

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 088**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) A61K 31/4725	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/455	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01) A61K 31/496	(2006.01)
C07D 403/14	(2006.01)	
C07D 417/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2014** **PCT/GB2014/052510**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015** **WO15022546**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2014** **E 14755117 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018** **EP 3033336**

54 Título: **Inhibidores de la calicreína plasmática**

30 Prioridad:

14.08.2013 US 201361865732 P
14.08.2013 US 201361865756 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.06.2018

73 Titular/es:

KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
Porton Down
Salisbury, SP4 0JQ, GB

72 Inventor/es:

EDWARDS, HANNAH JOY;
EVANS, DAVID MICHAEL;
MEGHANI, PREMJI y
NOVAK, ANDREW RICHARD

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 674 088 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).

Inhibidores de la calicreína plasmática**DESCRIPCIÓN**

- 5 La presente invención se refiere a inhibidores de la calicreína plasmática y a composiciones farmacéuticas que los contienen y a los usos de dichos derivados.

Antecedentes de la invención

- 10 Los inhibidores de la presente invención son inhibidores de la calicreína plasmática y tienen una serie de aplicaciones terapéuticas, en particular en el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

- 15 La calicreína plasmática es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas a partir de cininógenos (véase K. D. Bhoola et al., "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, pág. 483-493; J. W. Bryant et al., "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry, 7, p234-250, 2009; K. D. Bhoola et al., Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; y D. J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada intrínseca de la coagulación de la sangre aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradicinina o escisión enzimática. La precalicreína plasmática está codificada por un solo gen y se sintetiza en el hígado. Es secretada por los hepatocitos como una precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo heterodimérico unido a cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de receptores acoplados a proteína G y antagonistas de cininas (tales como antagonistas de bradiquinina) se han investigado anteriormente como agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de una serie de trastornos (F. Marceau y D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

- 30 Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en una serie de trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de la serpin C1 esterasa. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la esterasa C1 sufren angioedema hereditario (AEH), que produce hinchazón intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante episodios agudos contienen niveles altos de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular, liberando bradiquinina, que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor grande de la proteína calicreína plasmática trata eficazmente el AEH mediante la prevención de la liberación de bradicinina que causa un incremento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), un inhibidor de la calicreína plasmática para el tratamiento del angioedema hereditario y la prevención de la pérdida de sangre en la cirugía cardiotorácica con bombeo " Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187-99).

- 40 El sistema de calicreína-quinina plasma es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a disfunciones vasculares de la retina en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, pág. 1590-98). Además, la administración del inhibidor de la calicreína plasmática ASP-440 mejoró tanto las anomalías de permeabilidad vascular de la retina como del flujo sanguíneo de la retina en ratas diabéticas. Por lo tanto un inhibidor de la calicreína plasmática debe tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y edema macular diabético.

- 50 Otras complicaciones de la diabetes, tales como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas las cuales están asociadas con la calicreína plasmática, también pueden considerarse objetivos para un inhibidor de la calicreína plasmática.

- Anteriormente se han descrito inhibidores de molécula pequeña y sintéticos de la calicreína plasmática, por ejemplo por en Garrett et al. ("Peptide aldehyde...." J. Peptide Res. 52, pág. 62-71 (1998)), T. Griesbacher et al. ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats" British Journal of Pharmacology 137, pág. 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein", documento WO03/076458), Szelke et al. ("Kininogenase inhibitors", documento WO92/04371), D. M. Evans et al. (Immunopharmacology, 32, pág. 115-116 (1996)), Szelke et al. ("Kininogen inhibitors" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors". Documento WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res 27, pág. 1929-34 (1994)), Kettner et al. (documento US 5.187.157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, pág. 1079-1090 (1993)), W. B. Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, pág. 2034-2036 (2006)), Okada et al. ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship" Chem. Pharm. Bull. 48, pág. 1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use", documento

WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, pág. 545–553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein", documento WO08/016883), Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors", documento WO2011/118672) y Kolte et al. ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor", British Journal of Pharmacology (2011), 162 (7), 1639–1649). Asimismo, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) describen análogos peptídicos ciclados que son inhibidores de plasmina humana y la calicreína plasmática.

Hasta la fecha, no se ha aprobado ningún inhibidor sintético de molécula pequeña de la calicreína plasmática para uso médico. Las moléculas descritas en la técnica conocida sufren limitaciones, tales como mala selectividad sobre enzimas relacionadas, tales como KLK1, trombina y otras proteasas de serina, y escasa disponibilidad oral. Los inhibidores proteicos grandes de la calicreína plasmática presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se ha notificado para Ecallantide. Por lo tanto sigue existiendo una necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, la gran mayoría de las moléculas en la técnica conocida cuentan con una funcionalidad de amidina o guanidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden tener limitada la permeabilidad intestinal y, por tanto, la disponibilidad oral. Por ejemplo, Tamie J. Chilcote y Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema", ARVO 2012 6–9 de mayo de 2012, Fort Lauderdale, Florida, Presentación 2240) han informado de que ASP-440, una benzamidina, tiene una disponibilidad oral escasa. Adicionalmente se ha notificado que la absorción se puede mejorar mediante la creación de un profármaco, tal como ASP-634. Sin embargo, es bien sabido que los profármacos pueden sufrir varios inconvenientes, por ejemplo, mala estabilidad química y potenciañ toxicidad por el vehículo inerte o por metabolitos inesperados. En otro informe, se reivindican amidas de indol como compuestos que pueden superar los problemas asociados a fármacos que poseen un ADME-tox y propiedades fisicoquímicas malos e inadecuados, aunque no se presenta ni se reivindica inhibición contra la calicreína plasmática (Griffioen et al., "Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", documento WO2010/142801).

BioCryst Pharmaceuticals Inc ha informado del descubrimiento del inhibidor de la calicreína plasmática disponible por vía oral BCX4161 ("BCX4161 ("BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase 1 Study In Healthy Volunteers", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volumen 133, Número 2, suplemento de febrero de 2014, página AB39 y "A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma", Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volumen 133, número 2, suplemento de febrero de 2014, página AB40). embargo, las dosis humanas son relativamente grandes, encontrándose actualmente en ensayo en estudios preliminares de eficacia a dosis de 400 mg tres veces al día.

Solo hay algunos informes de inhibidores de la calicreína plasmática que no cuentan con funcionalidades guanidina o amidina. Un ejemplo es Brandl *et al.* ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein", documento WO2012/017020), which describen compuestos que presentan una funcionalidad aminopiridina. La eficacia oral en un modelo de rata se demuestra a las dosis relativamente altas de 30 mg / kg y 100 mg / kg, pero no se indica el perfil farmacocinético. Por lo tanto, aún no se sabe si tales compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica. Otros ejemplos son Brandl *et al.* ("Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors" documento WO2013/111107) y Flohr *et al.* ("5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors" documento WO2013/111108). Sin embargo, ninguno de estos documentos informa acerca de ningún dato *in vivo* y, por lo tanto, no se sabe todavía si tales compuestos proporcionarán suficiente eficacia o disponibilidad oral para progresar a la clínica.

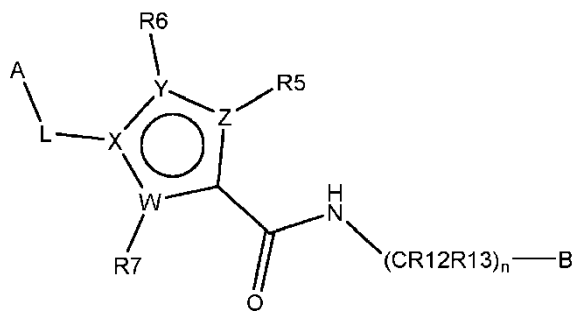
Por lo tanto sigue existiendo una necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la calicreína plasmática que tendrán utilidad para tratar una amplia gama de trastornos, en particular para reducir la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Los compuestos preferidos poseerán un buen perfil farmacocinético y, en particular, serán adecuados como fármacos para administración oral.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una serie de amidas que son inhibidores de la calicreína plasmática. Estos compuestos demuestran una buena selectividad por la calicreína plasmática y son potencialmente útiles en el tratamiento de alteración de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular, el angioedema hereditario, la diabetes, la pancreatitis, la hemorragia cerebral, neuropatías, miocardiopatías, neuropatías, la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, el shock séptico, la hipotensión, cáncer, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la cirugía de derivación cardiopulmonar y las hemorragias postoperatorias. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas de los inhibidores. También se desvela el uso de las composiciones como agentes terapéuticos y métodos de tratamiento usando estas composiciones.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

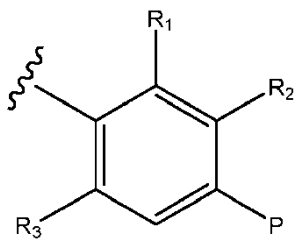
En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



Fórmula (I)

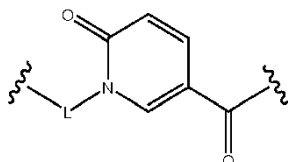
en la que

B se selecciona de isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido y 1H-pirrólo [2,3-b]piridina opcionalmente sustituido, en el que dicho o dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9;
o B es:



n es 1;

W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, de C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N, y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros;
o el anillo que contiene W, X, Y y Z es:

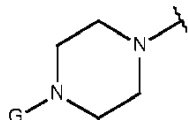


en la que

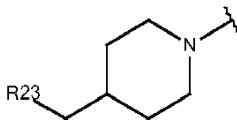
R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 y CF₃;

R16 se selecciona independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, NR8R9, arilo, heteroarilo y CF₃;

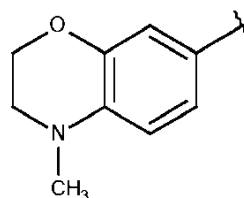
A se selecciona de arilo, heteroarilo y un grupo sustituyente seleccionado de las fórmulas (A), (B), (C) y (D);



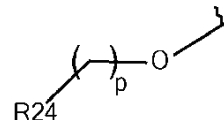
Fórmula (A)



Fórmula (B)



Fórmula (C)



Fórmula (D)

en la que:

G se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, CO-arilo, SO₂-arilo, (CH₂)_{me}-arilo y (CH₂)_m-heteroarilo;
m se selecciona de 0 y 1;

p se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R23 se selecciona de arilo y heteroarilo;

R24 se selecciona de arilo y heteroarilo;

L es un enlazador seleccionado de $-(\text{CHR}17)-$ y $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$;

R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo y halo;

P es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$;

R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo;

R12 y R13 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo;

R17 se selecciona entre alquilo y OH;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), OH, CN, CF_3 , $-\text{COOR}10$, $\text{CONR}10\text{R}11$, flúor, fenilo y $\text{NR}12\text{R}13$;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono;

un éter cíclico es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono ($\text{C}_3\text{-C}_6$); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, OCH_3 , CN, CF_3 , $\text{COOR}10$, $\text{CONR}10\text{R}11$, flúor y $\text{NR}10\text{R}11$;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-O-heteroarilo}$, arilo^b, $-\text{O-arilo}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-arilo}^b$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-heteroarilo}$, $-\text{COOR}10$, $-\text{CONR}10\text{R}11$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-NR}14\text{R}15$, CF_3 y $-\text{NR}10\text{R}11$;

arilo^b es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, $-\text{COOR}10$, $-\text{CONR}10\text{R}11$, CF_3 y $\text{NR}10\text{R}11$;

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, $\text{NR}8$, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-arilo}$, heteroarilo^b, $-\text{COOR}10$, $-\text{CONR}10\text{R}11$, CF_3 y $-\text{NR}10\text{R}11$;

heteroarilo^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, $\text{NR}8$, S y O; en el que el heteroarilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-arilo}$, heteroarilo^b, $-\text{COOR}10$, $-\text{CONR}10\text{R}11$, CF_3 y $\text{NR}10\text{R}11$;

R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo; o R10 y R11 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y y que puede estar opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo, alcoxi, $\text{COOR}8$, OH, F y CF_3 ;

R14 y R15 se seleccionan, independientemente, de alquilo, arilo^b y heteroarilo^b; o R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y opcionalmente puede estar sustituido con oxo;

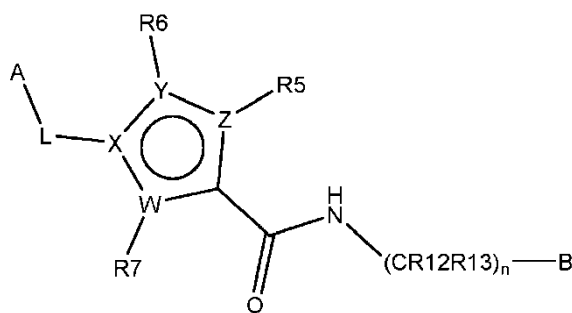
y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se desvela en el presente documento un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento o un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención engloba todas dichas formas solvatadas.

