6,02 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,77 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,57 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 8,46-8,51 (m, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 6,81-6,87 (m, 1 H) 4,46-4,56 (m, 4 H) 3,75 (s, 3 H) 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3 H)
XIII-3		N-[(3-metoxifenil)metil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida	360,2	A:5,85 B:6,09	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12,02 (s a, 1 H) 9,45 (t, J = 6,02 Hz, 1 H) 8,91 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,70-8,75 (m, 2 H) 8,44-8,47 (m, 1 H) 8,35-8,41 (m, 2 H) 7,24-7,29 (m, 1 H) 6,92-6,96 (m, 2 H) 6,81-6,86 (m, 1 H) 4,52 (d, J = 5,52 Hz, 2 H) 3,74-3,76 (s, 3 H)
XIII-4		N-[(2-clorofenil)metil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida	364,0	A:6,46 B:6,67	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12,02 (s a, 1 H) 9,47 (t, J = 5,77 Hz, 1 H) 8,94 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 8,71-8,77 (m, 2 H) 8,46 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J = 8,53, 2,01 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 5,52 Hz, 1 H) 7,46-7,51 (m, 1 H) 7,41-7,45 (m, 1 H) 7,29-7,38 (m, 2 H) 4,62 (d, J = 5,52 Hz, 2 H)
XIII-5		6-oxo-N-K 1 R)-1-feniletil]-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida	344,2	A:6,19 B:6,25	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 8,93 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 8,70-8,74 (m, 2 H) 8,46 (d, J = 5,33 Hz, 1 H) 8,36-8,40 (m, 2 H) 7,42-7,47 (m, 2 H) 7,33-7,38 (m, 2 H) 7,22-7,28 (m, 1 H) 5,25 (t, J = 7,37 Hz, 1 H) 1,54 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)
XIII-6		N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida	374,2	A:6,22 B:6,33	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,03 (s a, 1 H) 9,24 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,92 (d, J = 1,82 Hz, 1 H) 8,69-8,74 (m, 2 H) 8,45 (d, J = 5,33 Hz, 1 H) 8,35-8,40 (m, 2 H) 7,24-7,29 (m, 1 H) 6,99-7,03 (m, 2 H) 6,80-6,84 (m, 1 H) 5,21 (quint., J = 7,17 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,53 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)

XIII-7		N-[(2-clorofenil)metil]-5-metil-6-oxo-5H,6H-benzoc[1,7-naftiridin-8-carboxamida	378,2	A:6,98 B:7,00	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,48 (t, J = 5,68 Hz, 1 H) 8,97-9,01 (m, 2 H) 8,78 (d, J = 8,41 Hz, 1 H) 8,55-8,61 (m, 1 H) 8,48 (d, J = 5,15 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J = 8,41, 1,95 Hz, 1 H) 7,47-7,51 (m, 1 H) 7,41-7,46 (m, 1 H) 7,30-7,39 (m, 2 H) 4,62 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H)
XIII-8		N-[(3-metoxifenil)metil]-5-metil-6-oxo-5H,6H-benzoc[1,7-naftiridin-8-carboxamida	374,2	A:6,34 B:6,39	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm 9,46 (t, J = 5,96 Hz, 1 H) 8,93-9,02 (m, 2 H) 8,77 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 8,55-8,60 (m, 1 H) 8,47 (d, J = 5,21 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,44, 1,98 Hz, 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 6,82-6,87 (m, 1 H) 4,52 (d, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H)
XIII-9		5-etil-N-[(1 R)-1-feniletil]-5H,6H-benzoc[1,7-naftiridin-8-carboxamida	372,2	G:13,81 H:18,58	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 1,82 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 5,33 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J = 8,44, 1,91 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 7,22 Hz, 2 H) 7,33-7,39 (m, 2 H) 7,22-7,28 (m, 1 H) 5,24 (quint., J = 7,28 Hz, 1 H) 4,50 (c, J = 7,01 Hz, 2 H) 1,54 (d, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3 H)
XIII-10		5-etil-N-[(1 R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6-oxo-5H,6H-benzoc[1,7-naftiridin-8-carboxamida	402,2	G:13,96 H:18,65	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 9,28 (d, J = 7,97 Hz, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 8,96 (d, J = 1,82 Hz, 1 H) 8,75 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 8,56 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 5,33 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J = 8,44, 1,91 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 7,22 Hz, 2 H) 7,33-7,39 (m, 2 H) 7,22-7,28 (m, 1 H) 5,24 (quint., J = 7,28 Hz, 1 H) 4,50 (c, J = 7,01 Hz, 2 H) 1,54 (d, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,33 (t, J = 7,03 Hz, 3 H)

Intermedio 22: Ácido 9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico



5 Intermedio 22A: 3-amino-4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo



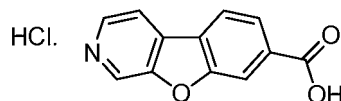
10 Se tomaron 3-amino-4-bromobenzoato de metilo (4 g, 17,39 mmol), ácido (3-fluoropiridin-4-il)borónico (5,5 g, 39,0 mmol), dioxano (10 ml), agua (2 ml) y carbonato potásico (8,41 g, 60,9 mmol) en un matraz RB de dos bocas RB (25 ml) y se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. A esta mezcla se la añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,27 g, 1,74 mmol) a 50 °C. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con el DCM. La fase orgánica se lavó con el agua, se secó sobre sulfato sódico. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente, acetato de etilo al 30-65 % en éter de petróleo) para proporcionar 2,9 g (68 %) del compuesto del título. CL-EM (IEN) *m/z*: 241,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,60 (d, *J* = 1,57 Hz, 1 H) 8,52 (dd, *J* = 4,86, 1,10 Hz, 1H) 7,48-7,52 (m, 2 H) 7,35-7,39 (m, 1H) 7,19 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H) 3,93 (s, 3 H) 3,79-3,84 (m, 2 H).

20 Intermedio 22:

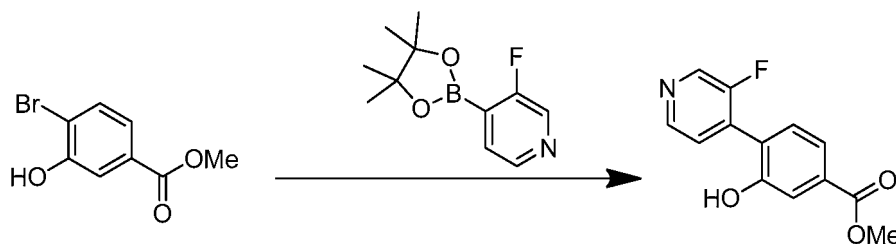


25 A clorhidrato de piridina (1,5 g, 12,98 mmol) a 150 °C, se le añadió el Intermedio 22A (1 g, 4,06 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 170 °C durante 2 h, después se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH ac. y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético y se concentró a presión reducida. La masa en bruto se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar el Intermedio 22 (450 mg, 52 %). El material se usó sin purificación adicional. CL-EM (IEN) *m/z*: 241,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,79 (s a, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 8,37 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 8,11-8,29 (m, 3 H) 7,83 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H).

30 Intermedio 23: Ácido benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxílico, sal HCl



35 Intermedio 23A: 4-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-hidroxi benzoato de metilo



40 A una solución de 4-bromo-3-hidroxi benzoato de metilo (1,0 g, 4,3 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (2 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,80 g, 13,0 mmol) y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,16 g, 5,19 mmol).

La mezcla de reacción se desgasificó burbujeándose con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió PdCl<sub>2</sub>(dppe) (0,317 g, 0,433 mmol) a la reacción, que se desgasificó de nuevo. Después, la mezcla se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente, EtOAc al 0-60 %/Hex) para proporcionar el Intermedio 23A (0,65 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN) *m/z*: 248,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10,36 (s, 1 H), 8,64 (d, *J* = 1,88 Hz, 1 H), 8,50 (dd, *J* = 4,86, 1,10 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,49-7,54 (m, 2 H), 7,42 (d, *J* = 7,97 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H); RMN <sup>19</sup>F: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -128,57.

5

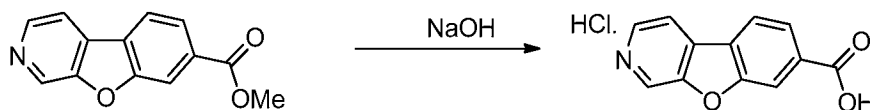
Intermedio 23B: Benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxilato de metilo



15 A una solución del Intermedio 23A (0,450 g, 1,820 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,755 g, 5,46 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La DMF se evaporó y la mezcla se diluyó con agua (50 ml). El sólido obtenido se filtró y se lavó con 50 ml de agua y éter dietílico (10 ml) para proporcionar el Intermedio 23B (210 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanquecino. CL-EM (IEN) *m/z*: 228,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,19 (s, 1 H), 8,67 (d, *J* = 5,08 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,30 (d, *J* = 5,02 Hz, 1 H), 8,10 (dd, *J* = 8,16, 1,25 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

20

Intermedio 23:

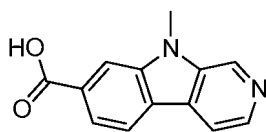


25

A una solución del Intermedio 23B (0,090 g, 0,40 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (1 ml), se le añadió hidróxido sódico (0,024 g, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después el disolvente se evaporó. La masa en bruto se lavó con éter dietílico (10 ml) y después, el resto se trató con HCl 4 M en dioxano durante 30 min. El disolvente se evaporó para dar el Intermedio 23 (0,10 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (IEN) *m/z*: 214,0 [M+H]<sup>+</sup>.

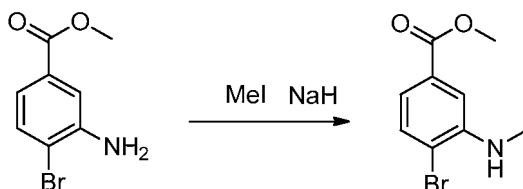
30

Intermedio 24: Ácido 9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico



35

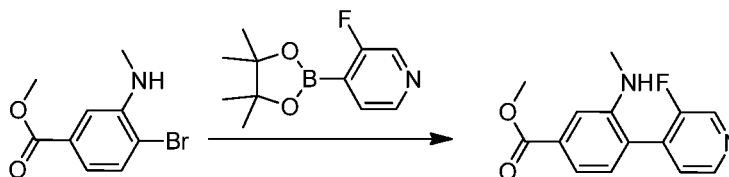
Intermedio 24A: 4-Bromo-3-(metilamino)benzoato de metilo



40 A una solución de 3-amino-4-bromobenzoato de metilo (1,5 g, 6,52 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C, se le añadió NaH (0,203 g, 8,48 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió yodometano (1,11 g, 7,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después, se inactivó con la adición de una solución sat. de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo del 5 al 80 % en éter de pet.) para proporcionar 0,75 g (47 %) de Intermedio 24A. CL-EM (IEN) *m/z*: 244,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,48 (d, *J* = 8,16 Hz, 1 H) 7,26-7,27 (m, 1 H) 7,24 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 7,22 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 2,95 (d, *J* = 5,21 Hz, 3 H).

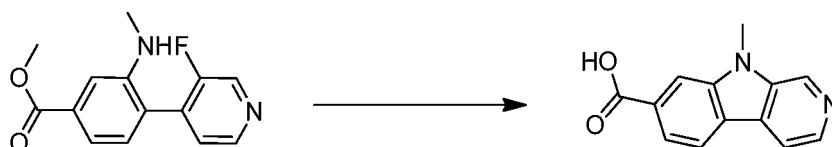
45

Intermedio 24B: 4-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-(metilamino)benzoato de metilo



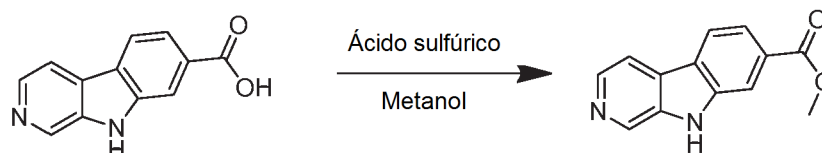
- 5 A una solución desgasificada del Intermedio 24A (700 mg, 2,87 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (3 ml), se le añadieron 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,02 g, 4,59 mmol), carbonato potásico (1,39 g, 10,0 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (210 mg, 0,287 mmol) a ta. La reacción se agitó en argón a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se diluyó con el DCM. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 30-60 % en éter de pet.) para proporcionar el Intermedio 24B (400 mg, 51 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 246,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,59 (d, *J* = 1,51 Hz, 2 H) 8,50 (dd, *J* = 4,83, 1,00 Hz, 2 H) 7,46 (dd, *J* = 7,81, 1,60 Hz, 2 H) 7,39 (d, *J* = 1,51 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1 H) 7,14 (d, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,66-3,73 (m, 1 H) 2,89 (d, *J* = 5,15 Hz, 3H).

15 Intermedio 24:



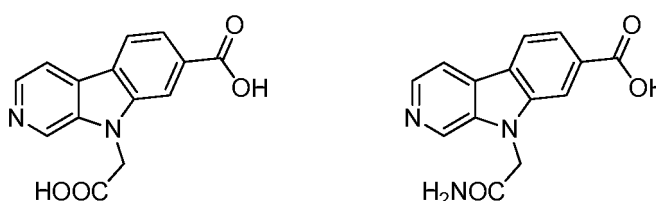
- 20 A clorhidrato de piridina (250 mg, 2,16 mmol) a 150 °C, se le añadió adicionalmente el Intermedio 24B (250 mg, 0,961 mmol). La mezcla se calentó a 175 °C durante 2 h, después se enfrió a ta. A la mezcla de reacción en bruto, se le añadió una solución al 50 % de NaOH y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, después se neutralizó con la adición de ácido acético. La mezcla se concentró al vacío, después se trató con agua y el sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar el Intermedio 24 (90 mg, 41 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 227,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,13 (s, 1 H) 8,44 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H) 8,38 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,21 (dd, *J* = 5,21, 1,00 Hz, 1 H) 7,88 (dd, *J* = 8,16, 1,32 Hz, 1 H) 4,05 (s, 3 H).

Intermedio 25: 9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxilato de metilo

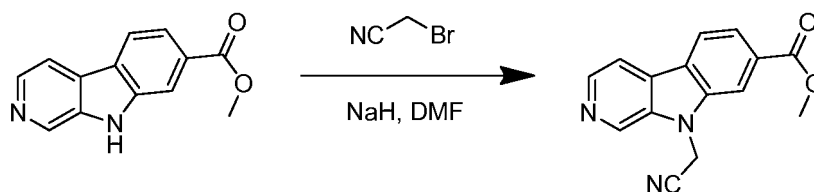


- 30 A una suspensión del Intermedio 22 (3,1 g, 10,81 mmol) en metanol (75 ml), se le añadió ácido sulfúrico (4,0 ml, 75 mmol). La mezcla se calentó a 68 °C durante 3 h, después se concentró. El material en bruto se basificó con una solución al 10 % de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3 x). La fracción orgánica combinado se lavó de nuevo con NaHCO<sub>3</sub> al 10 %, seguido de una solución de salmuera. La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 25 (0,721 g, 3,19 mmol, rendimiento del 29,5 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (IEN) *m/z*: 227,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,89 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,48-8,31 (m, 2H), 8,25-8,13 (m, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

40 Intermedio 26: Compuesto ácido 9-(2-amino-2-oxoetil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxílico con ácido 9-(carboximetil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxílico (1:1)



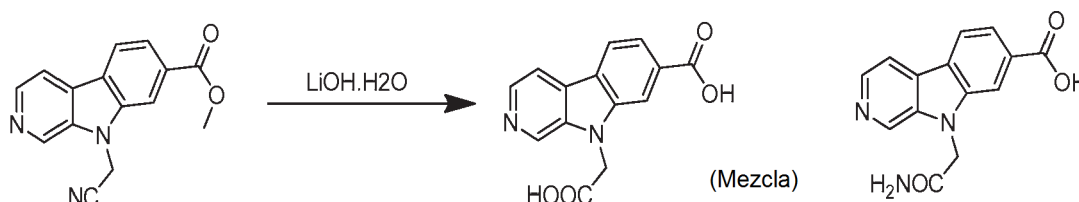
Intermedio 26A: 9-(Cianometil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo



5 A la solución del Intermedio 25 (0,225 g, 0,995 mmol) en DMF (6 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (0,119 g, 2,98 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 15 min. Se añadió 2-bromoacetonitrilo (0,139 ml, 1,989 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH al 0-4 %/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el Intermedio 26A (0,29 g) en forma de un sólido de color amarillo oscuro. CL-EM (IEN) *m/z*: 266,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,27 (s, 1 H), 8,59-8,43 (m, 3 H), 8,34-8,25 (m, 1 H), 7,98-7,92 (m, 1 H), 6,04-6,00 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H).

Intermedio 26:

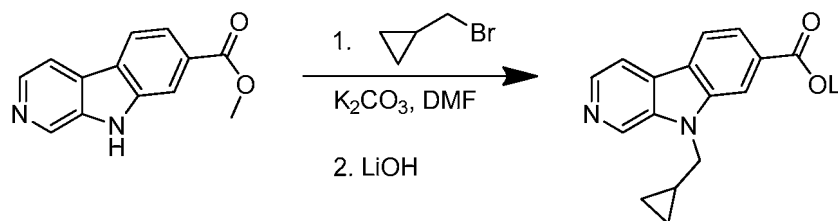
15



20 A la solución del Intermedio 26A (0,35 g, 1,32 mmol) en una mezcla de MeOH (4 ml), agua (4 ml) y THF (2 ml), se le añadió hidrato de hidróxido de litio (0,166 g, 3,96 mmol) y se agitó a TA durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El producto en bruto se acidificó mediante la adición lenta de HCl 1,5 N a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y el resto se lavó con éter para proporcionar la mezcla de productos Intermedio 26 (0,102 g) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 270,1 y 271,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 27: 9-(Ciclopropilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de litio

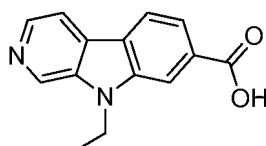
25



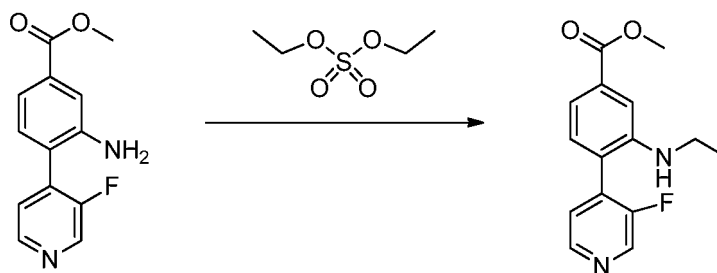
30 A una solución del Intermedio 25 (0,050 g, 0,22 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,061 g, 0,44 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,060 g, 0,442 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que se extrajo con EtOAc (2 x). La capa orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de MeOH al 0-4 % en CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar ácido 9-(ciclopropilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico. CL-EM (IEN) *m/z*: 281,1 [M+H]<sup>+</sup>. El material se disolvió en THF (4 ml) y agua (2 ml), después se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,040 g, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a sequedad. Después, el material en bruto se lavó con éter varias veces para conseguir el Intermedio 27 (0,085) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) *m/z*: 267 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 28: Ácido 9-etil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico

40

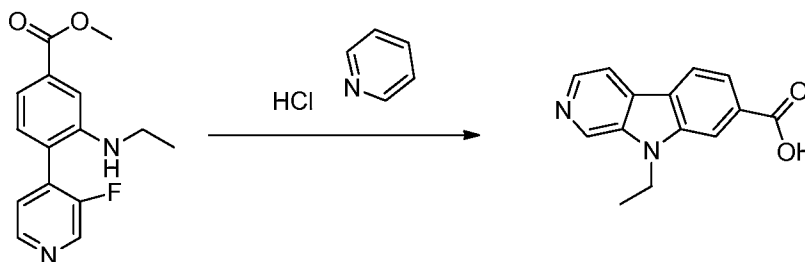


Intermedio 28A: 3-(Etilamino)-4-(3-fluoropiridin-4-il)benzoato de metilo



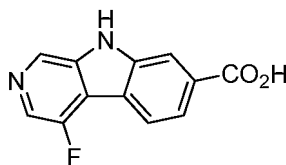
- 5 A una solución del Intermedio 22A (800 mg, 3,25 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato potásico (674 mg, 4,87 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 10 min, después se enfrió a TA. A esta mezcla, se añadió sulfato de dietilo (751 mg, 4,87 mmol), después la mezcla se calentó durante 5 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con el DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 30-80 % en éter de pet.) para proporcionar el Intermedio 28A (300 mg, 34 %). EM (IEN)  $m/z$ : 241,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,65 (d,  $J = 1,63$  Hz, 1 H) 8,50 (dd,  $J = 4,86, 1,04$  Hz, 1 H) 7,45 (dd,  $J = 6,37, 4,86$  Hz, 1 H) 7,22-7,27 (m, 2 H) 7,15 (d,  $J = 7,72$  Hz, 1 H) 5,13 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 3,13 (dd,  $J = 6,93, 5,80$  Hz, 2 H) 1,10 (t,  $J = 7,09$  Hz, 3 H).

15 Intermedio 28:



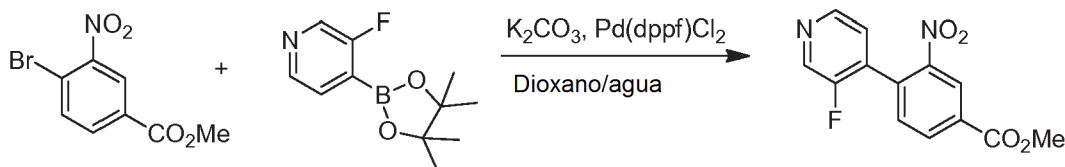
- 20 Al clorhidrato de piridina fundido (379 mg, 3,28 mmol) a 150 °C, se le añadió el Intermedio 28A (300 mg, 1,09 mmol). La mezcla se calentó a 175 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción en bruto se le añadió una solución al 50 % de NaOH para alcanzar pH 11. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, después se concentró. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético. Se evaporó el exceso de ácido acético y la mezcla se trató con agua y el sólido se recogió para proporcionar el Intermedio 28 (250 mg, 95 %). CL-EM (IEN)  $m/z$ : 241,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,14 (s, 1 H) 8,43 (d,  $J = 5,27$  Hz, 1 H) 8,36 (d,  $J = 8,16$  Hz, 1 H) 8,27 (s, 1H) 8,21 (dd,  $J = 5,21, 0,88$  Hz, 1H) 7,87 (dd,  $J = 8,19, 1,22$  Hz, 1 H) 4,63 (c,  $J = 7,13$  Hz, 2 H) 1,38 (t,  $J = 7,12$  Hz, 3 H).

Intermedio 29: Ácido 4-fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico



30

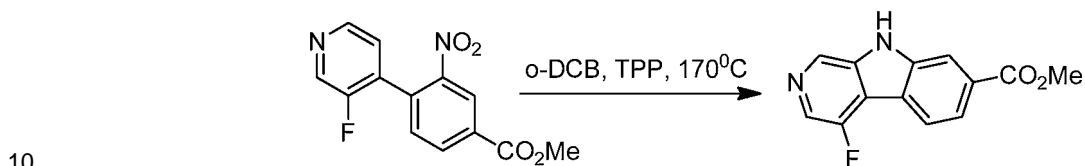
Intermedio 29A: 4-(3-Fluoropiridin-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo



- 35 Una solución de 4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (0,8 g, 3,1 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,276 g, 9,23 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. A esta solución se le añadió 3-fluoro-4-(4,4,5,5-

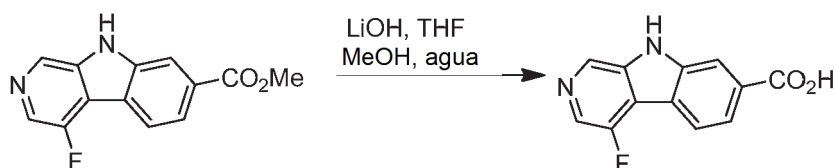
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,686 g, 3,08 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,135 g, 0,185 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar el Intermedio 29A (0,58 g, rendimiento del 68 %). CL-EM (IEN) *m/z* 277,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,60-8,64 (m, 2 H) 8,41 (d, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H) 7,67 (t, *J* = 5,65 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H).

Intermedio 29B: 4-Fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo



A una solución del Intermedio 29A (580 mg, 2,1 mmol) en 1,2-diclorobenceno (6 ml) se le añadió trifenilfosfina (1,38 g, 5,25 mmol). La mezcla se calentó a 170 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción enfriada se le añadió éter de pet. (50 ml). El precipitado se filtró y se lavó con éter de pet. (2 x). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex). El sólido se purificó adicionalmente por la suspensión en DCM (5 ml) y éter de pet. (30 ml). El precipitado se recogió por filtración para proporcionar el Intermedio 29B en forma de un sólido de color pardo claro (105 mg, 19 %). CL-EM (IEN) *m/z*: 245,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,26 (s, 1 H) 8,91 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H) 8,37 (d, *J* = 1,19 Hz, 1 H) 8,26-8,30 (m, 2 H) 7,90-7,94 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H).

20 Intermedio 29:

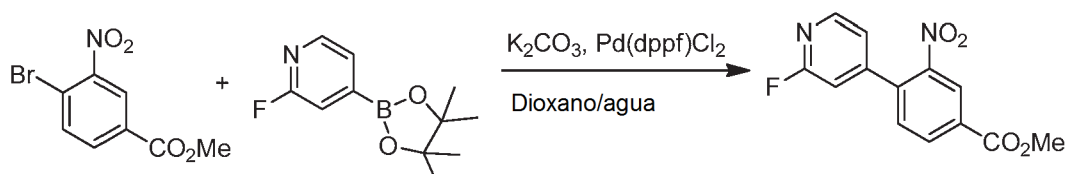


A una suspensión del Intermedio 29B (105 mg, 0,430 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml), se le añadió LiOH (25,7 mg, 1,08 mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, después el resto se disolvió en THF (1,5 ml) y agua (0,5 ml). A esta mezcla se le añadió LiOH (25,7 mg, 1,075 mmol). La mezcla se agitó durante una noche, después se concentró. El resto se disolvió en agua, después se acidificó a pH 3 con HCl 1,5 N. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano y se secó al vacío para proporcionar el Intermedio 29 en forma de un sólido de color pardo (75 mg). CL-EM (IEN) *m/z*: 231,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,23 (s, 1 H) 8,89 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H) 8,37 (d, *J* = 1,44 Hz, 1 H) 8,24-8,27 (m, 2 H) 7,89-7,92 (m, 1 H).

Intermedio 30: Ácido 1-fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico



Intermedio 30A: 4-(2-Fluoropiridin-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo



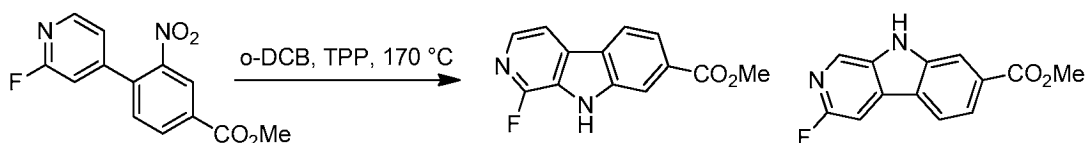
Una solución de 4-bromo-3-nitrobenzoato de metilo (1,0 g, 3,85 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,858 g, 3,85 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,59 g, 11,5 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se burbujó con nitrógeno durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadieron 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,858 g, 3,85 mmol) y aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,188 g, 0,231 mmol). La mezcla se



calentó a 80 °C durante 4 h, después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar el Intermedio 30A en forma de un sólido de color amarillo (0,8 g, 73 %). CL-EM (IEN) *m/z* 277,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,60 (d, *J* = 1,63 Hz, 1 H) 8,34-8,38 (m, 2 H) 7,80 (d, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 7,38-7,46 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H).

Intermedio 30B: 1-Fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo

Intermedio 30C: 3-Fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo

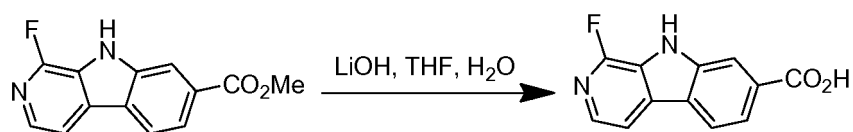


A una solución del Intermedio 30A (800 mg, 2,90 mmol) en 1,2-diclorobenceno (8 ml), se le añadió trifenilfosfina (1,9 g, 7,24 mmol). La mezcla se calentó a 170 °C durante una noche, después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar el Intermedio 30B (240 mg) en forma de un sólido de color amarillo y el Intermedio 30C, que se volvió a purificar por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar 55 mg.

Intermedio 30B: CL-EM (IEN) *m/z* 245,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,43 (s, 1 H) 8,41 (d, *J* = 8,34 Hz, 1 H) 8,23 (dd, *J* = 1,44, 0,69 Hz, 1 H) 8,18 (dd, *J* = 5,36, 3,17 Hz, 1 H) 7,96 (dd, *J* = 5,36, 1,85 Hz, 1 H) 7,89 (dd, *J* = 8,31, 1,47 Hz, 1 H) 3,94 (s, 3 H).

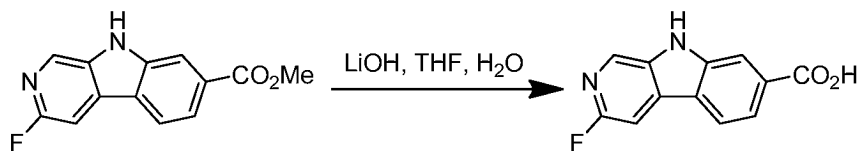
Intermedio 30C: CL-EM (IEN) *m/z* 245,1 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,88 (s, 1 H) 8,60 (dd, *J* = 1,51, 0,94 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H) 8,21 (dd, *J* = 1,38, 0,69 Hz, 1 H) 7,99 (d, *J* = 2,20 Hz, 1 H) 7,83 (dd, *J* = 8,28, 1,51 Hz, 1 H) 3,92-3,95 (m, 3 H).

Intermedio 30:



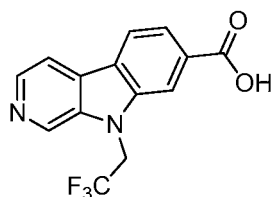
A una suspensión del Intermedio 30B (230 mg, 0,942 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió LiOH (67,7 mg, 2,83 mmol). La solución de color amarillo se dejó en agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un resto de color amarillo, que se disolvió en agua (8 ml) y se acidificó con HCl 1,5 N a pH 3. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, hexano y se secó para proporcionar el Intermedio 30 (190 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN) *m/z* 231,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,11 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H) 8,38 (d, *J* = 8,17 Hz, 1 H) 8,14-8,22 (m, 2 H) 7,94 (d, *J* = 5,15 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 8,26 Hz, 1 H).