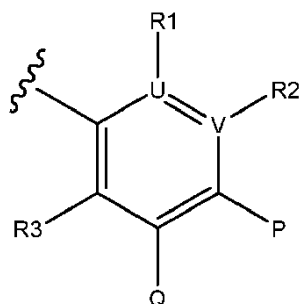
También se desvelan compuestos de fórmula la



Fórmula (Ia)

en la que

5 B es



or B es un anillo bicíclico condensado 6,5- o 6,6-heteroaromático, que contiene N y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S que está opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9;

n es 0, 1 o 2;

W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, entre C(R16)–C, C(R16)=C, C, N, O y S de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros;

en la que

R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, halo, OG, arilo, heteroarilo y CF₃; y

R16 se selecciona independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo y CF₃;

A se selecciona entre arilo, heteroarilo y un anillo no aromático de cinco o seis miembros que contiene N o NR10 y que contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, en el que dicho anillo está opcionalmente condensado a fenilo;

L es un enlazador seleccionado de entre un enlace covalente, $-(CH_2)_{1-10}-$, $-O-(CH_2)_{2-10}-$, $-(CH_2)_{1-10}-O-(CH_2)_{1-10}-$, $-(CH_2)_{1-10}-NH-(CH_2)_{1-10}-$, $-CONH-(CH_2)_{1-10}-$, $-CO-$ y $-SO_2-$;

U y V se seleccionan, independientemente, de entre C y N, de tal manera que el anillo aromático que contiene U y V es fenilo, piridina o pirazina;

R1 está ausente cuando U es N;

R2 está ausente cuando V es N;

o, cuando está presente, R1 y R2 se seleccionan, independientemente, de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃;

R3 se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃;

P es H y Q es $-C(R18)(R19)NH_2$, o P es $-C(R18)(R19)NH_2$ y Q es H;

R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo;

R12 y R13 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo;

R18 y R19 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo o un éter cíclico;

alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi (C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, flúor y NR12R11;

cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono;

un éter cíclico es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con

1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF₃, COOR10, CONR10R11, flúor y NR10R11;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, -(CH₂)₀₋₃-O-heteroarilo, arilo^b, -O-arilo^b, -(CH₂)₁₋₃-arilo^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo, -COOR10, -CONR10R11, -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, CF₃ y -NR10R11;

arilo^b es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ y NR10R11;

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR8, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo, heteroarilo^b, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ y -NR10R11;

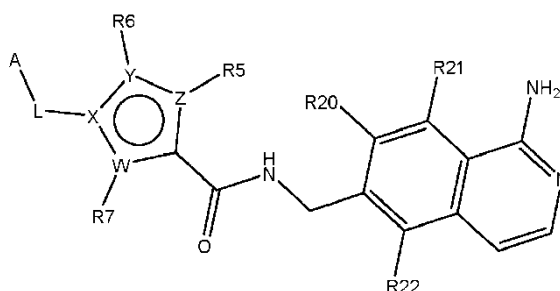
heteroarilo^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR8, S y O; en el que el heteroarilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo, heteroarilo^b, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ y NR10R11;

R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo; o R10 y R11 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles;

R14 y R15 se seleccionan, independientemente, de alquilo, arilo^b y heteroarilo^b; o R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y opcionalmente puede estar sustituido con oxo;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), como se define en la fórmula (II),

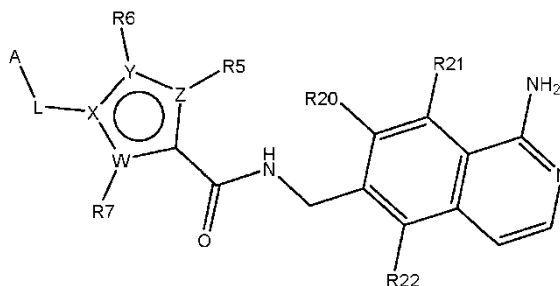


Fórmula (II)

en la que R20, R21 y R22 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl; y en la que A, L, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), como se define en la fórmula (II),



Fórmula (II)

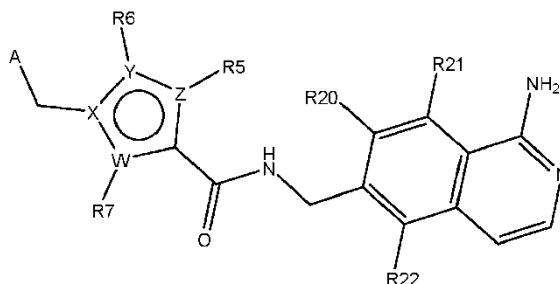
en la que R20, R21 y R22 se seleccionan independientemente entre H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl;

L es un enlazador seleccionado entre $-(\text{CHOH})-$ y $-(\text{CH}_2)_{1-6}-$;

y en la que A, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), como se define en la fórmula (III),

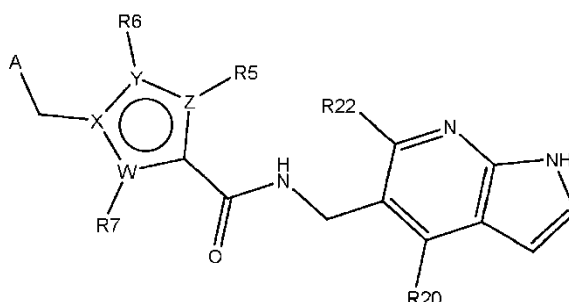


Fórmula (III)

en la que R20, R21 y R22 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl; y en la que AA, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), como se define en la fórmula (IV),

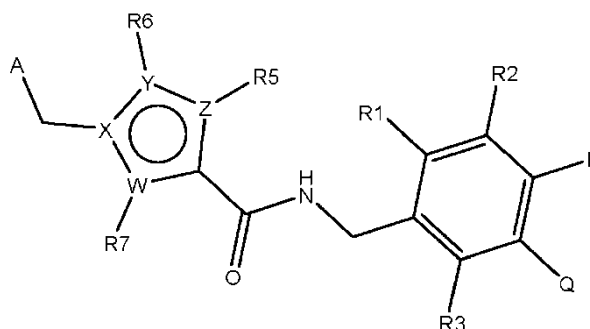


Fórmula (IV)

en la que R20 y R22 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl; y en la que AA, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I), como se define en la fórmula (V),



Fórmula (V)

en la que Q es H, y A, W, X, Y, Z, R1, R2, R3, R5, R6, R7 y P son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior;

y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

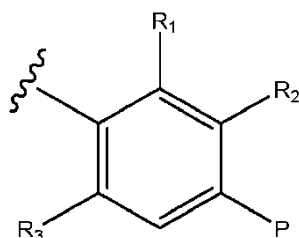
La presente invención comprende también los siguientes aspectos y combinaciones de los mismos:

5 Los compuestos de fórmula (I) en la que B es opcionalmente isoquinolinilo monosustituido, disustituido o trisustituido, en el que dicho o dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ y NR₈R₉; en la que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H y alquilo.

10 Los compuestos de fórmula (I) en la que B es isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional se selecciona entre alquilo, alcoxi, OH y NR₈R₉; en la que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H y alquilo.

15 Los compuestos de fórmula (I) en la que B es 1H-pirrolo[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida, en la que dicho o dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR₈, CONR₈R₉, CF₃ y NR₈R₉; en la que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H y alquilo.

Los compuestos de fórmula (I) en la que B es:



20 y en la que R₁, R₂, R₃ y P son como se definen de acuerdo con la fórmula (I) anterior.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que B es isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NR₈R₉; en la que R₈ y R₉ se seleccionan independientemente entre H y alquilo.

25 Son los más preferentes los compuestos de fórmula (I) en la que B es isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NR₈R₉; en la que R₈ y R₉ son H.

30 Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (V) en las que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente entre H, metilo y F.

Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (V) en las que R₁ se selecciona entre H y metilo.

35 Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (V) en las que R₂ se selecciona entre H y F.

Los compuestos de fórmula (I) o fórmula (V) en las que R₃ se selecciona entre H y alquilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) o fórmula (V) en las que R₃ se selecciona entre H y metilo.

40 Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV) en las que R₂₀, R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente entre H y alquilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (II) o fórmula (III) en las que R₂₀, R₂₁ y R₂₂ son H.

45 Se prefieren los compuestos de fórmula (IV) en la que R₂₀ y R₂₂ son H.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan, independientemente, entre H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo.

50 Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre H y metilo.

Son más preferentes los compuestos de fórmula (I) en la que R₁₂ y R₁₃ son H.

55 Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V), en las que W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, C=N, C(R₁₆)-C, C(R₁₆)=C, C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros;

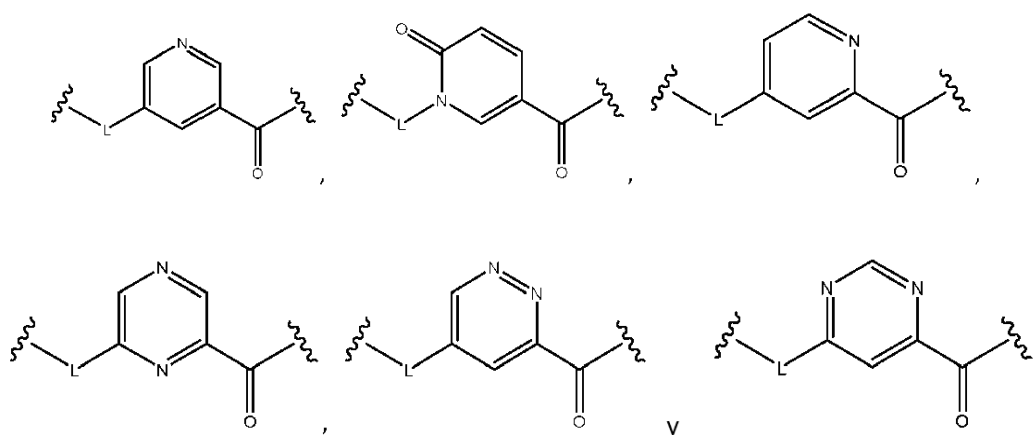
Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V), en las que W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, =N, C, C(R16)–C, C(R16)=C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros; en el que R16 se selecciona entre H, alquilo y OH. Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V), en las que W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, C, C(R16)–C, C(R16)=C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros; en el que R16 se selecciona entre H, alquilo y OH.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que, W es C o N.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que, X se selecciona de C, C(R16)–C, C(R16)=C o N.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que, X se selecciona de C(R16)–C o C(R16)=C y R16 es H; Y es N; y W y Z son C.

Los más preferidos son compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que W, X, Y y Z forman un heterociclo aromático de seis miembros seleccionado de:



Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en donde, R5, R6 y R7 están independientemente ausentes, o se seleccionan independientemente de R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, –NR8COR9 y CF₃.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en donde, R5, R6 y R7 están independientemente ausentes, o se seleccionan independientemente de R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo y CF₃.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R5 se selecciona de H, alquilo, y OH; y en las que R6 y R7 están independientemente ausentes o son H.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) o fórmula (IV), en las que R5 se selecciona de H, metilo y OH; R6 está ausente; y R7 es H.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R14 y R15 se seleccionan, independientemente, de alquilo, arilo^b y heteroarilo^b; o R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y opcionalmente puede estar sustituido con oxo.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R14 y R15 se seleccionan, independientemente, de alquilo y heteroarilo^b; o R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y opcionalmente puede estar sustituido con oxo.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y opcionalmente puede estar sustituido con oxo.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R16 se selecciona independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, NR8R9, arilo, heteroarilo y CF₃.

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R16 se selecciona independientemente de H y alcoxi y OH.

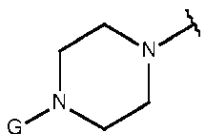
Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R16 es H.

Compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en las que, L es $-(CH_2)_{1-6}-$ o $-(CHR17)-$.

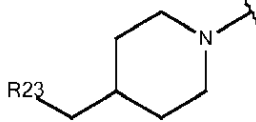
Se prefieren los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en las que, L es $-(CH_2)_{1-6}-$ o $-(CHOH)-$.

Los más preferidos son los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) en las que L es $-CH_2-$.

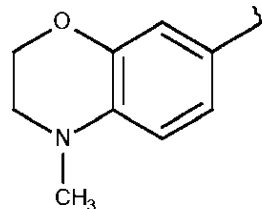
Compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A se selecciona de arilo, heteroarilo y un grupo sustituyente seleccionado de las fórmulas (A), (B), (C) y (D):



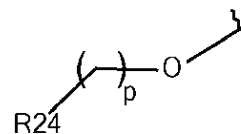
Fórmula (A)



Fórmula (B)



Fórmula (C)



Fórmula (D)

en las que:

G se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, CO-arilo, SO₂-arilo, (CH₂)_m-arilo y (CH₂)_m-heteroarilo;

m se selecciona de 0 y 1;

p se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R23 se selecciona de arilo y heteroarilo;

R24 se selecciona de arilo y heteroarilo;

en el que alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo son como se definen de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (Ia) anterior.

Compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A se selecciona de arilo, heteroarilo y un sustituyente seleccionado de las fórmulas (C) y (D).

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A se selecciona de arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido como se especifica de acuerdo con la fórmula (I) o fórmula (Ia) anteriores.

Compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A es heteroarilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -COOR10, -CONR10R11, CF₃ y -NR10R11; en las que R10 y R11 se seleccionan de H y alquilo o R10 y R11 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces; y en las que alquilo, alcoxi y arilo son como se ha definido de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (Ia) anterior.

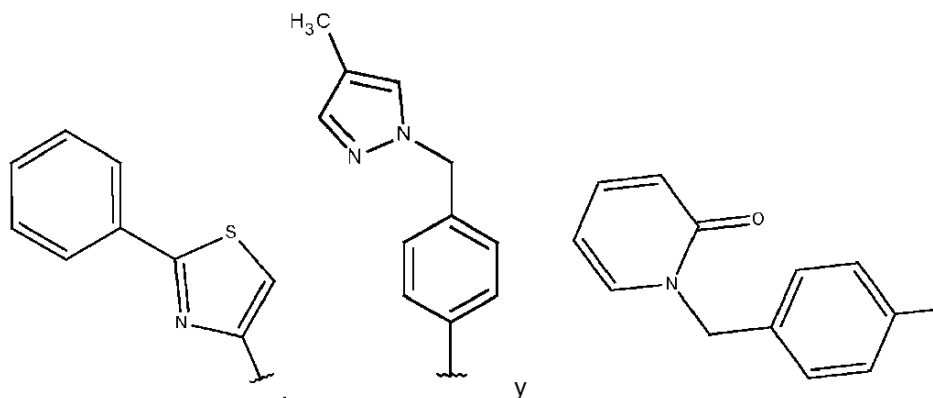
Compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A es heteroarilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo y piperidinilo; y en la que alquilo, alcoxi y arilo son como se ha definido de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (Ia) anterior.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A es heteroarilo sustituido con fenilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A es tiazolilo sustituido con fenilo.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A es fenilo sustituido con heteroarilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo y $-(CH_2)_{1-3}$ -NR¹⁴R¹⁵; y en las que heteroarilo, R¹⁴ y R¹⁵ son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (Ia) anteriores.

- 5 Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que A se selecciona de:



- 10 Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que p se selecciona de 0, 1, 2 y 3.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que p es 2.

- 15 Compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R²³ y R²⁴ se seleccionan independientemente de arilo y heteroarilo; en las que arilo y heteroarilo son como se ha definido de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (Ia) anteriores.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV) o fórmula (V) en las que R²³ y R²⁴ son heteroarilo; en las que heteroarilo es como se ha definido de acuerdo con la fórmula (I) o la fórmula (Ia) anteriores.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado de entre:

- 25 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-4-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-oxo-[(4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-(hidroxi(4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil)metil)nicotinamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]pirimidin-2-carboxamida;
 30 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]pirazin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirazin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridazin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-1-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]-6-oxopiridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]-6-oxopiridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 35 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-(metilamino)-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-2-metil-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-(quinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(3-metoxi-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 40 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(4-metilpirazol-1-il)etoxi]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 45 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(dietilamino)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-[isopropil(metil)amino]piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 50 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;

N-[(1-Aminoisquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[[4-(Aminometil)-2-metilfenil]metil]-5-[[4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[[4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil]metil]-5-[[4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[[4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil]metil]-6-[[4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil]metil]pirazin-2-carboxamida;
 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aplicaciones terapéuticas

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la caliceína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de estados patológicos para los que el exceso de actividad de la caliceína plasmática es un factor causal.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en medicina.

También se divulga el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática, en la que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática

(a) se selecciona de alteración de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatías, miocardiopatías, neuropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia postoperatorias; o
 (b) permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

También se divulga un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En un aspecto, las enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de la caliceína plasmática incluyen alteración de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatías, miocardiopatías, neuropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia postoperatorias.

En otro aspecto preferido, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína plasmática es la permeabilidad vascular de la retina asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. Entre las terapias de combinación adecuadas se incluyen un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF), $\alpha\beta$ -integrina, esteroides, otros agentes que inhiben la caliceína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Entre los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención se incluyen los divulgados en el documento EP2281885A y por S. Patel en Retina, 2009 Jun;29 (6 Suppl):S45-8.

Cuando se emplea terapia de combinación, los compuestos de la presente invención y dichos agentes de combinación pueden existir en las mismas o diferentes composiciones farmacéuticas y pueden administrarse por separado, secuencialmente o simultáneamente.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con el tratamiento con láser de la retina. Se conoce la combinación de la terapia con láser con inyección intravítrea de un inhibidor de VEGF para el tratamiento del edema macular diabético (Elman M, Aiello L, Beck R, et al. "Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema" .Ophthalmology. 27 April 2010).

Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono (C₁–C₁₀) o de hasta 6 átomos de carbono (C₁–C₆) o de hasta 4 átomos de carbono (C₁–C₄). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₁–metilo, C₂–etilo, C₃–propilo y C₄–n–butilo.
- grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃–C₁₀) o de hasta 7 átomos de carbono (C₃–C₇) o de hasta 4 átomos de carbono (C₃–C₄). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₃–iso–propilo, C₄–sec–butilo, C₄–iso–butilo, C₄–terc–butilo y C₅–neo–pentilo.

cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

Cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono; en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado de entre alquilo, alcoxi y NR₁₀R₁₁; en el que R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de entre H y alquilo o R₁₀ y R₁₁ junto con el nitrógeno al que están fijados forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 dobles enlaces. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 7 átomos de carbono o de 3 a 6 átomos de carbono o de 3 a 5 átomos de carbono o de 3 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburos ligados a O que incluyen:

- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁–C₆) o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C₁–C₄). Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₁–metoxi, C₂–etoxi, C₃–n–propoxi y C₄–n–butoxi.
- grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃–C₆) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃–C₄). Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₃–iso–propoxi y C₄–sec–butoxi y terc–butoxi.

cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

A menos que se indique lo contrario, halo se selecciona de Cl, F, Br y I.

Arilo es como se ha definido anteriormente. Típicamente, arilo estará sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan de entre los indicados anteriormente. Entre los ejemplos de grupos arilo adecuados se incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente). Preferiblemente, arilo se selecciona de entre fenilo, fenilo sustituido (sustituido como se ha indicado anteriormente) y naftilo.

Heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados se incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente). Preferentemente, heteroarilo se selecciona de entre piridilo, benzotiazol, indol, N–metilindol, tiazol, tiazol sustituido, tiofenilo, furilo, pirazina, pirazol y pirazol sustituido; en los que los sustituyentes son como se ha indicado anteriormente.

El término "ligado a N", tal como en "heterocicloalquilo logado a N", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

El término "ligado a O", tal como en "residuo de hidrocarburo ligado a O", significa que el residuo de hidrocarburo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

En grupos tales como –COOR*, "–" indica el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológica o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando es adecuado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, entre las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que pueden formarse se incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N–metil–glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que se pueden formar se incluyen hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosيلات, bencenosulfonatos, naftalenodisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, alcanforatos, xinafoatos, p–acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbates, oleatos, bisulfatos y similares.

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

- 5 "Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry", 2ª ed. pág. 561–585 (2003) y en F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.
- 10 Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas o solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se usa cuando el disolvente es agua.
- 15 Cuando existen compuestos de la invención en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo, pero sin limitaciones, las formas *cis* y *trans*, las formas *E* y *Z*; las formas *R*, *S* y *meso*, las formas *ceto* y *enol*. A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas dichas formas isoméricas, incluyendo formas racémicas y otras mezclas de las mismas. En su caso, dichos isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). En su caso, dichos isómeros se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).
- 20

En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento al "tratamiento" incluyen referencias a tratamientos curativos, paliativos y profilácticos.