Intermedio 31: Ácido 3-fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico

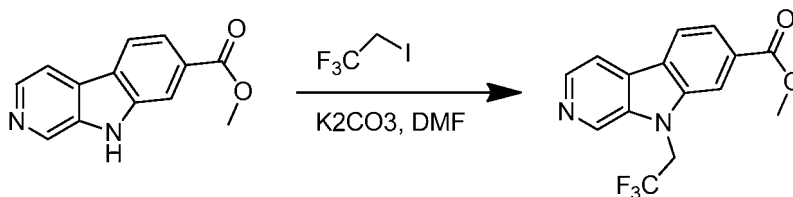


A una suspensión del Intermedio 30C (55 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,5 ml), se le añadió LiOH (16,2 mg, 0,676 mmol). La solución de color amarillo resultante se dejó en agitación a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para dar un resto de color amarillo, que se disolvió en agua (8 ml) y se acidificó con HCl 1,5 N a pH 3. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y hexano y se secó para proporcionar el Intermedio 31 (42 mg, 57 %) en forma de un sólido de color pardo. CL-EM (IEN) *m/z* 231,0 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,86 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,37 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 0,63 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 2,13 Hz, 1 H) 7,82 (dd, *J* = 8,28, 1,38 Hz, 1 H).

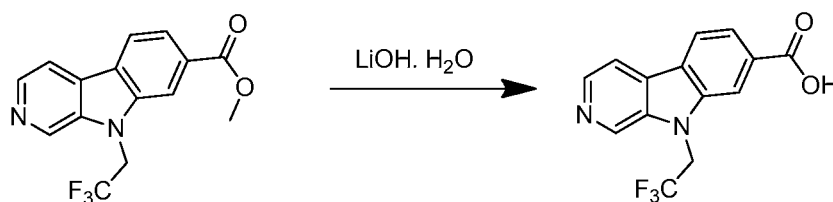
Intermedio 32: Ácido 9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico



5 Intermedio 32A: 9-(2,2,2-Trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo

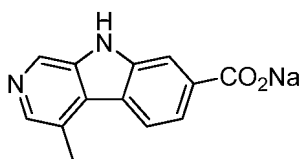


A una suspensión del Intermedio 22 (0,20 g, 0,88 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió  $K_2CO_3$  (0,611 g, 4,42 mmol), seguido de la adición de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,436 ml, 4,42 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, que después, se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-4 %/ $CHCl_3$ ) para proporcionar el Intermedio 32A (0,14 g, rendimiento del 22 %) en forma de un semisólido de color amarillo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 309,0  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,25 (s, 1H), 8,56-8,41 (m, 3H), 8,30-8,24 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 5,72 (c,  $J = 9,4$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H).

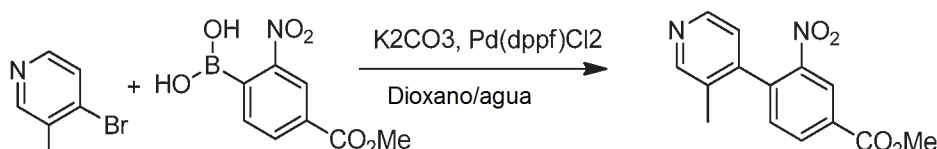


A una solución del Intermedio 32A (0,14 g, 0,45 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml), se le añadió hidrato de hidróxido de litio (0,076 g, 1,817 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a sequedad. Después, el producto en bruto se lavó con éter varias veces para proporcionar el Intermedio 32 (0,161 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES):  $m/z = 295,0$   $[M+H]^+$ .

25 Intermedio 33: 4-Metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato sódico



Intermedio 33A: 4-(3-Metilpiridin-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo

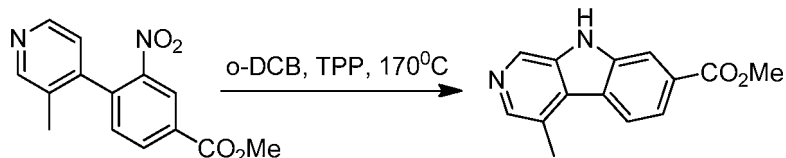


Una solución de ácido (4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)borónico (0,445 g, 1,98 mmol), 4-bromo-3-metilpiridina, hidrobromuro (0,50 g, 1,98 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,820 g, 5,93 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se burbujó nitrógeno durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (0,097 g, 0,12 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de salmuera (2 x), se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar el Intermedio 33A en forma de un sólido de color amarillo (0,100 g, 18 %). EM (ES):  $m/z = 273,8$   $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,61-8,64 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,48 (d,  $J = 4,96$  Hz, 1 H) 8,35 (dd,  $J = 7,97, 1,69$  Hz, 1 H) 7,66 (d,  $J = 7,97$  Hz, 1 H) 7,23 (d,  $J = 4,96$  Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 2,05 (s, 3 H).

Intermedio 33B: 4-Metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo

5

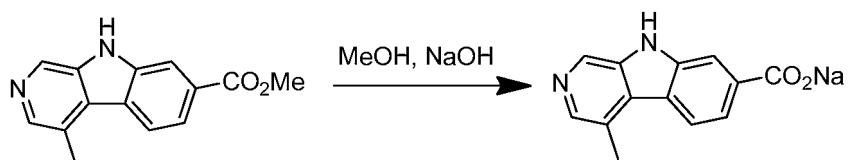


A una solución del Intermedio 33A (100 mg, 0,367 mmol) en 1,2-diclorobenceno (3 ml), se le añadió trifenilfosfina (241 mg, 0,918 mmol). La mezcla se calentó a 170 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, después se diluyó con éter de pet. El precipitado se recogió por filtración. El sólido se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/Hex) para proporcionar el Intermedio 33B (100 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES):  $m/z = 241,5$   $[M+H]^+$ .

10

Intermedio 33:

15

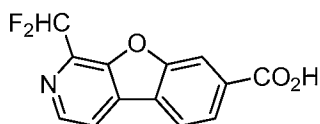


A una solución del Intermedio 33B (100 mg, 0,416 mmol) en MeOH (2 ml) y agua (0,67 ml), se le añadió NaOH (0,050 g, 1,25 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. El disolvente se evaporó, después la mezcla se coevaporó con tolueno para proporcionar 100 mg de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional. EM (ES):  $m/z = 227,5$   $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,20 (s a, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz, 1H), 2,99 (s, 3H).

20

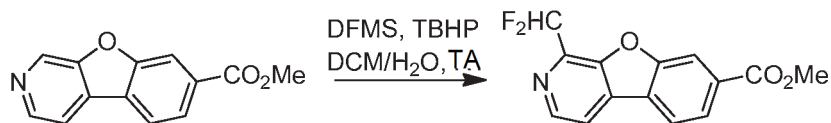
Intermedio 34: Ácido 1-(difluorometil)benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxílico

25



Intermedio 34A: 1-(difluorometil)benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxilato de metilo

30



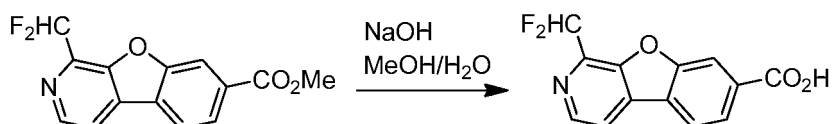
A una suspensión de benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxilato de metilo (90 mg, 0,40 mmol) y difluorometanosulfinato de cinc (389 mg, 1,19 mmol) en DCM (5 ml) y agua (2 ml) a 0 °C, se le añadió hidropéroxido de *tert-butilo* (0,192 ml, 1,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con DCM. Las fases se separaron, después la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase de DCM combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-80 %/Hex.) para proporcionar el Intermedio 34A (70 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (ES):  $m/z = 278,4$   $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,74 (d,  $J = 5,02$  Hz, 1 H) 8,49-8,55 (m, 2 H) 8,40 (dd,  $J = 1,29, 0,60$  Hz, 1 H) 8,15 (dd,  $J = 8,16, 1,38$  Hz, 1 H) 7,23-7,53 (t,  $J = 56$ , 1 H) 3,95 (s, 3 H).

35

40

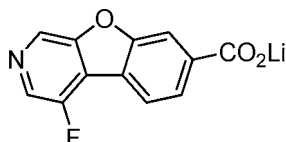
Intermedio 34:

45

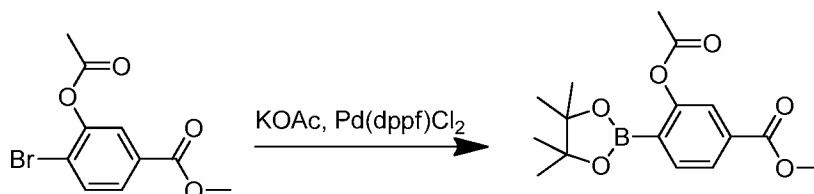


A una solución del Intermedio 34A (70 mg, 0,25 mmol) en metanol (3 ml) y agua (1 ml), se le añadió NaOH (30,3 mg, 0,758 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h. El disolvente se evaporó, después, el resto se disolvió agua (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (x 2). La fase acuosa se acidificó con HCl 1,5 N a pH 2, después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 34 (50 mg, rendimiento del 59 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES):  $m/z = 278,4$  [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,74 (d,  $J = 5,02$  Hz, 1 H) 8,52 (d,  $J = 5,08$  Hz, 1 H) 8,48 (dd,  $J = 8,13, 0,53$  Hz, 1 H) 8,36 (d,  $J = 0,69$  Hz, 1 H) 8,13 (dd,  $J = 8,09, 1,32$  Hz, 1 H) 7,25-7,53 (t,  $J = 56,8$  Hz, 1 H).

10 Intermedio 35: 4-Fluorobenzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxilato de litio

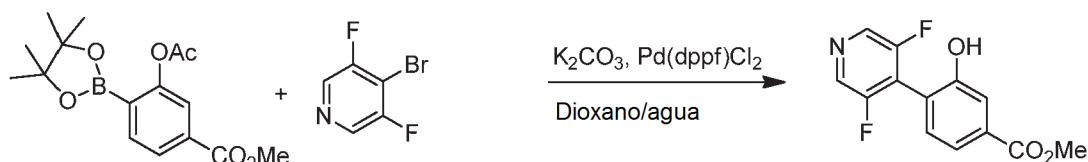


15 Intermedio 35A: 3-Acetoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo



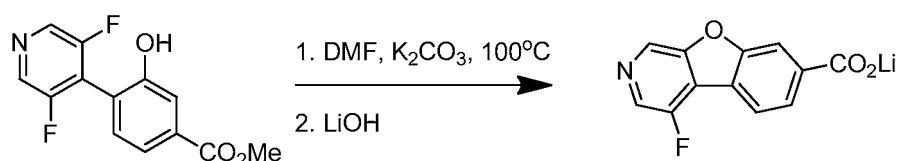
A una solución de 3-acetoxi-4-bromobenzoato (540 mg, 1,98 mmol) en dioxano (20 ml), se le añadió acetato potásico (485 mg, 4,94 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadieron bis(pinacolato)di-boro (753 mg, 2,97 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (87 mg, 0,12 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos, después, se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de CELITE®, aclarándose con acetato de etilo. El filtrado se concentró. El resto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar el Intermedio 35A (450 mg, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido gomoso de color amarillo. EM (ES):  $m/z = 239$  [M+H]<sup>+</sup>.

25 Intermedio 35B: 4-(3,5-Difluoropiridin-4-il)-3-hidroxibenzoato de metilo



30 Una solución del Intermedio 35A (248 mg, 0,773 mmol), 4-bromo-3,5-difluoropiridina (100 mg, 0,516 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (214 mg, 1,55 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, después, se añadió aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25,3 mg, 0,031 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (2 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El resto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; 0-100% EtOAc/Hex.) para proporcionar el Intermedio 35B (37 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 17,93 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (ES):  $m/z = 266,0$  [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,49 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,60 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 3,87 (s, 3H).

40 Intermedio 35:



A la solución del Intermedio 35B (37 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml), se le añadió carbonato potásico (57,8 mg, 0,419 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el disolvente se evaporó

para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se disolvió en THF (2,5 ml) y agua (1 ml), después se trató con LiOH (9,77 mg, 0,408 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró, después se coevaporó con tolueno (2 x) para proporcionar el Intermedio 35 (45 mg) en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó como tal, sin purificación adicional. EM (IEN):  $m/z = 232,0$   $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,98-9,00 (m, 1 H) 8,59 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,03-8,07 (m, 1 H) 7,98-8,02 (m, 1 H).

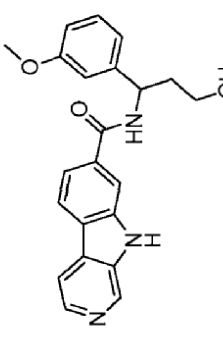
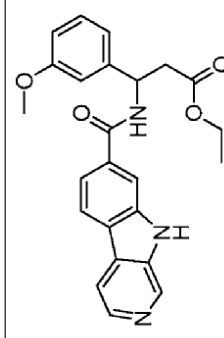
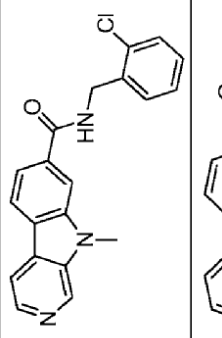
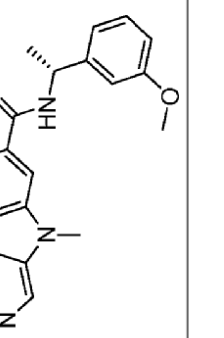
5

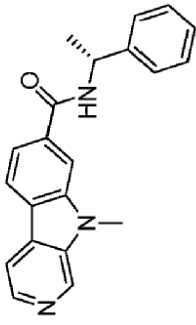
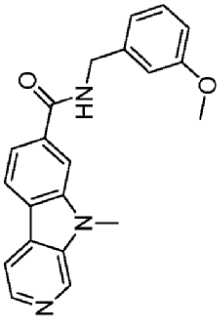
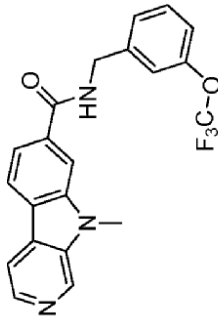
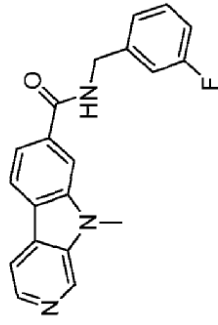
Los compuestos enumerados en la Tabla XIV se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo I-1 usando los intermedios apropiados descritos o comprados de fuentes comerciales apropiadas. Los reactivos de acoplamiento, tales como HATU, T<sub>3</sub>P, BOP, PyBop y EDC/HOBt, podrían usarse en lugar del descrito.