25

Procedimientos generales

- Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a lo largo del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma farmacéutica y la vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto(s) de la invención que puede impartir una característica funcional (es decir, control de la velocidad de liberación del fármaco) y / o no funcional (es decir, auxiliar de procesamiento o diluyente) a las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.
- 30
- 35

- 40 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como un sólido o líquido, tal como un comprimido, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán evidentes con facilidad para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).
- 45

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 50 Para el tratamiento de afecciones tales como la permeabilidad vascular de la retina asociadas con retinopatía diabética y edema macular diabético, los compuestos de la invención pueden administrarse en una forma adecuada para la inyección en la región ocular de un paciente, en particular, en una forma adecuada para inyección intravítrea. Se prevé que las formulaciones adecuadas para tal uso tomarán la forma de soluciones estériles de un compuesto de la invención en un vehículo acuoso adecuado. Las composiciones pueden administrarse al paciente bajo la supervisión del médico a cargo.
- 55

- Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.
- 60

- Las formulaciones parenterales son, típicamente, soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, excipientes tales como azúcares (incluyendo glucosa, manitol, sorbitol, etc. pero sin restringirse a las mismas), sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de un modo más adecuad en forma de una solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse junto con un vehículo adecuado tale como agua estéril sin pirógenos.
- 65

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (por ejemplo, ácido poliláctico, polilactida, poliláctido-co-glicólido, polycapro-lactona, polihidroxibutirato), poliolefinas y polianhidridos. Estas formulaciones se pueden administrar mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, pueden conseguirse con facilidad usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad, tales como tensioactivos, estructuras micelares y ciclodextrinas.

En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal y/o administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidos y líquidos (incluyendo múltiples fases o sistemas dispersos), tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen multipartículas o nanopartículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas (incluyendo rellenas de líquido); masticables; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden estar diseñadas para liberar los compuestos de la invención mediante una forma de liberación inmediata o de una manera con velocidad sostenida, en las que el perfil de liberación puede ser retardado, pulsado, controlado, sostenido o retardado y sostenido o modificado de tal manera que optimiza la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para liberar compuestos de una manera de velocidad sostenida son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que se pueden formular con dichos compuestos para controlar su liberación.

Entre los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida se incluyen polímeros degradables y no degradables que se pueden utilizar para liberar dichos compuestos mediante difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Entre los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida se incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma xantano, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

Entre las formulaciones líquidas (incluyendo sistemas de múltiples fases y dispersos) se incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y normalmente comprenden un vehículo, por ejemplo agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981–986.

La formulación de los comprimidos se trata en “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de 0,01 mg y 1.000 mg o entre 0,1 mg y 250 mg o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración.

La dosis total se puede administrar en dosis únicas o divididas y pueden, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será fácilmente capaz de determinar dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tales como lactantes y ancianos.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos ilustrados a modo de ejemplo en los ejemplos específicos proporcionados más adelante en el presente documento. Por otra parte, mediante la utilización de los procedimientos descritos en el presente documento, un experto habitual en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que entran dentro del alcance de la presente invención reivindicada en el presente documento. No obstante, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben

interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán con facilidad que para preparar estos compuestos se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos.

Los compuestos de la invención se pueden aislar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, como los descritos anteriormente en el presente documento.

Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los compuestos intermedios utilizados en la preparación de compuestos de la invención para evitar su participación no deseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Se pueden utilizar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 4ª edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para su uso en el presente documento es *tert*-butoxi carbonilo (Boc), que se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno, en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Como alternativa, el grupo protector de amino puede ser un grupo *benciloxicarbonilo* (Z) que puede retirarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno o un grupo *9-fluorenilmetiloxicarbonilo* (Fmoc) que se puede retirar mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias, tales como dietilamina o piperidina, en un disolvente orgánico. Los grupos carboxilo se protegen, típicamente, como ésteres, tales como metilo, etilo, *bencilo* o *tert*-butilo, que pueden todos eliminarse mediante hidrólisis en presencia de bases tales como hidróxido de litio o de sodio. Los grupos protectores de *bencilo* también se pueden retirar mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno mientras que los grupos *tert*-butilo también pueden retirarse mediante ácido trifluoroacético. Como alternativa, un grupo protector de éster de *tricloroetilo* se retira con *cinc* en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común adecuado para el uso en el presente documento es un éter metílico, las condiciones de desprotección comprenden reflujo en HBr acuoso al 48 % durante 1-24 horas o mediante agitación con tribromuro de borano en diclorometano durante 1-24 horas. Como alternativa, cuando un grupo hidroxilo está protegido como un éter *bencilico*, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos según la fórmula general (I) pueden prepararse mediante métodos de síntesis convencionales. Por ejemplo, una amina se puede acoplar usando condiciones de acoplamiento peptídico a un ácido alfa-carboxílico activado. Si está presente, un grupo funcional amina adicional puede estar adecuadamente protegido con amino con un grupo protector estándar, tal como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), *benciloxicarbonilo* (Z) o *9-fluorenilmetiloxicarbonilo* (Fmoc). El grupo activador puede ser *N*-hidroxisuccinimida. El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. Otros métodos estándar de acoplamiento peptídico incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hidroxibenzotriazol y carbodiimida, tal como carbodiimida soluble en agua o hexafluorofosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio o hexafluorofosfato de bromo-trispirolidino-fosfonio o hexafluorofosfato de 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (HATU) en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropiletilamina o *N*-metilmorfolina. En una segunda etapa típica, el grupo protector, si está presente, se elimina usando métodos estándar como se ha descrito previamente.

Una amina puede estar, típicamente, alquilada o acilada. La acilación puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente acilante, tal como un cloruro de acilo, por ejemplo cloruro de acetilo o cloruro de benzilo, en presencia de una base, típicamente una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La alquilación puede llevarse a cabo típicamente mediante el tratamiento con un haluro de alquilo o mediante alquilación reductora. Típicamente, en un procedimiento de alquilación reductora, se deja reaccionar la amina con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor adecuado, tal como cianoborohidruro sódico o acetoxiborohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como metanol, a temperatura ambiente.

Un compuesto de nitrilo puede reducirse típicamente mediante hidrogenación. La conversión se puede lograr en una sola etapa, ya sea por reducción directa del nitrilo mediante hidrogenación en un disolvente adecuado, tal como metanol, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón en presencia de un ácido, tal como ácido clorhídrico, o reducción con un borohidruro adecuado en presencia de un metal de transición adecuado, tal como cloruro de cobalto o níquel, en un disolvente adecuado tal como metanol a temperatura ambiente. Alternativamente, la amina protegida con *tert*-butoxicarbonilo (Boc) puede aislarse (utilizando, por ejemplo, el método descrito en S. Caddick y otros, Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3513) y posteriormente se desprotege por medios estándar descritos previamente para dar la amina.

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos siguientes en los que se usan las abreviaturas y definiciones siguientes:

DCM	Diclorometano
DMA	N,N-dimetilacetamida
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]Triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V)
h	Horas
HOBt	Hidroxibenzotriazol
CLEM	Cromatografía de líquidos con espectrometría de masas
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
MS	Espectro de masas
RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear, MHz a menos que se indique lo contrario, los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 400 MHz
Éter de pet.	Fracción de éter de petróleo con punto de ebullición a 60–80 °C
Ph	Fenilo
T.A.	temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético

Todas las reacciones se llevaron a cabo a una atmósfera de nitrógeno, a menos que se especifique lo contrario.

Los espectros de RMN de ^1H se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz) con referencia al disolvente de deuterio a temperatura ambiente.

Los iones moleculares se obtuvieron usando LCMS, que se llevó a cabo usando una columna Chromolith Speedrod RP-18 e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal de 10 % a 90 % 0,1 % de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{MeCN}$ en 0,1 % de $\text{HCO}_2\text{H}/\text{H}_2\text{O}$ durante 13 minutos, caudal 1,5 ml / min o usando Agilent, X-Select, ácido, 5-95 % de MeCN/agua durante 4 minutos. Los datos se recogieron usando un espectrómetro de masas ThermoFinnigan Surveyor MSQ con ionización por electropulverización junto con un sistema ThermoFinnigan Surveyor LC.

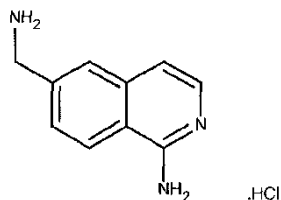
Los nombres químicos se generaron utilizando el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS Draw de MDL Information Systems o en forma de la IUPAC usando el software Chemaxon.

Cuando los productos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida, “sílice” se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (malla de 220 a 440) (por ejemplo, gel de sílice Merck 60), y una presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 psi aceleró la elución de la columna. Se llevaron a cabo purificaciones mediante HPLC preparativa de fase inversa usando un sistema de bombeo gradiente binario Waters 2525 a caudales de, típicamente, 20 ml / min usando un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996.

Se han usado todos los disolventes y reactivos comerciales tal como se recibieron.

Los métodos I a V a continuación describen la síntesis de productos intermedios útiles en la preparación de ejemplos.

I. Clorhidrato de 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina



A. Éster de 2-((E)-2-Dimetilamino-vinil)-tereftalonitrilo

Se disolvieron metilttereftalonitrilo (1,42 g, 9,99 mmol) y reactivo de Bredereck (3,48 g, 19,98 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C bajo nitrógeno durante 72 días, después de lo cual se eliminó el disolvente al vacío. La trituración con éter de petróleo dio un sólido amarillo brillante identificado como éster de 2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-tereftalonitrilo (1,88 g, 0,95 mmol, 95 %).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 3,20 (6H, s), 5,34 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,4 Hz), 7,9 (1H, d, 13,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,2 Hz)

B. 1-Amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,2-dihidro-isoquinolin-6-carbonitrilo

Se disolvió éster de 2-((E)-2-dimetilamino-vinil)-tereftallonitrilo (1,85 g, 9,38 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2 (1H)-pirimidinona (5 ml) y se añadió 2,4-dimetoxibencilamina (2,35 g, 14,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió y se añadió éter dietílico / éter de petróleo (15:85). El sólido amarillo se separó por filtración, se secó *al vacío* y se identificó como 1-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,2-dihidro-isoquinolin-6-carbonitrilo (2,65 g, 8,38 mmol, 89 %).

$[M+H]^+ = 320,0$

RMN de 1H (CD_3OD) δ : 3,85 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,39 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 2,4 Hz), 6,66 (1H, d, 2,4 Hz), 7,18 (1H, d, 8,4 Hz), 7,24 (1H, d, 7,4 Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 8,5$ Hz, 1,4 Hz), 7,93 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 8,5$ Hz)

C. 1-Amino-isoquinolin-6-carbonitrilo

Se disolvió 1-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencil)-1,2-dihidro-isoquinolin-6-carbonitrilo (1,6 g, 5,0 mmol) en anisol (17 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C en nitrógeno durante 12 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se enfrió, se añadió éter dietílico/éter de petróleo (3:7), el sólido resultante se separó por filtración, se secó al vacío y se identificó como 1-amino-isoquinolin-6-carbonitrilo (770 mg, 4,54 mmol, 91 %).

$[M+H]^+ = 170,0$

RMN de 1H (CD_3OD) δ : 7,23 – 7,25 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,11 (1H, dd, $J = 8,7$ Hz, 1,6 Hz), 8,33 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

D. Éster terc-butílico de ácido (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbámico

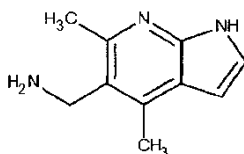
Se disolvió 1-amino-isoquinolin-6-carbonitrilo (200 mg, 1,18 mmol) en metanol (20 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (28 mg, 0,12 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (516 g, 2,36 mmol), seguido de borohidruro de sodio (313 g, 8,22 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en $CHCl_3$ (70 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío, para dar un aceite amarillo identificado como éster terc-butílico de ácido (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-carbámico (110 mg, 0,4 mmol, 34 %).

$[M+H]^+ = 274,1$.

E. Clorhidrato de 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina

El éster terc-butílico del ácido (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)carbámico (110 mg, 0,40 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (40 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío para dar un sólido de color marrón identificado como clorhidrato de 6-aminometil-isoquinolin-1-ilamina (67 mg, 0,39 mmol, 96 %).

$[M+H]^+ = 174,3$

II. Clorhidrato de C-(4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-metilamina**A. 1-terc-Butil-4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo**

Se disolvió una mezcla de 5-amino-1-terc-butil-1H-pirrol-3-carbonitrilo (2,6 g, 15,93 mmol) y pentano-2,4-diona (1,595 g, 15,93 mmol) en etanol (80 ml) y se añadió HCl concentrado (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice) eluyendo en gradientes escalonados 95:5 a 9:1 de éter de pet. acetato de etilo para dar un aceite amarillo identificado como 1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (3,05 g, 13 mmol, 84 % de rendimiento).

$[M+H]^+ = 228,4$

RMN de 1H : ($CDCl_3$) δ : 1,81 (9H, s), 2,58 (3H, s), 2,70 (3H, s), 6,84 (1H, s), 7,75 (1H, s)

B. 5-Bromo-1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo

Una solución de 1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (2,820 g, 12,4 mmol) en diclorometano (50 ml) en atmósfera de N_2 se enfrió a al menos -5 °C (hielo / NaCl, 3: 1). A continuación se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,774 g, 6,203 mmol) y la reacción se agitó a -5 °C o menos. Después de agitar a -5 °C, se añadió más 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (88 mg, 0,31 mmol) y la agitación continuó a -5°C durante 3 horas más. La

mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₃ (ac.) antes de calentar la reacción a t.a. Se añadió NaOH 1 M y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2x10 ml) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con éter de pet. acetato de etilo 95:5. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo / éter de pet. para dar un aceite amarillo identificado como 5-bromo-1-terc-butil-4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (3,19 g, 10,42 mmol, 84 % de rendimiento).

[M+H]⁺ = 305,7

RMN de ¹H: (CDCl₃), δ: 1,81 (9H, s), 2,78 (3H, s), 2,82 (3H, s), 7,78 (1H, s)

C. 5-Bromo-4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo

Se añadió 5-Bromo-1-(terc-butil)-4,6-dimetil-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (2,1 g, 6,87 mmol) en porciones a una suspensión con agitación de tricloruro de aluminio (2,75 g, 20,6 mmol) en clorobenceno (160 ml). Después de la adición, la mezcla se calentó a 100 °C durante la noche formando una solución gomosa negra. Después de 24 horas, la reacción se dejó enfriar y luego se vertió en agua (300 ml) y diclorometano (300 ml). La mezcla se trató con precaución con HCl conc. (135 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se filtró, se lavó con agua y diclorometano. El sólido resultante se secó al vacío en presencia de CaCl₂ durante un fin de semana para dar un sólido de color gris claro identificado como 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirroló [2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (1,56 mg, 6,16 mmol, 90 % de rendimiento).

D. 5-Bromo-4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridina

Una suspensión de 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirroló [2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,56 g, 6,16 mmol) en ácido clorhídrico concentrado, 37 % (235 ml) se calentó a reflujo durante la noche. Se añadió más HCl conc. (100 ml) y la reacción se calentó a reflujo durante otras 20 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en agua helada (1 l) y se neutralizó con NaOH 2 N hasta un pH 9, formando un precipitado. Este se filtró, se lavó con agua, después se secó al vacío en presencia de CaCl₂ durante un fin de semana para dar un sólido de color gris claro identificado como 5-bromo-4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridina (1,3 g, 6,16 mmol, 92 % de rendimiento).

[M+H]⁺ = 225,1

RMN de ¹H: (CDCl₃), δ: 2,66 (3H, s), 2,82 (3H, s), 6,49 (1H, dd, J = 3,5, 2,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 3,4, 2,7 Hz), 11,14 (1H, br.s)

E. 4,6-Dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo

Se disolvió 5-Bromo-4,6-dimetil-1H-pirroló [2,3-b]piridina (1,3 g, 5,72 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml). La solución se desgasificó con N₂ antes de la adición de polvo de znc (45 mg, 0,693 mmol), acetato de cinc (127 mg, 0,693 mmol), 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno (128 mg, 0,23 mmol), Zn(CN)₂ (339mg, 2,888 mmoles) y tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) (106 mg, 0,116 mmoles). La reacción se calentó a 120 °C durante 48 horas. Después de enfriar a t.a., la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NH₄OH 2 M y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de concentración *al vacío*, el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre sílice eluyendo con 9:1, 8:2, 7:3, 1:1. (éter de petróleo/ acetato de etilo). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío. El sólido amarillo se trituró en éter dietílico para dar un sólido blanquecino identificado como 4,6-dimetil-1H-pirroló [2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (660 mg, 3,83 mmol, 67 % de rendimiento).

[M+H]⁺ = 172,1

RMN de ¹H: (CDCl₃), δ: 2,76 (3H, s), 2,86 (3H, s), 6,59 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 10,86 (1H, br.s)

F. Éster terc-butílico de ácido (4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-carbámico

Se disolvió 4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-carbonitrilo (610 mg, -5 mmol) en metanol (75 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (85 mg, 0,36 mmol) y bicarbonato de di-tercbutilo (1,56 g, 7,13 mmol), seguido de borohidruro de sodio (943 mg, 24,94 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C a temperatura ambiente durante 18 horas. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl₃ (70 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío, para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 40 % de éter de pet. EtOAc al 60% para dar un sólido blanco identificado como éster tert-butílico del ácido (4,6-dimetil-1H-pirroló [2,3-b]piridin-5-ilmetil) carbámico (710 mg, 2,56 mmol, 72 % rendimiento).

[M+H]⁺ = 276,1

RMN de ¹H: (CDCl₃), 1,49 (9H, s), 2,61 (3H, s), 2,71 (3H, s), 4,46 (1H, br.s), 4,51 (2H, d, J = 4,4 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 3,5, 2,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 3,4, 2,5 Hz), 9,64 (1H, br.s).

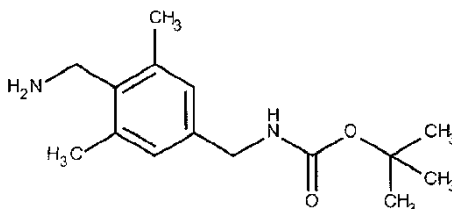
G. Clorhidrato de C-(4,6-dimetil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-il)-metilamina

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4,6-dimetil-1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-ilmetil)carbámico (710 mg, 2,56 mmol) en HCl 4M en dioxano (10 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente *al vacío* para dar un sólido amarillo identificado como clorhidrato de C-(4,6-dimetil-1H-pirrólo [2,3-b]piridin-5-il)-metilamina (360 mg, 2,00 mmol, 80 % de rendimiento).

$[M+H]^+ = 176,4$

RMN de 1H : (d6-DMSO), 2,53 (3H, s), 2,60 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,76 (2H, br.s), 6,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,28 (1H, dd, $J = 3,2, 1,9$ Hz), 11,32 (1H, br.s)

III. Éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3,5-dimetil-bencil)-carbámico



A. Éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-carbámico

El 4-bromo-2,6-dimetilbenzonitrilo (2,5 g, 11,9 mmol) se disolvió en metanol (150 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (238 mg, 1,19 mmol) y bicarbonato de di-tercbutilo (5,19 g, 23,80 mmol), seguido de borohidruro de sodio (3,15 g, 83,30 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El residuo se disolvió en $CHCl_3$ (70 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío, para dar un aceite incoloro identificado como éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (3,0 g, 9,55 mmol, 80 %).

B. Éster terc-butílico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico

A a una solución desgasificada de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (3,0 g, 9,55 mmol) en N,N-dimetilacetamida (30 ml) se añadió polvo de cinc (75 mg, 1,15 mmol), acetato de cinc (210 mg, 1,15 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocina (635 mg, 1,15 mmol), cianuro de cinc (560 mg, 4,77 mmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (524 mg, 0,57 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 4 horas. Después de lo cual, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocina (423 mg, 0,77 mmol) adicional y se añadieron tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (350 mg, 0,38 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante otras 28 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (250 ml). El filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 80 % de éter de pet. (60–80 °C), 20 % de EtOAc, para dar un sólido blanquecino identificado como éster terc-butílico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (630 mg, 2,42 mmol, 25 %).

$[M+H]^+ = 261,06$.

C. 4-Aminometil-3,5-dimetil-benzonitrilo clorhidrato

El éster terc-butílico del ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)carbámico (630 mg, 2,42 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (10 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se retiró el disolvente al vacío para dar un sólido de color marrón identificado como 4-aminometil-3,5-dimetil-benzonitrilo clorhidrato (470 mg, 2,39 mmol, 99 %).

D. Éster bencilico de ácido (4-ciano-2,6-metil-bencil)-carbámico

El 4-aminometil-3,5-dimetilbenzonitrilo clorhidrato (470 mg, 2,39 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (679 mg, 5,26 mmol), seguido de 489 mg de clorformiato de bencilo, (1,12 g, 2,87 mmol). Después de una hora a 0 °C a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, esta solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío, para dar un aceite de color marrón identificado como éster bencilico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (700 mg, 2,38 mmol, 99 %).

$[M+H]^+ = 295,04$

E. Éster bencilico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,6-dimetil-bencil]-carbámico

El éster bencilico de ácido (4-ciano-2,6-dimetil-bencil)-carbámico (700 mg, 2,38 mmol) se disolvió en metanol (75 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (57 mg, 0,24 mmol) y bicarbonato de di-tercbutilo (1,04 g, 4,76 mmol), seguido de borohidruro de sodio (630 mg, 16,65 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a de 0 °C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó mediante evaporación. El

residuo se disolvió en CHCl_3 (70 ml), se lavó con NaHCO_3 (1 x 30 ml), agua (1 x 30 ml), salmuera (1 x 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente 65 % de éter de pet. (60–80 °C), 35 % de EtOAc, para dar un sólido blanquecino identificado como éster bencílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,6-dimetil-bencil]-carbámico (600 mg, 1,51 mmol, 63 %).