10

Tabla XIV

Ej. n.º	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
XIV-1		N-[(3-metoxifenil)pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	332,2	1:5,52 J:6,21	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,81-11,85 (m, 1 H) 9,17 (t, J = 6,27 Hz, 1 H) 8,94-8,98 (m, 1 H) 8,37-8,41 (m, 1 H) 8,33 (d, J = 8,47 Hz, 1 H) 8,15-8,20 (m, 1 H) 8,12-8,15 (m, 1 H) 7,79 (dd, J = 8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,27 (t, J = 8,13 Hz, 1 H) 6,91-6,98 (m, 2 H) 6,80-6,86 (m, 1 H) 4,52 (d, J = 6,02 Hz, 3 H) 3,75 (s, 3 H)
XIV-2		(R)-N-(1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	316,3	1:5,61 J:6,42	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,96-8,97 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 5,40 Hz, 1 H) 8,44-8,47 (s, 1 H) 8,16 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,98 (d, J = 5,21 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J = 8,19, 1,47 Hz, 1 H) 7,37-7,46 (m, 2 H) 7,29-7,34 (m, 2 H) 7,20-7,29 (m, 1 H) 6,44 (d, J = 7,59 Hz, 1 H) 5,41 (quint., J = 6,98 Hz, 1 H) 1,67 (d, J = 6,90 Hz, 3 H)
XIV-3		N-(2-clorobencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	336,0	1:6,00 J:6,64	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,70 (s, 1 H), 9,38-9,25 (m, 2 H), 8,78-8,71 (m, 1 H), 8,65-8,55 (m, 2 H), 8,31 (s, 1 H), 7,99-7,90 (m, 1 H), 7,53-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,27 (m, 2 H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2 H)
XIV-4		(R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	346,2	1:6,08 J:6,52	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12,71 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,64-8,54 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 7,92 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1 H), 7,30-7,22 (m, 1 H), 7,05-6,97 (m, 2 H), 6,86-6,77 (m, 1 H), 5,22 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H)
XIV-5		N-(2-hidroxi-1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	332,2	K:8,92 L: 11,64	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,95 (s, 1 H) 8,64 (s a, 1 H) 8,50 (d, J = 5,00 Hz, 1 H) 8,07-8,18 (m, 2 H) 7,96 (d, J = 4,50 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 7,75 Hz, 1 H) 7,30-7,46 (m, 54 H) 7,09 (s a, 1 H) 5,38 (a s, 1 H) 4,09 (d, J = 3,50 Hz, 1 H)

XIV-6		N-(3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	376,2	M:1,32 N:1,66	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,82 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 8,91 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 8,39 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 8,33 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,25, 1,47 Hz, 1 H) 7,25 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 1,63 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 5,15-5,25 (m, 1 H) 4,59 (d, J = 9,79 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 3,41-3,55 (m, 2 H) 2,03-2,14 (m, 1 H) 1,89 1,99 (m, 1 H)
XIV-7		3-(3-metoxifenil)-3-(9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamido}propanoato etilo	418,2	1:6,20 J:7,03	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,03 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 5,32 Hz, 1 H) 8,17-8,22 (m, 2 H) 8,02 (d, J = 5,57 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 8,57 Hz, 1 H) 7,72 (m, J = 1,50 Hz, 1 H) 7,28-7,31 (m, 1 H) 6,99-7,03 (m, 1 H) 6,97 (t, J = 2,00 Hz, 1 H) 6,80-6,85 (m, 1 H) 5,65-5,72 (m, 1 H) 4,11-4,12 (m, 1 H) 4,14 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 2,95-3,11 (m, 2 H) 1,21 (t, J = 6,8 Hz, 3 H)
XIV-8		N-(2-clorobencil)-9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	350,2	1:6,16 J:6,97	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,19 (m, 1 H) 9,12 (d, J = 0,88 Hz, 1 H) 8,44 (d, J = 5,21 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 8,16 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 0,69 Hz, 1 H) 8,20 (dd, J = 5,24, 1,04 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,19, 1,41 Hz, 1 H) 7,47-7,50 (m, 1 H) 7,43-7,46 (m, 1 H) 7,34 (td, J = 7,51, 1,85 Hz, 2 H) 4,64 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H)
XIV-9		(R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9-metil-9H-pirido [3,4-b] indolo-7-carboxamida	360,2	1:6,04 J:6,79	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,11 (d, J = 0,94 Hz, 1 H) 8,91 (d, J = 7,78 Hz, 1 H) 8,43 (d, J = 5,21 Hz, 1 H) 8,36 (dd, J = 8,22, 0,50 Hz, 1 H) 8,24 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J = 5,21, 1,07 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J = 8,22, 1,44 Hz, 1 H) 7,24-7,29 (m, 1 H) 7,00-7,04 (m, 2 H) 6,80-6,84 (m, 1 H) 5,22 (m, J = 7,47, 7,47 Hz, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 1,54 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)

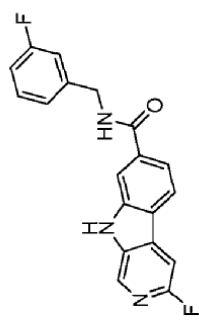
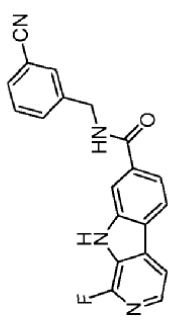
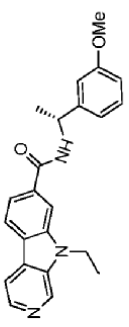
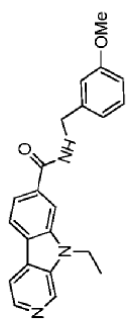
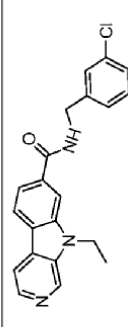
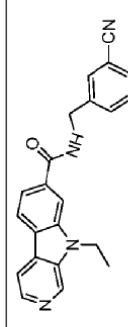
XIV-10		(R)-9-metil-N-(1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	330,2	1:5,99 J:6,73	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (d, J = 0,82 Hz, 1 H) 8,94 (d, J = 7,97 Hz, 1H) 8,43 (d, J = 5,21 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J = 5,21, 1,00 Hz, 1 H) 7,83 (td, J = 8,22, 1,38 Hz, 1H) 7,43-7,48 (m, 2H) 7,21-7,38 (m, 3 H) 5,22-5,31 (m, 1 H) 4,05 (s, 3 H) 1,55 (d, J = 7,03 Hz, 3 H)</p>
XIV-11		N-(3-metoxibencil)-9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	346,2	1:5,82 J:6,46	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,16 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,74 (s, 3H)</p>
XIV-12		9-metil-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	400,2	1:6,89 J:7,66	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,29 (1 H, s), 9,12 (1 H, s), 8,44 (1 H, d, J = 5,52 Hz), 8,38 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 8,27 (1 H, s), 8,20 (1 H, dd, J = 5,02, 1,00 Hz), 7,84 (1 H, dd, J = 8,53, 1,51 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 8,03 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,36 (1 H, s), 7,25-7,30 (1 H, m), 4,62 (2 H, d, J = 6,02 Hz), 4,05 (3 H, s)</p>
XIV-13		N-(3-fluorobencil)-9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	334,2	1:6,00 J:6,55	<p>RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,24 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,13-7,03 (m, 1H), 4,58 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H)</p>

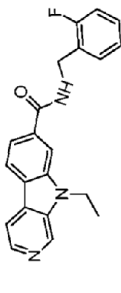
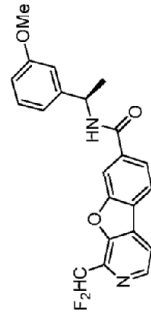
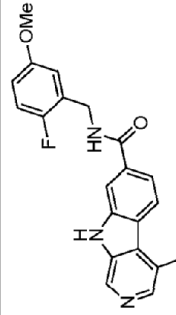


XIV-14		N-(2-clorobencil)-9-(ciclopropilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	390,0	E:1,26 F:1,76	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,20 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,33 (cd, J = 7,5, 5,6 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,39 (dt, J = 13,2, 6,5 Hz, 1H), 0,50 (d, J = 6,5 Hz, 4H)
XIV-15		9-etil-N-(2-hidroxi-1-fenietil)-[3,4-b]indolo-7-carboxamida	360,3	K:8,09 L:10,63	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 8,93-8,97 (m, 1 H) 8,51 (d, J = 5,25 Hz, 1 H) 8,18 (d, J = 8,25 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 0,50 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 5,25, 1,00 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J = 8,25, 1,50 Hz, 1 H) 7,44-7,35 (m, 1 H) 6,99-7,03 (m, 1 H) 5,35-5,40 (m, 1 H) 4,50 (c, J = 7,25 Hz, 2 H) 4,09-4,12 (m, 2 H) 1,50-1,58 (t, J = 14,51 Hz, 3 H)
XIV-16		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	364,0	M:1,65 N:2,11	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,19 (s, 1 H) 9,00 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 8,22 (d, J = 8,22 Hz, 1 H) 8,15-8,18 (m, 1 H) 7,85 (dd, J = 8,28, 1,44 Hz, 1 H) 7,23-7,29 (m, 1 H) 7,00-7,04 (m, 2 H) 6,82 (ddd, J = 8,20, 2,46, 1,00 Hz, 1 H) 5,21 (quint., J = 7,20 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)
XIV-17		4-fluoro-N-(3-metoxibencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	350,0	M:1,59 N:2,03	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,21 (s, 1 H) 9,23 (t, J = 6,02 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,26 Hz, 1 H) 8,18-8,25 (m, 2 H) 7,86 (dd, J = 8,28, 1,44 Hz, 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 6,81-6,86 (m, 1 H) 4,52 (d, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H)
XIV-18		4-fluoro-N-(3-fluorobencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	338,1	E:1,13 F:1,49	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,22 (s, 1 H) 9,29 (t, J = 5,93 Hz, 1 H) 8,86 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 1,25 Hz, 1 H) 8,19-8,25 (m, 2 H) 7,86 (dd, J = 8,28, 1,51 Hz, 1 H) 7,40 (td, J = 7,91, 6,15 Hz, 1 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 7,09 (td, J = 8,60, 1,88 Hz, 1 H) 4,57 (d, J = 5,90 Hz, 2 H)

XIV-19		N-(2,6-difluorobenzil)-4-fluoro-9H-pirido[3,4-b]carboxamida	356,2	1:6,41 J:7,13	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,18 (s, 1 H) 9,09 (t, J = 5,11 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 1,25 Hz, 1 H) 8,19 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,14 (d, J = 0,63 Hz, 1 H) 7,81 (dd, J = 8,28, 1,38 Hz, 1 H) 7,42 (tt, J = 8,37, 6,66 Hz, 1 H) 7,07-7,16 (m, 2 H) 4,59 (d, J = 5,08 Hz, 2 H)
XIV-20		(R)-1-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	364,2	1:9,77 J:9,20	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,32 (s, 1 H) 8,99 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,35 (dd, J = 8,31, 0,47 Hz, 1 H) 8,10-8,17 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 5,36, 1,79 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J = 8,35, 1,44 Hz, 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 6,98-7,05 (m, 2 H) 6,82 (ddd, J = 8,19, 2,42, 1,07 Hz, 1 H) 5,21 (quint., J = 7,36 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3H) 1,53 (s, 3H)
XIV-21		1-fluoro-N-(3-metoxibenzil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	350,2	1:9,11 J:8,86	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,35 (s, 1 H) 9,22 (t, J = 6,02 Hz, 1 H) 8,36 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,12-8,17 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 5,33, 1,76 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,34, 1,44 Hz, 1 H) 7,23-7,30 (m, 1 H) 6,93-6,97 (m, 2 H) 6,81-6,86 (m, 1 H) 4,52 (d, J = 5,90 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H).
XIV-22		N-(2-clorobenzil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	418,0	M:1,81 N:2,35	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9,22 (s, 1 H), 9,17 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 8,54-8,50 (m, 1 H), 8,46-8,40 (m, 2 H), 8,28-8,22 (m, 1 H), 7,95 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1 H), 7,52-7,42 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 2 H), 5,68-5,57 (m, 2 H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2 H)
XIV-23		N-(3-metoxibenzil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	414,0	M:1,68 N:2,19	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 9,21 (s, 1 H), 9,14 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,52-8,50 (m, 1 H), 8,44-8,38 (m, 2 H), 8,24 (dd, J = 1,0, 5,5 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1 H), 7,30-7,23 (m, 1 H), 6,98-6,93 (m, 2 H), 6,87-6,80 (m, 1 H), 5,62 (c, J = 9,5 Hz, 2 H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H)

XIV-24		(R)-N-(1-phenylethyl)-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-9H-pyrido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	398,0	M:1,77 N:2,29	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8,25 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1 H), 6,69-6,64 (m, 2 H), 6,59-6,53 (m, 2 H), 6,49-6,43 (m, 1 H), 4,63-4,49 (m, 3 H), 0,84 (d, J = 7,0 Hz, 3 H)
XIV-25		1-fluoro-N-(3-fluorobencil)-9H-pyrido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	338,2	1:9,36 J:9,02	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,35(s, 1 H) 9,29 (t, J = 5,96 Hz, 1 H) 8,37 (dd, J = 8,31, 0,60 Hz, 1 H) 8,13-8,18 (m, 2 H) 7,94 (dd, J = 5,36, 1,79 Hz, 1 H) 7,84 (dd, J = 8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,40 (td, J = 7,94, 6,15 Hz, 1 H) 7,15-7,24 (m, 2 H) 7,06-7,12 (m, 1 H) 4,56 (d, J = 5,96 Hz, 2 H).
XIV-26		N-(2,6-difluorobencil)-1-fluoro-9H-pyrido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	356,2	1:9,30 J:8,95	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,32 (s, 1 H) 9,09 (t, J = 5,15 Hz, 1 H) 8,33 (d, J = 8,35 Hz, 1 H) 8,08-8,15 (m, 2 H) 7,93 (dd, J = 5,33, 1,82 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J = 8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,42 (tt, J = 8,39, 6,64 Hz, 1 H) 7,06-7,16 (m, 2 H) 4,59 (d, J = 5,15 Hz, 2 H)
XIV-27		N-(2-clorobencil)-1-fluoro-9H-pyrido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	354,0	1:9,90 J:9,44	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,37 (s, 1 H) 9,25 (t, J = 5,77 Hz, 1 H) 8,38 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,13-8,20 (m, 2 H) 7,95 (dd, J = 5,33, 1,76 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,35, 1,44 Hz, 1 H) 7,47-7,51 (m, 1 H) 7,40-7,45 (m, 1 H) 7,29-7,38 (m, 2 H) 4,62 (d, J = 5,77 Hz, 2 H)
XIV-28		(R)-3-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pyrido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	364,2	E:1,53 F:1,51	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,80 (s, 1 H) 8,95 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 8,54 (dd, J = 1,41, 0,91 Hz, 1 H) 8,35 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 0,69 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 2,07 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,31, 1,47 Hz, 1 H) 7,23-7,30 (m, 1 H) 6,99-7,04 (m, 2 H) 6,82 (ddd, J = 8,20, 2,49, 0,97 Hz, 1 H) 5,21 (quint., J = 7,37 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 7,03 Hz, 3 H).