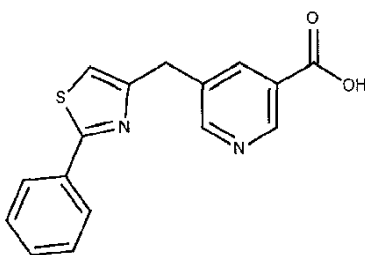
$m/z = 421,05$ ($M+\text{Na}$).

F. Éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3,5-dimetil-bencil)-carbámico

El éster bencílico de ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2,6-dimetil-bencil]-carbámico (600 mg, 1,51 mmol) se disolvió en metanol (60 ml). Esta solución se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (100 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, tiempo tras el cual el catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con metanol (30 ml), los filtrados combinados se evaporaron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico de ácido (4-aminometil-3,5-dimetil-bencil)-carbámico (350 mg, 1,32 mmol, 88 %).

$m/z = 287,07$ ($M+\text{Na}$).

IV. Ácido 5-((2-feniltiazol-4-il)metil)nicotínico



A. 5-((2-feniltiazol-4-il)metil)nicotinato

A un vial de microondas se añadió: ácido (5-(metoxycarbonil) piridin-3-il) borónico (540 mg, 2,089 mmol), carbonato de potasio (412 mg, 2,98 mmol), 4-(bromometil)-2-feniltiazol (379 mg, 1,492 mmol), THF (3 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos antes de añadir el catalizador Pd (Ph_3)₄ (172 mg, 0,149 mmol). Se calentó en microondas CEM Discover a 80 °C / 300 W durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (80 ml) y agua (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (50 ml) y luego se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (20-60 % de EtOAc en isohexanos) para proporcionar 5-((2-feniltiazol-4-il)metil)nicotinato de metilo (184 mg, 0,545 mmol, 36,6 % de rendimiento) como un aceite viscoso amarillo.

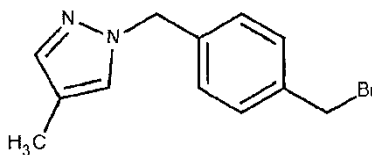
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 311,1$

B. Ácido 5-((2-feniltiazol-4-il)metil)nicotínico

A una solución agitada de 5-((2-feniltiazol-4-il)metil)nicotinato de metilo (189 mg, 0,609 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml) se añadió NaOH 2M (913 μl , 1,827 mmol) y se dejó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido acético (3 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. Se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 30 ml) para eliminar el ácido acético para dar ácido 5-((2-feniltiazol-4-il)metil)nicotínico (98 mg, 0,298 mmol, 48,9 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 297,1$

V. 1-(4-(Bromometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol



A. (4-((4-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)metanol

A un matraz de fondo redondo en N_2 se añadió: (4-(clorometil) fenil) metanol (10,04 g, 60,9 mmol), 4-metil-1H-pirazol (5,05 ml, 60,9 mmol) y MeCN seco (100 ml). A continuación, se añadió carbonato de potasio (9,26 g, 67,0 mmol) y la suspensión blanca se calentó a 60 °C durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (150 ml). La capa acuosa se neutralizó a pH 7 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (50 ml) y luego se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía (EtOAc al 10-80 % en isohexanos) para proporcionar (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanol (2,9 g, 14,05 mmol, 23,07 % de rendimiento) como un aceite de flujo libre que se solidificó al dejarlo en reposo.

[M+H]⁺ = 203,2

B. 1-(4-(Bromometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol

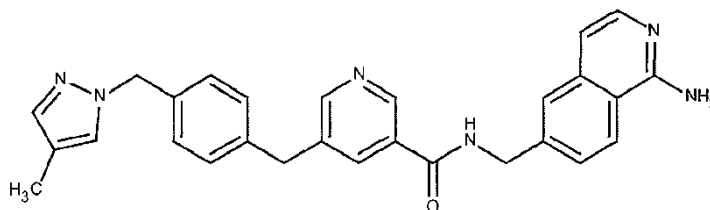
- 5 A un matraz en N₂ se añadió: (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanol (250 mg, 1,236 mmol), trifenilfosfina (373 mg, 1,421 mmol) y DCM seco (5,0 ml). Se enfrió en un baño de hielo antes de añadir perbromometano (451 mg, 1,360 mmol). Se agitó a ta durante 1 hora. Se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-20 % en isohexanos) para proporcionar 1-(4-(bromometil) bencil)-4-metil-1H-pirazol (0,33 g, 1,182 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite que se solidificó en reposo hasta obtener un sólido blanco.

10 [M+H]⁺ = 265,1/267,1

Ejemplo 1

N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida

15



A. Éster metílico de ácido 5-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-nicotínico

- 20 A un matraz seco en N₂ se añadió: 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,441 g, 1,736 mmol), 5-bromonicotinato de metilo (0,25 g, 1,157 mmol), acetato de potasio (0,341 g, 3,47 mmol) y dioxano seco (10 ml). La reacción se desgasificó en nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir Pd(dppf)Cl₂ (0,085 g, 0,116 mmol) para dar una solución de color rojo brillante. La reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y solución NH₄Cl acuoso saturado (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y luego con salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite marrón que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. Éster metílico del ácido 5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-nicotínico

30

- A un vial de microondas se añadió: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) nicotinato de metilo (0,5 g, 0,760 mmol), carbonato de potasio (0,150 g, 1,086 mmol), 1-(4-(bromometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol (0,144 g, 0,543 mmol), THF (10 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos antes de añadir Pd(Ph₃)₄ (0,063 g, 0,054 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 minutos, después de lo cual la LC-MS mostró la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), luego se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (12 g de RediSep, 0-80% de EtOAc en isohexanos) y el producto se secó a vacío (40°C) durante 1 hora. El éster metílico del ácido 5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-nicotínico se identificó como producto marrón (151 mg, 0,460 mmol, 85 % de rendimiento).

40 [M+H]⁺ = 322,2

C. Ácido 5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-nicotínico

- 45 A un matraz de fondo redondo se añadió: 5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)nicotinato de metilo (0,19 g, 0,591 mmol), THF (7,0 ml), MeOH (3,0 ml), luego hidróxido de litio (0,042 g, 1,774 mmol) en agua (3,0 ml). La solución de color marrón claro se calentó a 65 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se concentró al vacío para dar un aceite negro, se acidificó a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y luego se concentraron al vacío para dar un sólido amarillo claro. El producto se secó a vacío (40°C) durante la noche para proporcionar ácido 5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-nicotínico como un polvo amarillo pálido (0,145 g, 0,462 mmol, 78 % de rendimiento).

50 [M+H]⁺ = 308,2

D. N-(1-Amino-isoquinolin-6-ilmetil)-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-nicotinamida

55

- A un vial se añadió: ácido 5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil) nicotínico (45 mg, 0,146 mmol), 6-(aminometil) isoquinolin-1-amina (26,6 mg, 0,154 mmol), HATU (61,2 mg, 0,161 mmol) y DCM (3,0 ml) para dar una suspensión de color naranja. A continuación, se añadió DIPEA (77 µl, 0,439 mmol) para dar una solución de color naranja claro. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y en ese momento se formó un precipitado naranja. La LC-MS

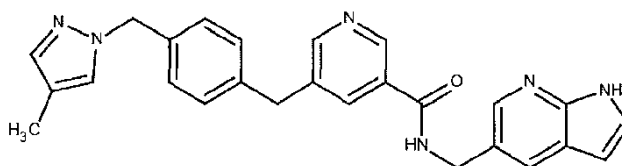
mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (10 ml) y NH_4Cl sat. (20 ml). Se añadió MeOH (1 ml) para ayudar a la solubilidad. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en RediSep (columna de 12 g, 0-10 % de MeOH (NH_3 al 1 %) en DCM). El producto se secó en un desecador durante la noche para proporcionar un sólido blanquecino (57 mg, 0,121 mmol, 82 % de rendimiento) identificado como N-(1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-nicotinamida.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 463,3$

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,97 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,60 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,18 (2H, s), 6,71 (2H, br. s), 6,86 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,21 – 7,24 (3H, m), 7,40 (1H, dd, $J = 1,7, 8,6$ Hz), 7,50 (1H, t, $J = 0,8$ Hz), 7,56 (1H, br. s), 7,76 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,06 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,91 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 9,27 (1H, t, $J = 5,9$ Hz).

Ejemplo 2

5-((4-((4-Metilpirazol-1-il)metil)fenil)metil)-N-(7H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)piridin-3-carboxamida



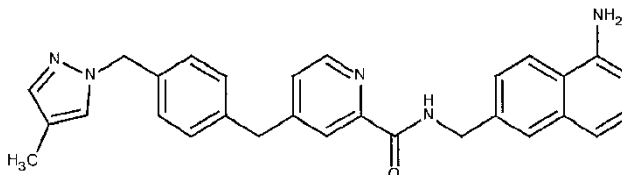
A un vial se añadió: ácido 5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil) nicotínico (48 mg, 0,156 mmol), clorhidrato de (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il) metanamina (28,7 mg, 0,156 mmol), HATU (65,3 mg, 0,172 mmol) y DCM (3,0 ml) para dar una suspensión de color blanco. A continuación, se añadió DIPEA (82 μl , 0,469 mmol) para dar una solución incolora. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas durante cuyo tiempo el color cambió a naranja. La LC-MS mostró la conversión completa al producto deseado. La reacción se repartió entre DCM (10 ml) y NH_4Cl sat. (20 ml). Se añadió MeOH (1 ml) para ayudar a la solubilidad. La capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml) antes de lavar las capas orgánicas combinadas con agua (10 ml) y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en RediSep (columna de 12 g, 0-10 % de MeOH (NH_3 al 1 %) en DCM) y se secó en un desecador durante la noche. El producto se aisló como un sólido blanco y se identificó como 5-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-N-(1H-pirrolo [2,3-b]piridin-5-ilmetilo)-nicotinamida (57 mg, 0,128 mmol, 82 % de rendimiento).

m/z 437,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+) a 1,49

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,97 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,55 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 6,41 (1H, dd, $J = 1,9, 3,4$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,21 – 7,23 (3H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 2,7, 3,2$ Hz), 7,50 (1H, t, $J = 0,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,03 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,87 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,17 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 11,57 (1H, s).