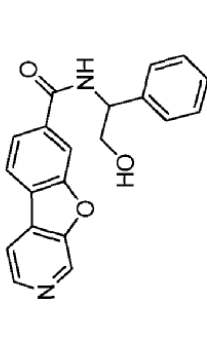
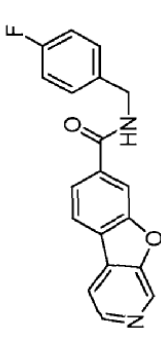
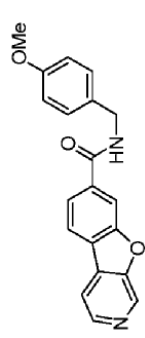
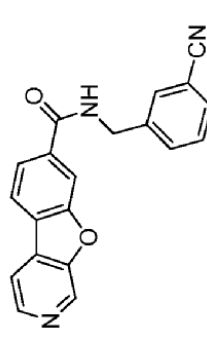
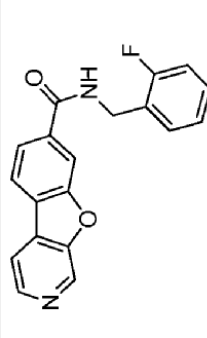
XIV-29		3-fluoro-N-(3-fluorobencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	338,1	E:1,47 F:1,43	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,83 (s, 1 H) 9,24 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,35 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,11 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 2,01 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,28, 1,25 Hz, 1 H) 7,39 (td, J = 7,91, 6,02 Hz, 1 H) 7,14-7,24 (m, 2 H) 7,08 (td, J = 8,60, 1,88 Hz, 1 H) 4,55 (d, J = 5,77 Hz, 2 H)
XIV-30		N-(3-cianobencil)-1-fluoro-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	345,1	E:1,33 F:1,30	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12,37 (s, 1 H) 9,32 (t, J = 5,90 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 8,13-8,18 (m, 2H) 7,94 (dd, J = 5,33, 1,82 Hz, 1 H) 7,80-7,86 (m, 2 H) 7,70-7,77 (m, 2 H) 7,56-7,61 (m, 1 H) 4,59 (d, J = 5,90 Hz, 2 H)
XIV-31		(R)-9-etil-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	374,2	E:1,21 F:1,66	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9,00 (s, 1 H) 8,29-8,46 (m, 2 H) 8,11-8,24 (m, 2 H) 7,82 (dd, J = 8,22, 1,44 Hz, 1 H) 7,24-7,41 (m, 1 H) 7,01-7,13 (m, 2 H) 6,84 (ddd, J = 8,22, 2,45, 1,00 Hz, 1 H) 5,32 (c, J = 7,03 Hz, 1 H) 4,53-4,69 (m, 2 H) 3,73-4,02 (m, 3 H) 1,64 (d, J = 7,09 Hz, 3 H) 1,51 (t, J = 7,22 Hz, 3 H)
XIV-32		9-etil-N-(3-metoxibencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	360,2	E: 1,11 F:1,50	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 9,01 (s, 1 H) 8,31-8,46 (m, 2 H) 8,16-8,27 (m, 2 H) 7,84 (dd, J = 8,25, 1,47 Hz, 1 H) 7,20-7,36 (m, 1 H) 6,96-7,10 (m, 2 H) 6,77-6,93 (m, 1 H) 4,47-4,73 (m, 6 H) 3,82 (s, 3 H) 1,51 (t, J = 7,22 Hz, 3 H)
XIV-33		N-(3-clorobencil)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	364,2	E:1,22 F:1,64	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,96-9,34 (m, 2 H) 8,36-8,50 (m, 2 H) 8,30 (d, J = 0,69 Hz, 1 H) 8,21 (dd, J = 5,21, 1,07 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 8,22, 1,44 Hz, 1 H) 7,42-7,54 (m, 2 H) 7,23-7,40 (m, 2 H) 4,41-4,73 (m, 4 H) 1,42 (t, J = 7,15 Hz, 3 H)
XIV-34		N-(3-cianobencil)-9-etil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	355,2	E:1,04 F:1,42	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,47 (s, 1 H) 9,37 (t, J = 5,8 Hz, 1 H) 8,67 (s a, 1 H) 8,63-8,55 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 7,95 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,78-7,70 (m, 2 H) 7,62-7,55 (m, 1 H) 4,70 (c, J = 7,5 Hz, 2 H) 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2 H) 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3 H)

XIV-35		9-etil-N-(2-fluorobencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	338,2	E:1,15 F:1,53	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, metanol-d <sub>4</sub> ) δ 8,98 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 4,61 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 1,49 (t, J = 7,3 Hz, 3H)
XIV-36		(R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	360,2	M:1,66 N:2,11	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,83 (s, 1H) 8,96 (d, J = 8,16 Hz, 1H) 8,81 (s, 1H) 8,27 (d, J = 8,35 Hz, 1H) 8,19 (d, J = 0,63 Hz, 1H) 8,12 (d, J = 0,94 Hz, 1H) 7,79 (dd, J = 8,31, 1,54 Hz, 1H) 7,23-7,28 (m, 1H) 6,99-7,04 (m, 2H) 6,81 (ddd, J = 8,20, 2,37, 1,10 Hz, 1H) 5,21 (quint., J = 7,34 Hz, 1H) 3,75 (s, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 1,52 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)
XIV-37		N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-4-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida	364,2	M:1,62 N:2,06	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,86 (s, 1H) 9,17 (t, J = 5,87 Hz, 1H) 8,82 (s, 1H) 8,29 (d, J = 8,35 Hz, 1H) 8,12-8,21 (m, 2H) 7,81 (dd, J = 8,35, 1,51 Hz, 1H) 7,10-7,17 (m, 1H) 6,95 (dd, J = 6,12, 3,17 Hz, 1H) 6,86 (dt, J = 8,85, 3,67 Hz, 1H) 4,54 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H).

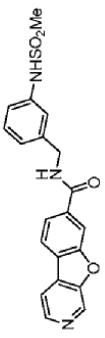
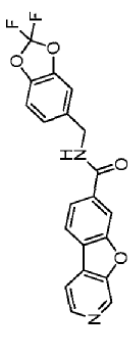
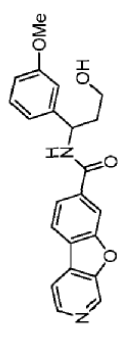
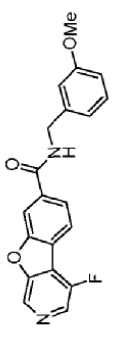
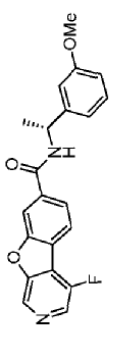
Los compuestos enumerados en la Tabla XV se prepararon siguiendo procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo I-1 usando los intermedios apropiados descritos o comprados de fuentes comerciales. Los reactivos de acoplamiento, tales como HATU, T<sub>3</sub>P, BOP, PyBop y EDC/HOBt, podrían usarse en lugar del descrito.

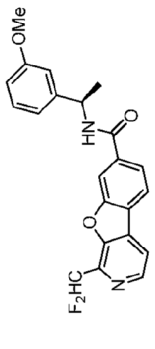
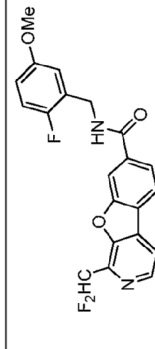
Tabla XV

Ej. n.º	Estructura	Nombre	CLEM [M+H] <sup>+</sup>	Método HPLC, TA (min.)	RMN <sup>1</sup> H (δ, ppm)
XV-1		(R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil) benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	347,2	1:6.30 J:6.45	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,16 (d, J = 0,69 Hz, 1 H), 9,02 (d, J = 7,97 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 8,36-8,42 (m, 1 H), 8,32 (d, J = 0,82 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 5,08, 1,00 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,22-7,31 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 2,45 Hz, 2 H), 6,82 (ddd, J = 8,20, 2,49, 0,91 Hz, 1 H), 5,20 (quint., J = 7,23 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 1,52 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)
XV-2		(R)-N-(1-fenil)etil benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	317,1	1:6.23 J:6.35	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,16 (d, J = 0,69 Hz, 1 H), 9,05 (d, J = 7,97 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 5,08 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,13, 0,41 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 0,82 Hz, 1 H), 8,26 (dd, J = 5,08, 1,00 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,16, 1,44 Hz, 1 H), 7,42-7,47 (m, 2 H), 7,32-7,38 (m, 2 H), 7,21-7,28 (m, 1 H), 5,23 (quint., J = 7,23 Hz, 1 H), 1,54 (d, J = 7,03 Hz, 3 H)
XV-3		N-(2-clorobencil)benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	337,0	1:6.72 J:6.92	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,30 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,28 (dd, J = 1,0, 5,1 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1 H), 7,52-7,47 (m, 1 H), 7,46-7,41 (m, 1 H), 7,40-7,25 (m, 2 H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 2 H)
XV-4		N-(3-fluorobencil)benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	321,1	1:6.25 J:6.47	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,34 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 9,17 (d, J = 0,56 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 5,08 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 0,75 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 5,08, 1,00 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,40 (td, J = 7,87, 6,21 Hz, 1 H), 7,16-7,25 (m, 2 H), 7,10 (td, J = 8,56, 2,26 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 5,96 Hz, 2 H)

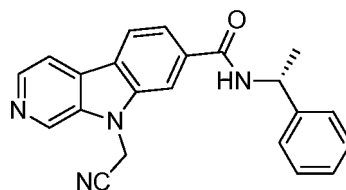
XV-5		N-(2-hidroxi-1-feniletill)benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxamida, TFA	[2,3-	333,2	K: 9,14 L: 10,29	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,17 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 4,96 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 0,75 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 5,08, 1,00 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,16, 1,44 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 7,32-7,39 (m, 2 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 5,10-5,18 (m, 1 H), 5,01 (t, J = 5,84 Hz, 1 H), 3,74-3,82 (m, 1 H), 3,65-3,73 (m, 1 H)
XV-6		N-(4-fluorobencil) benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida, TFA	piridin-7-	321,2	K: 11,64 L: 12,77	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,34 (t, J = 5,80 Hz, 1 H), 9,29 (s a, 1 H), 8,73 (d, J = 5,02 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 5,21 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,08 (dd, J = 8,16, 1,19 Hz, 1 H), 7,38-7,45 (m, 2 H), 7,14-7,22 (m, 2 H), 4,54 (d, J = 5,90 Hz, 2 H)
XV-7		N-(4-metoxibencil) benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	piridin-7-	333,2	K: 11,18 L: 12,31	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,24 (t, J = 6,02 Hz, 1 H), 9,16 (d, J = 0,75 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 8,09 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,24-8,29 (m, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,16, 1,38 Hz, 1 H), 7,27-7,33 (m, 2 H), 6,89-6,94 (m, 2 H), 4,48 (d, J = 5,90 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H)
XV-8		N-(3-cianobencil) benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	piridin-7-	328,2	1:5,88 J:6,07	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,37 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,65 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 0,9, 5,1 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,74 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,62-7,51 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 5,9 Hz, 2 H)
XV-9		N-(2-fluorobencil) benzofuro[2,3-c] piridin-7-carboxamida	piridin-7-	321,2	1:5,98 J:6,74	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,30 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,41 (dd, J = 0,5, 8,2 Hz, 1 H), 8,36-8,31 (m, 1 H), 8,27 (dd, J = 1,0, 5,1 Hz, 1 H), 8,06 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1 H), 7,46-7,40 (m, 1 H), 7,39-7,30 (m, 1 H), 7,26-7,10 (m, 2 H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 2 H)



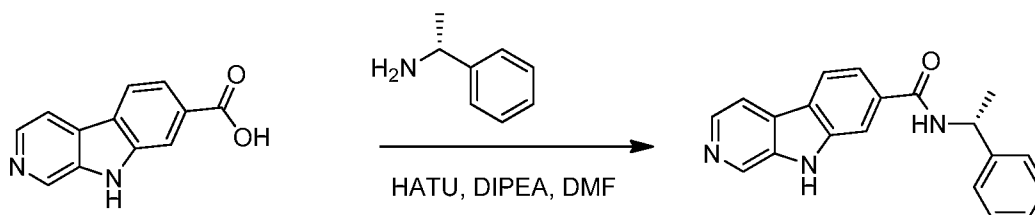
XV-10		N-(3-(methylsulfonamido)benzyl)benzofuro[2,3-c]pyridin-7-carboxamida	396,0	M:1,21 N:1,66	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,74 (s, 1 H), 9,31 (t, J = 5,93 Hz, 1 H), 9,15 (d, J = 0,80 Hz, 1 H), 8,65 (d, J = 5,20 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 8,31 (d, J = 0,80 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 5,08, 1,07 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,16, 1,44 Hz, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,01-7,15 (m, 2 H), 4,53 (d, J = 5,84 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H)
XV-11		N-(2,2-difluorobenzoyl)[1,3]dioxol-5-ylmethylbenzofuro[2,3-c]pyridin-7-carboxamida	383,0	M:1,79 N:2,33	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,32 (t, J = 5,90 Hz, 1 H), 9,17 (d, J = 0,69 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,27 (dd, J = 5,08, 1,00 Hz, 1 H), 8,04 (dd, J = 8,13, 1,41 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,28 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,31, 1,66 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 5,90 Hz, 2 H)
XV-12		N-(3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil)benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxamida	377,2	M:1,31 N:1,79	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,16 (d, J = 0,80 Hz, 1 H), 9,00 (d, J = 8,16 Hz, 1 H), 8,66 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,13, 0,53 Hz, 1 H), 8,22-8,33 (m, 1 H), 8,02 (dd, J = 8,16, 1,44 Hz, 1 H), 7,20-7,32 (m, 1 H), 6,95-7,04 (m, 2 H), 6,81 (ddd, J = 8,22, 2,48, 0,97 Hz, 1 H), 5,20 (td, J = 8,41, 6,21 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,37-3,56 (m, 2 H), 2,02-2,15 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 1,87 (s, 2 H)
XV-13		4-fluoro-N-(3-metoxibencil)benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxamida	351,0	M:2,21 N:2,27	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,33 (t, J = 5,87 Hz, 1 H), 9,10 (dd, J = 1,98, 0,53 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,38 (dd, J = 1,38, 0,56 Hz, 1 H), 8,28 (dd, J = 8,16, 0,56 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,13, 1,41 Hz, 1 H), 7,23-7,29 (m, 1 H), 6,92-6,97 (m, 2 H), 6,81-6,86 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 5,90 Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H)
XV-14		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)benzofuro[2,3-c]piridin-7-carboxamida	365,2	E:1,59 F:166	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,05-9,12 (m, 2 H), 8,69 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 0,75 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 8,13, 0,53 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,16, 1,44 Hz, 1 H), 7,23-7,30 (m, 1 H), 6,98-7,03 (m, 2 H), 6,82 (ddd, J = 8,22, 2,51, 0,94 Hz, 1 H), 5,16-5,25 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 1,53 (d, J = 7,09 Hz, 3 H)

XV-15		(R)-1-(3-(difluoromethyl)-1H-indolizin-5-yl)propan-1-amine N-(3-methoxyphenyl)carbamate	397,2	M:2,59 N:2,54	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,00 (d, J = 8,03 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 8,48 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 8,40-8,46 (m, 2 H) 8,06 (dd, J = 8,16, 1,38 Hz, 1 H) 7,37 (t, J = 53,6 Hz, 1 H) 7,22-7,26 (m, 1 H) 6,98-7,03 (m, 2 H) 6,81 (ddd, J = 8,19, 2,48, 0,94 Hz, 1 H) 5,19 (quint., J = 7,14 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 1,51 (d, J = 7,09 Hz, 3 H).
XV-16		1-(2-(difluoromethyl)-1H-indolizin-5-yl)propan-1-amine N-(2-fluoro-5-methoxyphenyl)carbamate	401,0	M:2,58 N:2,56	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 9,24 (t, J = 5,65 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 8,43-8,50 (m, 2 H) 8,38 (d, J = 0,75 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J = 8,16, 1,38 Hz, 1 H) 7,37 (t, J = 52,0, 1 H) 7,14 (t, J = 9,29 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J = 6,12, 3,17 Hz, 1 H) 6,87 (dt, J = 8,91, 3,61 Hz, 1 H) 4,55 (d, J = 5,71 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H).