Ejemplo 3

N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-4-((4-((4-metilpirazol-1-il)metil)fenil)metil)piridin-2-carboxamida



A. Éster metílico de ácido 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carboxílico

A un matraz secado al horno se añadió: 4-bromopicolinato de metilo (0,5 g, 2,314 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,705 g, 2,78 mmol), acetato de potasio (0,681 g, 6,94 mmol) y dioxano seco (20 ml). El disolvente se degasificó (N_2) durante 10 minutos antes de añadir $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,085 g, 0,116 mmol). La solución roja oscura se calentó a 80 $^\circ\text{C}$ (temperatura de la placa base) durante 20 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y NH_4Cl sat. ac. (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 ml) y luego con salmuera (20 ml), se secaron MgSO_4 y se filtraron. La concentración al vacío proporcionó un aceite de color marrón identificado como éster metílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carboxílico (1,0 g, 2,281 mmol, 99 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 182,1$

B. Éster metílico de ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridin-2-carboxílico

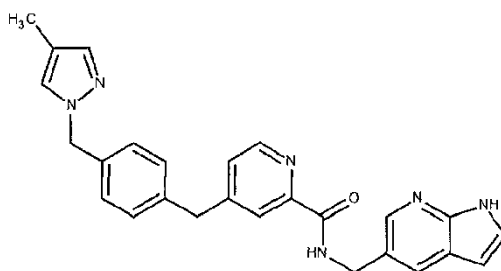
A un vial de microondas se añadió: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (0,77 g, 1,756 mmol), carbonato de potasio (0,347 g, 2,509 mmol), 1-(4-(bromometil)bencil)-4-metil-1H-pirazol (0,333 g, 1,254 mmol), THF (10,0 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 10 minutos antes de añadir Pd (Ph₃)₄ (0,072 g, 0,063 mmol). La reacción se calentó a 80 °C en el microondas durante 35 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 20 ml) y luego con salmuera (20 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (40 g de RediSep, cargado en seco, 10–100 % de EtOAc en iso-hexanos). El producto se eluyó a 100 % de EtOAc para proporcionar un sólido de color marrón identificado como éster metílico del ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridina-2-carboxílico (0,111 g, 0,31 mmol, 25,6 % rendimiento).
[M+H]⁺ = 322,2

C. Ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridin-2-carboxílico

A un matraz de fondo redondo se añadió: 4-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)picolinato de metilo (0,19 g, 0,503 mmol), THF (6,0 ml), MeOH (2,0 ml) e hidróxido de litio (0,036 g, 1,774 mmol) como una solución en agua (2,0 ml). La solución de color marrón resultante se calentó a 65 °C durante 1 hora. La LC-MS mostró la conversión completa al ácido deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 - 5 con HCl 1 N y la capa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). El producto fue escasamente soluble. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml) luego se concentraron al vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) para eliminar el agua. El producto se secó en un horno de vacío (40 °C) durante el fin de semana para proporcionar un sólido blanquecino identificado como ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 0,436 mmol, 87 % de rendimiento).
[M+H]⁺ = 308,2

D. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida de ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridin-2-carboxílico

A un vial se añadió: ácido 4-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil) nicotínico (50 mg, 0,065 mmol), 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (11,27 mg, 0,065 mmol), HATU (27,2 mg, 0,072 mmol) y DCM seco (2,5 ml). Después se añadió DIPEA (114 µl, 0,651 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La LC-MS tras 1 hora mostró la conversión completa al producto deseado. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (20 ml) y NH₄Cl ac. sat. (20 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), después salmuera (20 ml) y se secaron sobre (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (4 g RediSep, cargada en seco 0-10 % de MeOH (NH₃ al 1 %) en DCM). El producto puro se secó en un horno de vacío (40 °C) durante la noche para proporcionar un vidrio incoloro identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida de ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridin-2-carboxílico (7,7 mg, 0,013 mmol, 20,47 % de rendimiento).
[M+H]⁺ = 463,2
RMN (d₆-DMSO) δ: 1,98 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,19 (2H, s), 5,75 (2H, s), 6,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,13 – 7,15 (2H, m), 7,22 – 7,25 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 1,7, 5,0 Hz), 7,50 – 7,51 (1H, m), 7,57 (1H, br. s), 7,71 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,87 – 7,88 (1H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 0,6, 4,9 Hz), 9,43 (1H, t, J = 6,6 Hz)

Ejemplo 4**4-((4-((4-(4-Metilpirazol-1-il)metil)fenil)metil)-N-{7H-pirrol-2,3-b}piridin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida**

A un vial se añadió: ácido 4-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)picolínico (100 mg, 0,145 mmol), clorhidrato de (1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il) metanamina (28,0 mg, 0,153 mmol), HATU (60,8 mg, 0,160 mmol) y DCM seco (2,5 ml). Después se añadió DIPEA (254 µl, 1,454 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La LC-MS mostró la conversión en el compuesto deseado, por lo que la mezcla de reacción se repartió entre

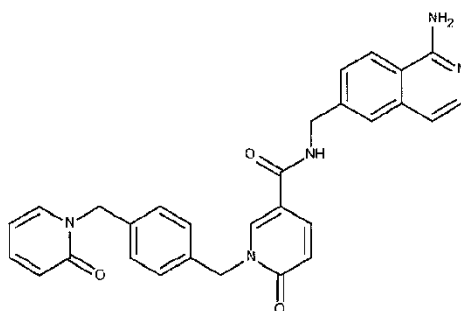
DCM (10 ml) y NH_4Cl sat. (10 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (10 ml) y se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío hasta obtener un aceite. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (4 g RediSep, cargada en seco 0-10 % de MeOH (NH_3 al 1 %) en DCM). El producto se secó durante la noche a vacío (40°C) para proporcionar un sólido vítreo identificado como (1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilmetil)-amida de ácido 4-[4-(4-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-piridin-2-carboxílico (11 mg, 0,020 mmol, 13,86 % de rendimiento).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 437,20$

RMN (d_6 -DMSO) δ : 1,98 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,54 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,19 (2H, s), 6,39 (1H, dd, $J = 1,9, 3,4$ Hz), 7,12 – 7,14 (2H, m), 7,21 – 7,23 (3H, m), 7,41 – 7,44 (2H, m), 7,51 – 7,52 (1H, m), 7,86 – 7,88 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 0,6, 4,9$ Hz), 9,30 (1H, t, $J = 6,4$ Hz), 11,54 (1H, br. s)

Ejemplo 5

N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-oxo-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil)metil}piridin-3-carboxamida



A. Éster metílico de ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico

A un matraz de fondo redondo en una atmósfera de nitrógeno se añadió: 1-(4-(clorometil) bencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (0,45 g, 1,234 mmol), piridin-2-ol (0,129 g, 1,357 mmol), carbonato de potasio (0,341 g, 2,468 mmol) y MeCN seco (8 ml) para dar una mezcla de reacción de color naranja dorado. La reacción se calentó hasta 80 °C (temperatura de la placa base) durante la noche. Al finalizar, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en RediSep (columna de 12 g, EtOH al 0-10 % en EtOAc), para proporcionar un sólido blanco en polvo identificado como éster metílico de ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (0,37 g, 1,035 mmol, 84 % de rendimiento).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,2$ ($\text{M}+\text{H})^+$

B. Ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico

A un matraz de fondo redondo se añadió: 6-oxo-1-(4-((2-oxopiridin-1 (2H)-il)metil)bencil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxilato de metilo (0,37 g, 1,035 mmol), THF (1,0 ml), MeOH (1,0 ml) e hidróxido de litio (0,142 g, 5,17 mmol) como una solución en agua (2,0 ml). La reacción se calentó a 65°C durante 16 horas, tiempo después del cual la CL-EM mostró la conversión completa al compuesto deseado. Los volátiles se eliminaron *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se redisolvió en agua (3,0 ml) y se acidificó a pH 3-4 con HCl 1 N para precipitar el producto. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de recoger el sólido por filtración, lavar con agua (2 x 3,0 ml) y secarlo por succión durante 15 minutos y luego en un horno de vacío (40 °C) durante la semana. El producto se aisló como un sólido blanco identificado como ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (0,28 g, 0,816 mmol, 79 % de rendimiento).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 337,1$ ($\text{M}+\text{H})^+$

C. (1-amino-isoquinolin-6-ilmetil)-amida de ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico

A un vial se añadió: ácido 6-oxo-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (50 mg, 0,149 mmol), diclorhidrato de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (40,2 mg, 0,164 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio (V) (65,0 mg, 0,171 mmol) y DCM seco (2,5 ml) para dar una suspensión blanca. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (104 μl , 0,595 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LC-MS mostró conversión en el producto. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (30 ml) y NH_4Cl ac. sat. (20 ml). Se extrajo con DCM / IPA (20:1, 2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (12 g RediSep, cargada en seco 0-10 % de MeOH (NH_3 al 1 %) en DCM). El producto se secó a vacío (40

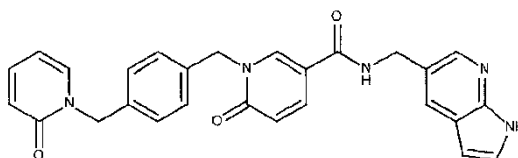
°C) durante 6 horas para proporcionar un sólido amarillo pálido identificado como (1-amino-isoquinolin-6-ylmethyl)-amida de ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico ((32 mg, 0,062 mmol, 42,0 % de rendimiento).

[M+H]⁺ = 492,3

- 5 RMN (d6-DMSO) δ: 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,06 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,21 (1H, dt, 1,3, 6,7 Hz), 6,38 (1H, br d, J = 9,1 Hz), 6,46 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,87 – 6,89 (3H, m), 7,24 – 7,29 (4H, m), 7,38 – 7,42 (2H, m), 7,55 (1H, br s), 7,74 – 7,76 (2H, m), 7,93 (1H, dd, J = 2,6, 9,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,89 (1H, t, J = 5,8 Hz)

10 Ejemplo 6

6-oxo-1-((4-((2-oxopiridin-1-il)metil)fenil)metil)-N-(7H-pirrol[2,3-b]piridin-3-ilmetil)piridin-3-carboxamida



15

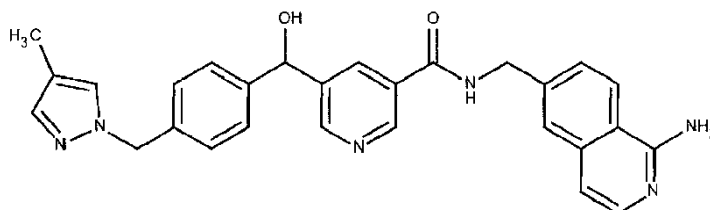
- A un vial se añadió: ácido 6-oxo-1-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico (75 mg, 0,223 mmol), (1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)metanamina (36,1 mg, 0,245 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio (V) (98 mg, 0,256 mmol) y DCM seco (3,0 ml) para dar una suspensión blanca. A continuación, se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (97 µl, 0, 557 mmol) para dar una solución opaca de color amarillo claro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más (1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il) metanamina (9,85 mg, 0,067 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora y se formó una suspensión de color tostado. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5,0 ml) y se aisló mediante captura y liberación de SCX. El material bruto se purificó por cromatografía en columna RediSep (12 g de sílice, cargada en seco 0-10 % de MeOH (NH₃ al 1 %) en DCM). El producto se secó en un horno de vacío (40 °C) durante el fin de semana para proporcionar un sólido amarillo pálido identificado como 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilmetil)-amida de ácido 6-oxo-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-bencil]-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (80 mg, 0,167 mmol, 74,8 % de rendimiento).

[M+H]⁺ = 466,2

- 30 RMN (d6-DMSO) δ: 4,50 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,05 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,21 (1H, dt, J = 1,4, 6,7 Hz), 6,37 – 6,41 (2H, m), 6,43 (1H, d, 9,5 Hz), 7,23 – 7,27 (4H, m), 7,40 (1H, dq, J = 2,1, 9,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 2,8 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 1,6, 6,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 2,6, 9,5 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,76 (1H, t, J = 5,6 Hz), 11,58 (1H, s).