Ejemplo XVI-1: (R)-9-(Cianometil)-N-(1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida

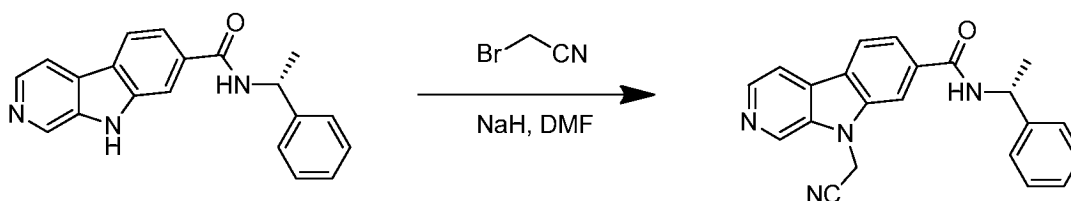


5 Ejemplo XVI-1A: (R)-N-(1-Feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida



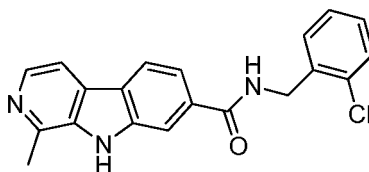
10 A una solución del Intermedio 22 (0,100 g, 0,471 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió HATU (0,358 g, 0,942 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min, después se añadió (R)-1-feniletanamina (0,120 ml, 0,942 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de DIEA (0,247 ml, 1,41 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. Se añadió agua, después la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente, MeOH al 0-5 %/CHCl<sub>3</sub>) para proporcionar el Ejemplo XVI-1A (139 mg) en forma de un semi-sólido de color amarillo. CL-EM  
15 (IEN) *m/z* 316,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo XVI-1:



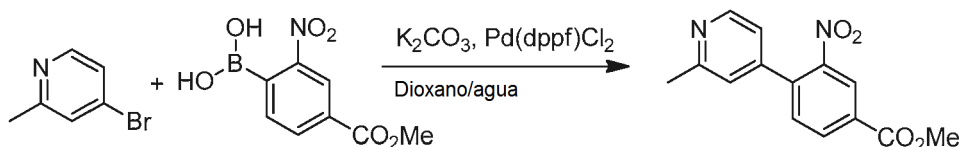
20 A una solución del Ejemplo XVI-1A (0,139 g, 0,295 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (0,014 g, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 15 min, después se añadió 2-bromoacetonitrilo (0,031 ml, 0,44 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua, después la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Acetonitrilo/agua/NH<sub>4</sub>OAc) para proporcionar el Ejemplo XVI-1 (2 mg, rendimiento del 2 %). EM (IEN)  
25 *m/z*: 355 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,24 (s, 1 H), 8,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,54 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H), 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,27 (dd, *J* = 1,0, 5,0 Hz, 1 H), 7,93 (dd, *J* = 1,5, 8,0 Hz, 1 H), 7,49-7,44 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 2 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 5,28 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1 H), 1,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

30 Ejemplo XVI-2: N-(2-Clorobencil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida



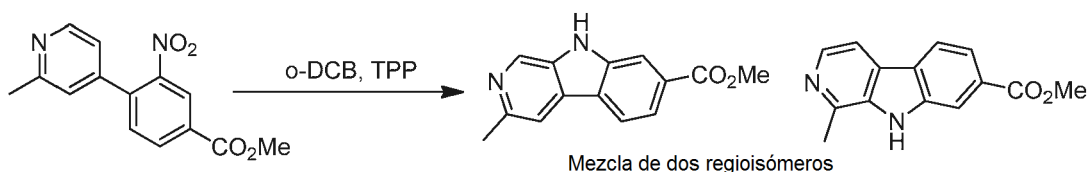
Ejemplo XVI-2A: 4-(2-Metilpiridin-4-il)-3-nitrobenzoato de metilo

35



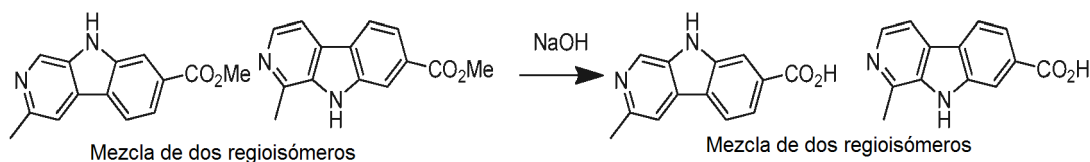
Una solución de 4-bromo-2-metilpiridina (1,0 g, 5,81 mmol) y  $K_2CO_3$  (2,41 g, 17,4 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (4 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadieron ácido (4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil)borónico (1,308 g, 5,81 mmol) y aducto  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (0,285 g, 0,349 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con una solución de salmuera (2 x), se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar el Ejemplo XVI-2A (520 mg, rendimiento del 30 %) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 273,5  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,51-8,56 (m, 2 H) 8,32 (dd,  $J = 8,00, 1,73$  Hz, 1 H) 7,75 (d,  $J = 8,03$  Hz, 1 H) 7,31-7,34 (m, 1 H) 7,22 (ddd,  $J = 5,11, 1,73, 0,56$  Hz, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H).

Ejemplo XVI-2B: 1-Metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo y 3-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxilato de metilo (~mezcla 1:1)



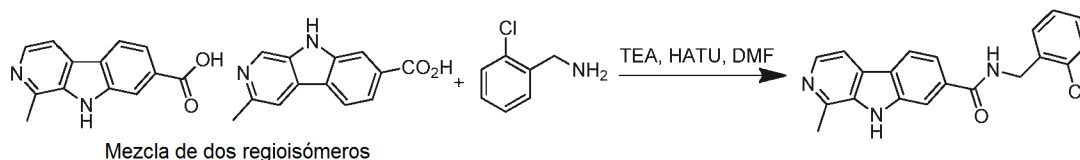
A una solución del Ejemplo XVI-2A (800 mg, 2,94 mmol) en 1,2-diclorobenceno (8 ml), se le añadió trifenilfosfina (1,93 g, 7,35 mmol). La mezcla se calentó a 170 °C durante 5 h, después se enfrió a ta. Se añadió éter de pet. y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución de gradiente; EtOAc al 0-100 %/Hex.) para proporcionar el Ejemplo XVI-2B (690 mg) en forma de una mezcla de isómeros. La mezcla se contaminó con óxido de trifenilfosfina oxide y se cogió en la siguiente sin purificación adicional. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 241,5  $[M+H]^+$ .

Ejemplo XVI-2C: Ácido 3-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico y ácido y ácido 1-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxílico (~mezcla 1:1)



A una solución del Ejemplo XVI-2B (0,69 g, 2,87 mmol) en MeOH (6 ml) y agua (2 ml), se le añadió NaOH (0,345 g, 8,62 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, después se concentró. La mezcla se recogió en agua (10 ml) y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl 1,5 N y el sólido precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y éter de pet. para dar Ejemplo XVI-2C (260 mg) en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 227,5  $[M+H]^+$ .

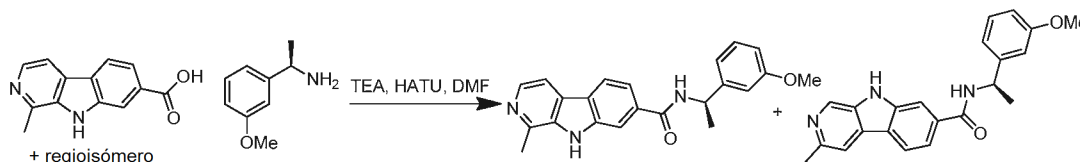
Ejemplo XVI-2:



A una solución del Ejemplo XVI-2C (60 mg, 0,27 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron (2-clorofenil)metanamina (75 mg, 0,53 mmol), TEA (0,185 ml, 1,33 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter de pet. y se secó. El material se purificó por Cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para proporcionar el Ejemplo XVI-2. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 350,2  $[M+H]^+$ ; RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,79 (s a, 1 H) 9,21 (t,  $J = 5,77$  Hz, 1 H) 8,28-8,33 (m, 1 H) 8,25 (d,  $J = 5,33$  Hz, 1 H) 8,14 (d,  $J = 0,75$  Hz, 1 H) 7,99 (dd,  $J = 5,33, 0,44$  Hz, 1 H) 7,80 (dd,  $J = 8,28, 1,51$  Hz, 1 H) 7,46-7,51 (m, 1 H) 7,39-7,44 (m, 1 H) 7,28-7,38 (m, 2 H) 4,61 (d,  $J = 5,77$  Hz, 2 H) 2,79 (s, 3 H).

Ejemplo XVI-3: (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida y

Ejemplo XVI-4: (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-3-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida



5

A una solución del Ejemplo XVI-2C (60 mg, 0,265 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron (R)-1-(3-metoxifenil)etanamina (80 mg, 0,530 mmol), TEA (0,185 ml, 1,33 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter de pet. y se secó. El material se purificó por Cromatografía de fluidos supercríticos (Codisolvente de DEA al 0,3 % en metanol) para proporcionar el Ejemplo XVI-3 y Ejemplo XVI-4.

10

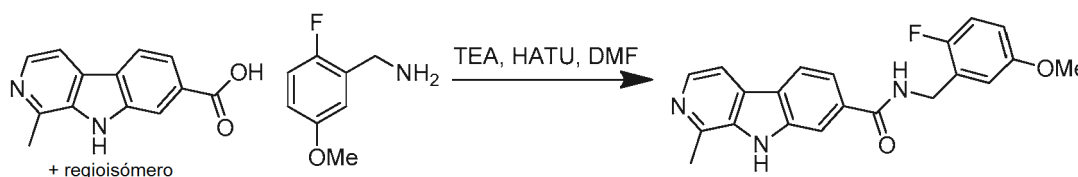
Ejemplo XVI-3: 40 mg. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 360,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,76 (s, 1 H) 8,94 (d,  $J$  = 8,22 Hz, 1 H) 8,22-8,31 (m, 2 H) 8,08 (d,  $J$  = 0,69 Hz, 1 H) 7,98 (d,  $J$  = 5,33 Hz, 1 H) 7,77 (dd,  $J$  = 8,28, 1,44 Hz, 1 H) 7,23-7,29 (m, 1 H) 6,98-7,04 (m, 2 H) 6,78-6,84 (m, 1 H) 5,20 (quint.,  $J$  = 7,29 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 2,78 (s, 3 H) 1,51 (d,  $J$  = 7,09 Hz, 3 H).

15

Ejemplo XVI-4: 12 mg. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 360,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,61 (s, 1 H) 8,92 (d,  $J$  = 8,16 Hz, 1 H) 8,82 (d,  $J$  = 1,07 Hz, 1 H) 8,26 (d,  $J$  = 8,22 Hz, 1 H) 8,06 (d,  $J$  = 0,75 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,73 (dd,  $J$  = 8,25, 1,47 Hz, 1 H) 7,22-7,29 (m, 1 H) 6,98-7,03 (m, 2 H) 6,81 (ddd,  $J$  = 8,20, 2,46, 1,00 Hz, 1 H) 5,15-5,24 (quint.,  $J$  = 7,29 Hz, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 1,51 (d,  $J$  = 7,03 Hz, 3 H).

20

Ejemplo XVI-5: N-(2-Fluoro-5-metoxibencil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida



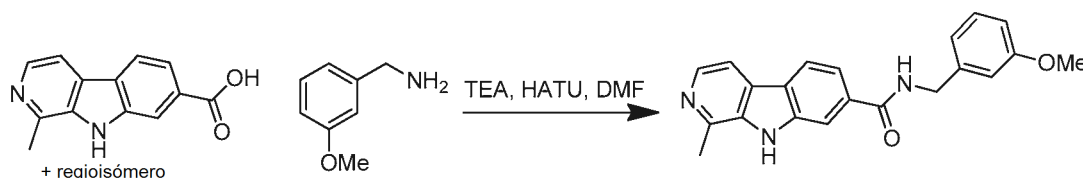
25

A una solución de Ejemplo XVI-2C (60 mg, 0,265 mmol) en DMF (2 ml), se le añadieron (2-fluoro-5-metoxifenil)metanamina (82 mg, 0,53 mmol), TEA (0,185 ml, 1,33 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter de pet. y se secó. El material se purificó por Cromatografía de fluidos supercríticos (Codisolvente de DEA al 0,3 % en metanol) para proporcionar 37 mg (38 %) del Ejemplo XVI-5. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 364,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,78 (s, 1 H) 9,16 (t,  $J$  = 5,84 Hz, 1 H) 8,29 (dd,  $J$  = 8,25, 0,47 Hz, 1 H) 8,24 (d,  $J$  = 5,33 Hz, 1 H) 8,11 (d,  $J$  = 0,82 Hz, 1 H) 7,99 (d,  $J$  = 5,33 Hz, 1 H) 7,77 (dd,  $J$  = 8,28, 1,51 Hz, 1 H) 7,14 (t,  $J$  = 9,32 Hz, 1H) 6,95 (dd,  $J$  = 6,12, 3,17 Hz, 1 H) 6,86 (dt,  $J$  = 8,82, 3,66 Hz, 1 H) 4,54 (d,  $J$  = 5,77 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H).

30

35

Ejemplo XVI-6: N-(3-Metoxibencil)-1-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida



40

A una solución del Ejemplo XVI-2C (60 mg, 0,265 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron (3-metoxifenil)metanamina (72,8 mg, 0,530 mmol), TEA (0,185 ml, 1,33 mmol) y HATU (111 mg, 0,292 mmol). La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (15 ml) y se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y éter de pet. y se secó. El material se purificó por Cromatografía de fluidos supercríticos (Codisolvente de DEA al 0,3 % en metanol) para proporcionar 34 mg (37%) del Ejemplo XVI-6. CL-EM (IEN)  $m/z$ : 346,2 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,76 (s, 1 H) 9,18 (t,  $J$  = 5,99 Hz, 1 H) 8,29 (dd,  $J$  = 8,25, 0,53 Hz, 1 H) 8,24 (d,  $J$  = 5,33 Hz, 1 H) 8,12 (d,  $J$  = 0,75 Hz, 1 H) 7,98 (dd,  $J$  = 5,33,

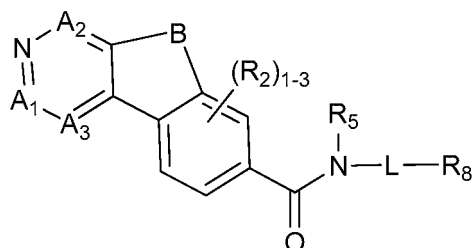
45

# ES 2 633 987 T3

0,50 Hz, 1 H) 7,77 (dd,  $J = 8,28, 1,51$  Hz, 1 H) 7,24-7,30 (m, 1 H) 6,92-6,97 (m, 2 H) 6,80-6,86 (m, 1 H) 4,52 (d,  $J = 5,96$  Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 2,79 (s, 3 H).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



(I)

5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> son CR<sub>1</sub>;

10 A<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre N y CR<sub>1</sub>;

B se selecciona independientemente

entre -O-, -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>O-, -OCR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>-, -NR<sub>a</sub>-, -C(O)O-, -OC(O)-, -C(O)NR<sub>a</sub>-, -NR<sub>a</sub>C(O)- y -S-;

L se selecciona independientemente

entre -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>-, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub>(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>-, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>O(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>- y -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>C(O)(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>-;

15 R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)N R<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, OH, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquino C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

25 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

35 como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

40 R<sub>8</sub> se selecciona entre heterociclilo y carbociclilo C<sub>3-10</sub>, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

45 como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

50 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

55 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-

heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_c$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

$R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

5  $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$ ,

$-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rO$  alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;

10  $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

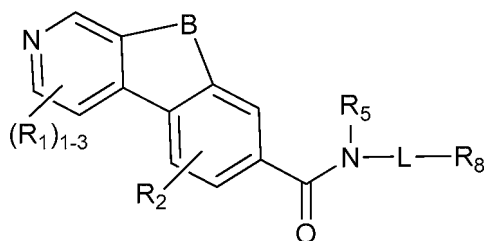
$p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

$q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

$r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4;

15  $s$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; siempre cuando  $s$  y  $q$  sean el mismo término,  $s + q \leq 3$ .

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (II):



(II)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde B se selecciona independientemente entre  $-O-$  y  $-NR_a-$ ;

25 L es  $-(CR_6R_7)_q$ ;

$R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ ,  $-O$ alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;

$R_2$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ ,  $-O$ alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;

30  $R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ , y  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ;

$R_8$  se selecciona entre fenilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_g$ ;

$R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-NR_aS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-OR_b$  y  $-CN$ ;  $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

35  $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ ,  $-(CH_2)_rO$ alquilo  $C_{1-5}$  y  $-(CH_2)_rOH$ ;

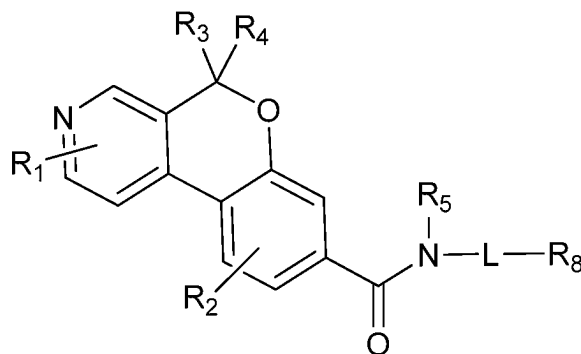
40  $p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

$q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

$r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.



3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (III):



(III)

5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

L se selecciona independientemente entre  $-(CR_6R_7)_q$ ,  $-(CR_6R_7)_sNR_5$ ,  $-(CR_6R_7)_sO$  y  $-(CR_6R_7)_sC(O)$ ;

R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$  y  $-NR_aC(=O)OR_b$ ;

10 R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, OH, CN y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquino C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

15 R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$  y  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,

$-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

25 como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;

30 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O,

nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

35 como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

40 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

45 R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C<sub>3-10</sub>,

$-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$

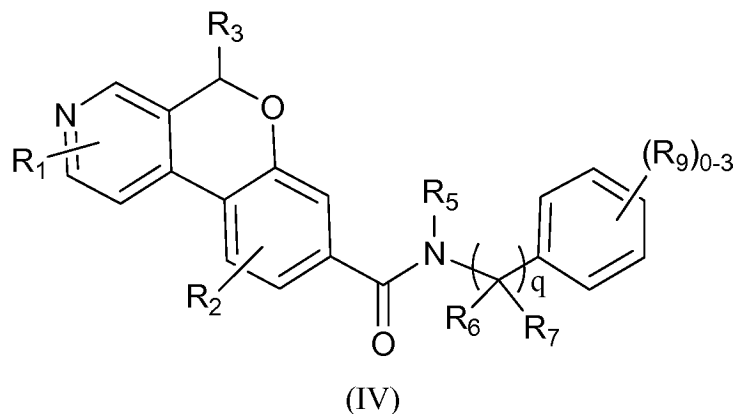
50 alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo C<sub>1-4</sub>,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ , S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;  
 q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;  
 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y  
 s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

5

4. El compuesto de la reivindicación 3, que tiene la Fórmula (IV):



10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- R<sub>1</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub> y -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN y NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;
- 15 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y alquinilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;
- R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 20 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>,
- 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>; como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>; como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;
- R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- 40 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;
- 45 R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;
- R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>,
- 50 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub>alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y

5 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

5. El compuesto de la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H;

10 R<sub>3</sub> se selecciona independientemente entre H y Me;

R<sub>5</sub> es H;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>,

15 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

20 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O,

nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde

25 dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

35 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

45 q, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

50 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O, nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde

55 dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

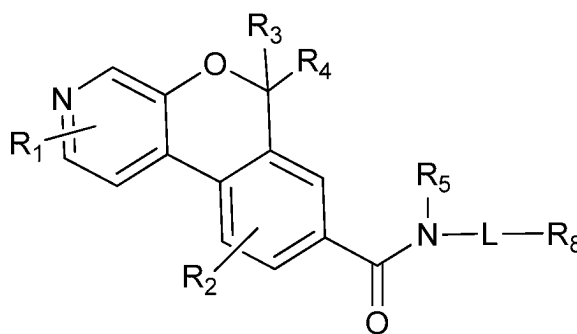
60 R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

65 R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

- $R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$ ,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rO$  alquilo  $C_{1-5}$ ,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,
- 5  $C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;
- $R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;
- $p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;
- $q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y
- 10  $r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (V):



(V)

15

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

- L se selecciona independientemente entre  $-(CR_6R_7)_q$ ,  $-(CR_6R_7)_sNR_5-$ ,  $-(CR_6R_7)_sO-$  y  $-(CR_6R_7)_sC(O)-$ ;
- $R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ ,  $-O$ alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-NR_aC(=O)R_b$  y  $-NR_aC(=O)OR_b$ ;
- $R_2$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ ,  $-O$ alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;
- $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;
- 25  $R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$  y  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ; como alternativa,  $R_6$  y  $R_7$  junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ; como alternativa, cuando  $q$  es 2 o 3, dos grupos  $R_6$  adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_8$  se selecciona entre arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- $R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , =O, nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ; como alternativa, dos grupos  $R_9$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;
- $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;
- 50  $R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

$R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$ ,

$-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$

alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

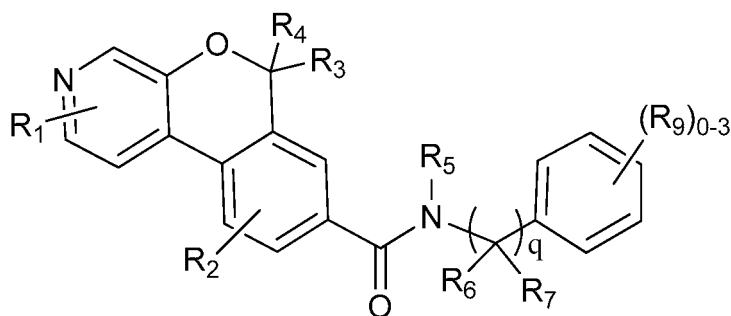
$p$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

$q$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

$r$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

$s$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la Fórmula (VIa):



(VIa)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

$R_1$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ , -Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-NHC(=O)R_b$  y  $-NHC(=O)OR_b$ ;

$R_2$  se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, OH, CN,  $NR_aR_a$ , -Oalquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$  y  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,

$-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

como alternativa,  $R_6$  y  $R_7$  junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ; como alternativa, cuando  $q$  es 2 o 3, dos grupos  $R_6$  adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , =O,

nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ; como alternativa, dos grupos  $R_9$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;

$R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquino  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$

sustituido con 0-5  $R_e$ , alquínilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquénilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquínilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

5  $R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alquénilo  $C_{2-6}$ , alquínilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ - $C_{3-10}$

carbociclilo,  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_rOC_{1-5}$

10 alquilo,  $-(CH_2)_rOH$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ,  $-(CH_2)_rNR_fR_fC(=O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)NR_fR_f$ ,  $-C(=O)R_f$ ,  $S(O)_pNR_fR_f$ ,  $-NR_fR_fS(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y  $S(O)_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;

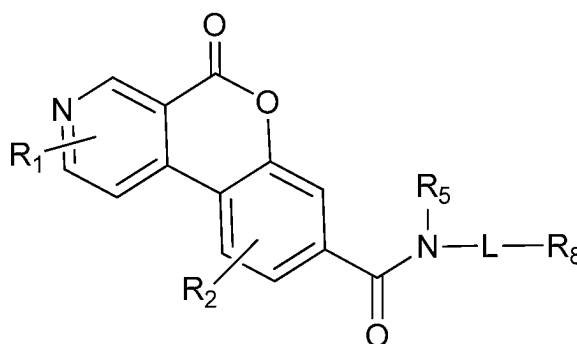
$R_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o  $R_f$  y  $R_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2; y

15 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VII):



(VII)

20

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

L se selecciona independientemente entre  $-(CR_6R_7)_q$ ,  $-(CR_6R_7)_sNR_5^-$ ,  $-(CR_6R_7)_sO^-$  y  $-(CR_6R_7)_sC(O)^-$ ;

25  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN,  $NR_aR_a$ ,  $-O$ alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_rOR_b$ ;

$R_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$  y  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

30  $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_rOR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,

35  $(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ;

como alternativa,  $R_6$  y  $R_7$  junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos  $R_6$  adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_8$  se selecciona entre arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_g$ ;

40  $R_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquénilo  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquínilo  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , =O,

nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituido con 0-4  $R_e$ ;

45 como alternativa, dos grupos  $R_9$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y  $S(O)_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;

50  $R_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o  $R_a$  y  $R_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_b$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquénilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquínilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -

heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>c</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueniilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub>

alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

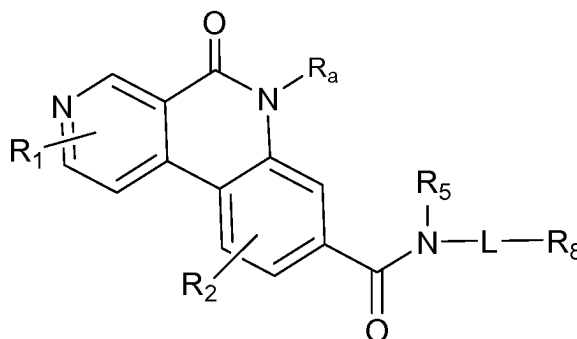
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

15 s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (VIII):



(VIII)

20

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

L se selecciona independientemente entre -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>NR<sub>5</sub><sup>-</sup>, -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>O<sup>-</sup> y -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>s</sub>C(O)<sup>-</sup>;

25 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN, -OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, CN, -NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>b</sub>, -S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub> y -NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

30 R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4

R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>,

35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>;

como alternativa, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R<sub>6</sub> adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>g</sub>;

40 R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O,

nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

45 como alternativa, dos grupos R<sub>9</sub> adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O)<sub>p</sub>, en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

50 R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub>

sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , carbociclilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo;

5  $R_d$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ;

$R_e$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$  (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$ ,

$-(CH_2)_r$ -heterociclilo, F, Cl, Br, CN,  $NO_2$ , =O,  $CO_2H$ ,  $CO_2$ alquilo  $C_{1-6}$ ,  $-(CH_2)_r$ Oalquilo  $C_{1-5}$ ,

10  $-(CH_2)_r$ OH,  $-(CH_2)_r$ NR $_f$ R $_f$ ,  $-(CH_2)_r$ NR $_f$ R $_f$ C(=O)alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)$ NR $_f$ R $_f$ ,  $-C(=O)$ R $_f$ , S(O) $_p$ NR $_f$ R $_f$ ,  $-NR_f$ R $_f$ S(O) $_p$ alquilo  $C_{1-4}$  y S(O) $_p$ alquilo  $C_{1-4}$ ;

R $_f$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-5}$  y cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; o R $_f$  y R $_f$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

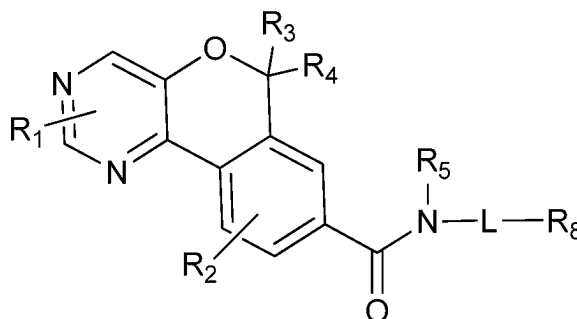
p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

15 r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

11. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IX):



(IX)

20

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

L se selecciona independientemente entre  $-(CR_6R_7)_q$ ,  $-(CR_6R_7)_sNR_5$ ,  $-(CR_6R_7)_sO$  y  $-(CR_6R_7)_sC(O)$ ;

25 R $_1$  y R $_2$  se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR $_a$ R $_a$ ,  $-O$ alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ OR $_b$ ;

R $_3$  y R $_4$  se seleccionan independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , alqueno  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$  y alquinilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-3  $R_e$ ;

30 R $_5$  se selecciona independientemente entre H y alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con F, Cl, Br, CN,  $-OR_b$ ,  $-S(O)_pR_c$ ,  $-C(=O)R_b$ ,  $-NR_aR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ , CN,  $-NR_aC(=O)R_b$ ,  $-NR_aC(=O)OR_b$ ,  $-OC(=O)NR_aR_a$ ,  $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=O)OR_b$ ,  $-S(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-NR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ;

35 R $_6$  y R $_7$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-4  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ OR $_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,

40  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-6}$  sustituido con 0-3  $R_e$ , y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-3  $R_e$ ; como alternativa, R $_6$  y R $_7$  junto con el átomo de carbono al que ambos están unidos forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ; como alternativa, cuando q es 2 o 3, dos grupos R $_6$  adyacentes forman un cicloalquilo o un heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_e$ ;

R $_8$  se selecciona entre arilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5  $R_g$ ;

R $_9$  se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alqueno  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , alquinilo  $C_{2-4}$  sustituido con 0-5  $R_e$ , =O,

45 nitro,  $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ ,  $-(CHR_d)_rOR_b$ ,  $-(CHR_d)_rCN$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ ,  $-(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$ ,  $-(CHR_d)_r$ -cicloalquilo,  $-(CHR_d)_r$ -heterociclilo,  $-(CHR_d)_r$ -arilo y  $-(CHR_d)_r$ -heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;

como alternativa, dos grupos R $_9$  adyacentes se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico que comprenden átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S(O) $_p$ , en donde los anillos carbocíclico y heterocíclico están sustituidos con 0-4  $R_e$ ;

50 R $_a$ , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 0-5  $R_e$ ,  $-(CH_2)_r$ -carbociclilo  $C_{3-10}$  sustituido con 0-5  $R_e$  y  $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5  $R_e$ ; o R $_a$  y R $_a$  junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5  $R_e$ ;



R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueniilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>O alquilo C<sub>1-5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3;

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

s, en cada caso, se selecciona independientemente entre 1 y 2.

12. El compuesto de la reivindicación 11 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

L es -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son H;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>

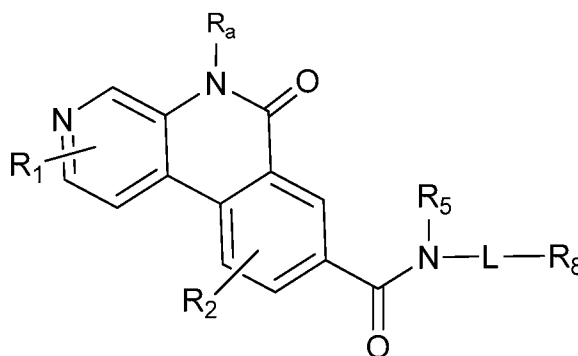
R<sub>5</sub> es H;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>8</sub> se selecciona entre arilo y heterociclilo, cada uno sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>; y

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NHcicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (X):



(X)

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

L es -(CR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)<sub>q</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -Oalquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-3 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>8</sub> es arilo sustituido con 0-5 R<sub>9</sub>;

R<sub>9</sub> se selecciona independientemente entre F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, =O,

nitro, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>a</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, -(CHR<sub>i</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-cicloalquilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-arilo y -(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>-heteroarilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo están sustituidos con 0-4 R<sub>e</sub>;

R<sub>a</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>; o R<sub>a</sub> y R<sub>a</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>b</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueniilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-

heterociclilo sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>, carbociclilo C<sub>3-6</sub> y heterociclilo;

R<sub>d</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-5 R<sub>e</sub>;

5 R<sub>e</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub> (opcionalmente sustituido con F, Cl, Br y OH), alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-carbociclilo C<sub>3-10</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-heterociclilo, F, Cl, Br, CN, NO<sub>2</sub>, =O, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC<sub>1-5</sub>

alquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>C(=O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -C(=O)R<sub>f</sub>, S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub> y S(O)<sub>p</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>;

10 R<sub>f</sub>, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1-5</sub> y cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; o R<sub>f</sub> y R<sub>f</sub> junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un anillo heterocíclico;

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2;

q, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3; y

r, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

15 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o un estereoisómero, un tautómero, un sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se selecciona entre:

20 (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-clorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(1-feniletíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-fenetíl-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(3-fenilpropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

25 N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(ciclohexilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-((tetrahidrofurano-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2,2-difeniletíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-clorofenetíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

30 N-(4-clorofenetíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-metoxifenetíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-hidroxifenetíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-fenoxietíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(1-bencilpirrolidin-3-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

35 N-(4-cianobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(furan-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(tiofen-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(piridin-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(piridin-4-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

40 N-bencil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(3-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

45 N-(3,4-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

50 N-(3-nitrobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-nitrobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2,3-dimetoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-(trifluorometoxi)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

55 N-(4-cloro-3-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(bifenil-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(bifenil-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-bencil-N-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

60 N-(4-sulfamoilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-aminobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(piridin-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(4-fluorofenetíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(2-(fenilamino)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

65 N-(2-(tiofen-2-il)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-metil-N-fenetíl-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(4-hidroxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-feniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(1-feniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5 (S)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3,5-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(4-bromobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-clorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3,4-diclorobencil)-N-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 10 N-(2-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(4-clorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(trifluorometil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2,4-dimetoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 15 N-(2,3-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3,4-dimetoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2,4-diclorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-clorofenetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-fenilpropan-2-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 20 N-(2-aminobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-hidroxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-hidroxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 25 N-(5-metoxi-2-oxoindolin-3-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-etoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(2-metoxietoxi)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-isopropoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-fenoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 30 (S)-N-(1-(3-metoxifenil)propil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(1-(3-metoxifenil)ciclohexil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-cloro-3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(1-(3-etoxifenil)-4-metilciclohexil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 35 N-(1-(3-etoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-sulfamoilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(N-etilsulfamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-oxo-2-o-toliletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 40 N-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-metiltiofen-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-oxo-2-feniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 45 N-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(tiofen-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((1-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 50 N-(2-(3-nitrofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(4-bromofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-metilisoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-oxo-2-(piridin-3-il)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 55 N-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(4-nitrofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(metilsulfonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 60 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2,4-difluoro-3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3-etoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(1-(3-etoxifenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 65 N-((1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(tiazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

- ácido 3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-5-*terc*-butilfuran-2-carboxílico;  
 N-((1H-imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(oxazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((2-bromotiofen-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5 N-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(3-fluorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 10 N-(1-(3-fluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(5-fluoro-2-metilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2,5-difluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3,5-difluorobencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 15 N-((5-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(furan-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((1H-indazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 20 N-((5-(2-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(imidazol[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-ciclopropilisoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((4-bromotiazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 25 N-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((1H-pirazol-4-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-(furan-2-il)isoxazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 30 N-((1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 ácido 4-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-2,5-dimetilfuran-3-carboxílico;  
 N-(benzo[b]tiofen-3-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-(3-clorotiofen-2-il)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-clorobenzo[b]tiofen-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 35 N-((4-bromo-1-etil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(benzo[d]oxazol-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilmetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 40 N-((1H-indol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((5-fenil-1H-imidazol-2-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((2,5-dimetilfuran-3-il)metil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 45 (S)-N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(1-(3-fluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(metilsulfonamido)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 50 N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acetato de (S)-metilo;  
 ácido (S)-2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acético;  
 55 (S)-N-(1-(2-Clorofenil)-2-(metilamino)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-2-fenilacetato de (S)-metilo;  
 2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoato de (S)-*terc*-butilo;  
 ácido (R)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoico;  
 ácido (S)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-2-fenilacético;  
 60 2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoato de (R)-*terc*-butilo;  
 (S)-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-4-fenilbutanoato de (R)-metilo;  
 (R)-N-(1-ammo-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 ácido (S)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)-3-fenilpropanoico;  
 65 (S)-N-(1-(2-clorofenil)-2-(dimetilamino)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(2-amino-1-(2-clorofenil)-2-oxoetil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

- 2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acetato de (R)-metilo;  
 ácido (R)-2-(2-clorofenil)-2-(5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)acético;  
 3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo;  
 ácido 3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico;
- 5 N-(3-(Metilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-carbamoilbencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(etilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(dimetilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 10 N-(3-(pirrolidin-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(azetidín-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(etil(metil)carbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-((2-metoxietil)(metil)carbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(piperidin-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 15 N-(3-(morfolin-4-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(ciclopropilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(3-metoxiazetidín-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(3-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(3-(3-metoxipirrolidin-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 20 N-(3-(3-fluoroazetidín-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(3,3-difluoroazetidín-1-carbonil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)tiazol-4-carboxilato de etilo;  
 ácido 2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)tiazol-4-carboxílico;
- 25 N-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(2-(azetidín-1-il)pirimidín-5-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(1H-imidazol-4-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 30 3-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)furan-2-carboxilato de metilo;  
 N-(3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(2-metoxitiazol-4-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(imidazo[1,2-a]pirimidín-3-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 35 N-(3-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(2-(metilsulfonil)pirimidín-5-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo;  
 3-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *terc*-butilo;
- 40 N-(3-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-il)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-(3-((5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)fenil)oxazol-4-carboxilato de etilo;  
 3-((5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo;  
 ácido 3-((5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico;
- 45 N-(3-(2-Hidroxil-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(1-(3,5-difluorofenil)etil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(ciclopropilcarbamoil) bencil)-5-metil-5H-cromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(etilcarbamoil)bencil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-carbamoilbencil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 50 N-(3-(ciclopropilmetilcarbamoil)bencil)-5-metil-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5-metil-N-(3-(metilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5-metil-N-(3-(1-metilciclopropilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5-metil-N-(3-(((R)-tetrahidrofurano-2-il)metilcarbamoil)bencil)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 55 (R)-N-(1-Feniletíl)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(2-Amino-1-feniletíl)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (±)-N-(1-(6-Metoxipiridin-2-il)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((3S,4R)-4-Fenilpirrolidin-3-il)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 60 (R)-N-(1-(2-clorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-metoxibencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(4-cloro-2-fluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3,5-difluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(difluorometoxi)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;
- 65 (R)-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(1-hidroxil-3-fenilpropan-2-il)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 3-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo;

- ácido 3-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico;  
 N-(3-((2-Hidroxi-2-metilpropil)carbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(Etilcarbamoil)-4-fluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(etilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5 N-(3-(metilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (S)-N-(3-((1-etilpirrolidin-2-il)metilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoato de metilo;  
 N-(3-(1-metilazetidín-3-ilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 ácido 5-((6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico;  
 10 (R)-N-(3-(pirrolidin-2-ilmetilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(4-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 3-((6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo;  
 ácido 3-((6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico;  
 6-Etil-N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 15 3-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo;  
 ácido 3-((6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)benzoico;  
 N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-metil-N-(3-(metilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(etilcarbamoil)bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 20 N-(3-(ciclopropilmetilcarbamoil)bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-metil-N-(3-(1-metilciclopropilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-carbamoilbencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(ciclopropilcarbamoil)bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 25 N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-(((S)-1-etilpirrolidin-2-il)metilcarbamoil)bencil)-6-metil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 ácido 5-((6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamido)metil)-2-fluorobenzoico;  
 6-etil-N-(3-(etilcarbamoil)-4-fluorobencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 30 6-etil-N-((R)-1-feniletíl)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(3-cianobencil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-ciclopropil-N-((R)-1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 35 N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-ciclopropil-N-((R)-1-feniletíl)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida  
 6-ciclopropil-N-(2-fluoro-5-metoxibencil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-ciclopropil-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-cloro-4-fluorobencil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 40 N-(3-cianobencil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-ciclopropil-N-((R)-1-(4-fluorofenil)etil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-etil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(2-cloro-6-fluorobencil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 45 6-etil-N-(3-hidroxi-1-fenilpropil)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(1-(2-clorofenil)ciclopropil)-6-ciclopropil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-alil-N-((R)-1-feniletíl)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-(2,3-dihidroxipropil)-N-((R)-1-feniletíl)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-Feniletíl)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 50 (S)-N-(2-Amino-1-feniletíl)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 3-((6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamido)metil)benzoato de metilo;  
 (±)-N-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)etil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 N-(2-clorobencil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 55 N-((3S,4R)-4-fenilpirrolidin-3-il)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 N-(3-(2-hidroxi-2-metilpropilcarbamoil)bencil)-6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamida;  
 ácido 3-((6H-isocromeno[4,3-d]pirimidin-8-carboxamido)metil)benzoico;  
 (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-oxo-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 (R)-5-Oxo-N-(1-feniletíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 60 (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 (R)-6-(2-(Dimetilamino)etil)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 (R)-6-Etil-5-oxo-N-(1-feniletíl)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 2-acetamido-N-((1R)-1-feniletíl)-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 65 N-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[3-(dimetilamino)-1-fenilpropil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;

N-[(2-cloro-5-fluorofenil)metil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[1-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[1-(2-fluorofenil)-2-hidroxietil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 5 N-[(2,6-difluorofenil)metil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[1-(2,6-difluorofenil)etil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[(1S)-2-metoxi-1-feniletil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-amino-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-5H-cromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-(2,3-dihidroxiopropil)-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 10 6-ciclopropil-N-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[(1S)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 15 2-fluoro-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[[3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil]fenil]metil]-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[[3-[(2-hidroxi-2-metilpropil)carbamoil]fenil]metil]-6H-isocromeno [3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[[3-(etilcarbamoil)-4-fluorofenil]metil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[[3-(etilcarbamoil)-4-fluorofenil]metil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 20 6-etil-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6-etil-N-[(1R)-3-hidroxi-1-fenilpropil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 6,6-dimetil-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-amino-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 25 2-acetamido-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-amino-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-6,6-dimetil-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-amino-N-[(1S)-1-(2,6-difluorofenil)-2-hidroxietil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-acetamido-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 30 2-(3-metilbutanamido)-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-[(1R)-1-feniletil]-2-(3-fenilpropanamido)-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 2-[3-(morfolin-4-il)propanamido]-N-[(1R)-1-feniletil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-8-carboxamida;  
 N-(8-[[[(1R)-1-feniletil]carbamoil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il]carbamato de metil);  
 N-(8-[[[(1R)-1-feniletil]carbamoil]-6H-isocromeno[3,4-c]piridin-2-il]carbamato de propan-2-ilo);  
 35 (R)-6-Alil-N-(1-(4-fluorofenil)etil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-5-oxo-6-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(4-Fluorofenil)etil)-6-(2-hidroxietil)-5-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][2,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 6-(2-metoxietil)-5-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]-5H,6H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 6-(2-metoxietil)-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-5-oxo-5H,6H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 40 N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-5-oxo-5H,6H-benzo[c]2,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-(3-Metoxibencil)-5-metil-6-oxo-5,6-dihidrobenzo[c][1,7]naftiridin-8-carboxamida;  
 5-etil-N-[(3-metoxifenil)metil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-[(3-metoxifenil)metil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-[(2-clorofenil)metil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 45 6-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-[(2-clorofenil)metil]-5-metil-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-[(3-metoxifenil)metil]-5-metil-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 5-etil-6-oxo-N-[(1R)-1-feniletil]-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 50 5-etil-N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-6-oxo-5H,6H-benzo[c]1,7-naftiridin-8-carboxamida;  
 N-[(3-metoxifenil)metil]-9H-pirido [3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-N-(1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 N-(2-clorobencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 55 N-(2-hidroxi-1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 N-(3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 3-(3-metoxifenil)-3-(9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamido)propanoato de etilo;  
 N-(2-clorobencil)-9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 60 (R)-9-metil-N-(1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 N-(3-metoxibencil)-9-metil-9H-pirido [3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 9-metil-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 N-(3-fluorobencil)-9-metil-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 N-(2-clorobencil)-9-(ciclopropilmetil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 65 9-etil-N-(2-hidroxi-1-feniletil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-4-fluoro-N-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-7-carboxamida;

- 4-fluoro-*N*-(3-metoxibencil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 4-fluoro-*N*-(3-fluorobencil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(2,6-difluorobencil)-4-fluoro-9H-pirido[3,4-*b*] indolo-7-carboxamida;  
 (R)-1-fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 5 1-fluoro-*N*-(3-metoxibencil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(2-clorobencil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(3-metoxibencil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-*N*-(1-feniletil)-9-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 10 1-fluoro-*N*-(3-fluorobencil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(2,6-difluorobencil)-1-fluoro-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(2-clorobencil)-1-fluoro-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-3-fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 3-fluoro-*N*-(3-fluorobencil)-9H-pirido [3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(3-cianobencil)-1-fluoro-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 15 (R)-9-etil-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 9-etil-*N*-(3-metoxibencil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(3-clorobencil)-9-etil-9H-pirido[3,4-*b*] indolo-7-carboxamida;  
*N*-(3-cianobencil)-9-etil-9H-pirido[3,4-*b*] indolo-7-carboxamida;  
 9-etil-*N*-(2-fluorobencil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 20 (R)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)-4-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
*N*-(2-fluoro-5-metoxibencil)-4-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 (R)-*N*-(1-feniletil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 N-(2-clorobencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 25 N-(3-fluorobencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 N-(2-hidroxi-1-feniletil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida, TFA;  
 N-(4-fluorobencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida, TFA;  
 N-(4-metoxibencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 N-(3-cianobencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 30 N-(2-fluorobencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 N-(3-(metilsulfonamido)bencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 N-((2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 N-(3-hidroxi-1-(3-metoxifenil)propil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 4-fluoro-*N*-(3-metoxibencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 35 (R)-4-fluoro-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 (R)-1-(difluorometil)-*N*-(1-(3-metoxifenil)etil)benzofuro[2,3-*c*] piridin-7-carboxamida;  
 1-(difluorometil)-*N*-(2-fluoro-5-metoxibencil)benzofuro[2,3-*c*]piridin-7-carboxamida;  
 (R)-9-(Cianometil)-*N*-(1-feniletil)-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 N-(2-Clorobencil)-1-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 40 (R)-*N*-(1-(3-Metoxifenil)etil)-1-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 (R)-*N*-(1-(3-Metoxifenil)etil)-3-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 N-(2-Fluoro-5-metoxibencil)-1-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida;  
 N-(3-Metoxibencil)-1-metil-9H-pirido[3,4-*b*]indolo-7-carboxamida.
- 45 15. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en terapia.
- 50 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades asociadas a la enzima ROCK2.
18. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, para la profilaxis y/o el tratamiento de cánceres, inflamación, enfermedades infecciosas, VIH, disfunción eréctil, enfermedades y trastornos cardiovasculares,  
 55 hipertensión, angina de pecho, isquemia cerebral, vasoespasma cerebral, isquemia miocárdica, vasoespasma coronario, insuficiencia cardíaca, hipertrofia miocárdica, aterosclerosis, restenosis, lesiones de la médula espinal, degeneración neuronal, trastornos trombóticos, asma, glaucoma y osteoporosis.