35 Ejemplo 7

N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil)-5-(hidroxi(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)metil)nicotinamida



40

A. (4-((4-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzaldehído

- Una solución de (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanol (2,54 g, 12,56 mmol) en DCM (85 ml) se trató con óxido de manganeso (IV), activado (21,84 g, 251 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con DCM (200 ml), luego se concentró al vacío para proporcionar 4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzaldehído (2,04 g, 9,68 mmol, 77 % de rendimiento) como un aceite transparente.

[M+H]⁺ = 201,2 (M+H)⁺

50 **B. (5-Bromopiridin-3-il) (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanol**

- Se añadió butil-litio 2,5 M en hexanos (4,08 ml, 10,19 mmol) gota a gota a una solución enfriada (-78 °C) de 3,5-dibromopiridina (2,390 g, 10,09 mmol) en éter seco (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió gota a gota una solución de 4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzaldehído (2,04 g, 10,19 mmol) en éter seco (5 ml), manteniendo la temperatura debajo de -70 °C. La

mezcla se agitó durante 15 minutos, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de solución de NH_4Cl acuoso saturado (50 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM, eluyendo con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc / Iso-Hexanos para proporcionar (5-bromopiridin-3-il) (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanol (1,30 g, 3,27 mmol, 32,4 % de rendimiento) como una goma amarilla pegajosa en el secado.
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358,1/360,1 (\text{M}+\text{H})^+$

10 **C. (5-Bromopiridin-3-il) (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanona**

Una solución de 5-bromopiridin-3-il)(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanol (,08 g, 2,261 mmol) en cloroformo (35 ml) se trató con óxido de manganeso (IV), activado (3,93 g, 45,2 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM, eluyendo con un gradiente de 0 a 70 % de EtOAc / Iso-Hexanos para proporcionar el compuesto del título.
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 356,1/358,1 (\text{M}+\text{H})^+$

20 **D. 5-(4-((4-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil)nicotinonitrilo**

Una solución agitada de (5-bromopiridin-3-il) (4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil) metanona (0,500 g, 1,404 mmol) en DMA anhidro (9 ml) se trató con dicianocinc (0,379 g, 3,23 mmol) y se desgasificó burbujeando con N_2 . Se cargó $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,081 g, 0,070 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con N_2 , luego se calentó a 110 °C (temperatura del baño Drysyn) durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se desgasificó con N_2 durante 10 minutos, luego se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ adicional (0,081 g, 0,070 mmol) y la reacción se calentó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se trató con más dicianocinc (0,379 g, 3,23 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,081 g, 0,070 mmol), luego se agitó y se calentó a 110 °C durante 3 horas y a 120 °C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se filtró a través de Celite, lavando con DCM (100 ml). Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM, eluyendo con un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc / DCM para proporcionar el compuesto del título (353 mg).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303,2 (\text{M}+\text{H})^+$

35 **E. Ácido 5-(4-((4-Metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil)nicotínico**

Una solución de 5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil) nicotinonitrilo (248 mg, 0,574 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se trató con litio hidróxido (68,8 mg, 2,87 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 21 horas. Los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (15 ml) y agua (10 ml, a pH 10). La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se ajustó a pH 3 con HCl 1M. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil)nicotínico (138 mg, 0,408 mmol, 71,1 % de rendimiento) como una espuma amarilla.
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322,1 (\text{M}+\text{H})^+$

45 **F. N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil)-5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil)nicotinamida**

Se cargó un vial de centelleo con ácido 5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil) nicotínico (134 mg, 0,417 mmol), dihidrocloruro de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (113 mg, 0,459 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio (V) (174 mg, 0,459 mmol), DCM seco (3 ml) y DMF (0,3 ml). A continuación, se añadió N, N-diisopropiletilamina (291 µl, 1,668 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante SCX (~3,5 g), lavando con MeOH, eluyendo con 1 % de NH_3 / MeOH. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, cargando en DCM (MeOH traza), eluyendo con un gradiente de 0 a 7 % de MeOH / DCM (que contenía 0,3 % de NH_3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida cargando en DCM, eluyendo con un gradiente de 0 a 30 % de EtOH / EtOAc. Las fracciones más limpias se combinaron para proporcionar N-((1-aminoisoquinolin-6-il) metil)-5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil) nicotinamida (34 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 16,77 %) como un polvo amarillo claro.
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 477,3 (\text{M}+\text{H})^+$

60 **G. N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil)-5-(hidroxi(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)metil)nicotinamida**

Una solución de N-((1-aminoisoquinolin-6-il) metil)-5-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)benzoil) nicotinamida (50 mg, 0,105 mmol) en MeOH anhidro (1,5 ml) se trató con borohidruro de sodio (11,91 mg, 0,315 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La LCMS indicó la conversión limpia en el compuesto deseado. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron

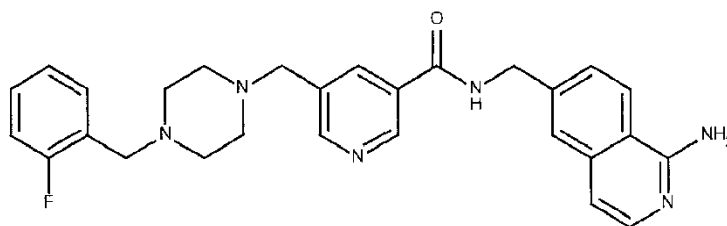
(MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM (MeOH traza), eluyendo con un gradiente de 0 a 10 % de MeOH / DCM (que contenía 0,3 % de NH₃) para proporcionar N-((1-aminoisoquinolin-6-il) metilo)-5-(hidroxi(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)fenil)metil)nicotinamida (34 mg, 0,070 mmol, 67,0 % de rendimiento) como un vidrio transparente.

[M+H]⁺ = 479,3

RMN (d₆-DMSO) δ: 1,97 (3H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,19 (2H, s), 5,83 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,19 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,72 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,13–7,19 (2H, m), 7,21 (1H, s), 7,33–7,44 (3H, m), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,20 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Ejemplo 44

N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-{[4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]metil}piridin-3-carboxamida



A. 4-((5-(metoxycarbonil)piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 5-bromonicotinato de metilo (2,95 g, 13,67 mmol), diacetoxipaladio (0,153 g, 0,683 mmol), (4-boc-piperazin-1-il) metiltrifluoroborato de potasio (5,022 g, 16,40 mmol), carbonato de cesio (11,13 g, 34,2 mmol) y X-Phos (0,662 g, 1,367 mmol) disueltos en THF (40 ml) y agua (10 ml). La mezcla resultante se purgó con N₂ durante 10 minutos, se agitó y calentó a 70 °C o/n. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc en i-Hex 0-100 %, que contenía Et₃N al 1 %) para proporcionar 4-((5-(metoxycarbonil) piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,81 g, 13,62 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido de color marrón claro.

[M+H]⁺ = 336,1

B. 5-(piperazin-1-ilmetil)nicotinato de metilo

A una solución agitada de 4-((5-(metoxycarbonil) piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,81 g, 14,34 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (20 ml) y se cargó en SCX (28 g), se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ al 1 % en MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 5-(piperazin-1-ilmetil) nicotinato de metilo (3,55 g, 14,34 mmol, 100 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

[M+H]⁺ = 236,0 (M+H)⁺

C. 5-((4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)metil)nicotinato de metilo

A una solución agitada de 2-fluorobenzaldehído (79 mg, 0,638 mmol) y 5-(piperazin-1-ilmetil)nicotinato de metilo (150 mg, 0,638 mmol) en DCM (4 ml) se añadió una gota de ácido acético y se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esto se añadió 5-(piperazin-1-ilmetil)nicotinato de metilo (150 mg, 0,638 mmol) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y NaHCO₃(ac.) (5 ml) añadido. Las capas se separaron y se extrajeron de forma acuosa con DCM (2 x 5 ml); las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 5-((4-(2-fluorobencil) piperazin-1-il)metil)nicotinato de metilo (160 mg, 0,410 mmol, 64,3 % de rendimiento) como un aceite espeso de color amarillo claro.

[M+H]⁺ = 344,1

D. 5-((4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)metil)nicotínico

A una solución agitada de 5-((4-(2-fluorobencil) piperazin-1-il)metil)nicotinato de metilo (147 mg, 0,428 mmol) en THF (2 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente se añadió litio hidróxido (51,3 mg, 2,140 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se cargó en SCX (2 g), se lavó con MeOH y se eluyó con NH₃ al 1 % en MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar ácido 5-((4-(2-fluorobencil) piperazin-1-il)metil)nicotínico (130 mg, 0,395 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite pegajoso incoloro.

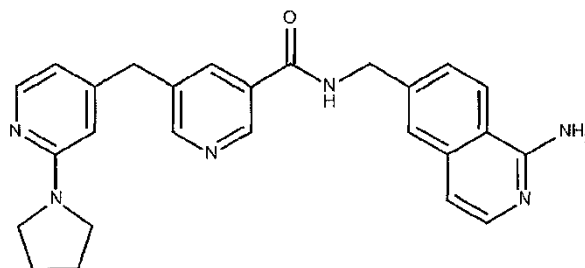
[M+H]⁺ = 330,0

E. N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil)-5-{[4-((2-fluorofenil)metil)piperazin-1-il]metil}piridin-3-carboxamida

A una solución agitada de ácido 5-((4-(2-fluorobencil) piperazin-1-il)metil)nicotínico (118 mg, 0,358 mmol), dihidrocloruro de 6-(aminometil) isoquinolin-1-amina (97 mg, 0,394 mmol), HATU (163 mg, 0,430 mmol) en DCM (2) se añadió diisopropiletilamina (250 µl, 1,433 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con NaOH 1M (acuoso) (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOH en EtOAc 0-50 %), dos veces para proporcionar N-((1-aminoisoquinolin-6-il)metil)-5-((4-(2-fluorobencil)piperazin-1-il)metil)nicotinamida (39,3 mg, 0,079 mmol, rendimiento del 22,07 %) como un sólido amarillo claro.

m/z 485,1 (M+H)⁺

RMN (d₆-DMSO) δ: 2,20–2,47 (8H, m), 3,51 (2H, s), 3,55 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,72 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,10 – 7,19 (2H, m), 7,26 – 7,34 (1H, m), 7,35 – 7,45 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,12 – 8,17 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Ejemplo 77**N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil)-5-{[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil}piridin-3-carboxamida****A. 4-(Clorometil)-2-fluoropiridina**

Un matraz de 500 ml se cargó con 2-fluoro-4-metilpiridina (25 g, 225 mmol), N-clorosuccinimida (45,1 g, 337 mmol), peróxido de benzoilo, Luperox (1,453 g, 4,50 mmol), ácido acético (1 ml, 17,47 mmol) y acetonitrilo (132 ml, 2527 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo suave dando una solución de color amarillo claro que se dejó a reflujo durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (30 ml). Se añadió salmuera (30 ml) para formar dos capas. Estos se separaron y la acuosa se reextrajo con más EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se filtró un precipitado con enfriamiento, lavando con DCM (40 ml), después se concentró al vacío. El residuo se re-purificó mediante carga de cromatografía ultrarrápida en una cantidad mínima de DCM, eluyendo con un gradiente de 0 a 15 % de EtOAc / Iso-Hexanos (manteniéndose al 6 % para eluir el producto) para proporcionar 4-(clorometil)-2- fluoropiridina (11,8 g, 78 mmol, 34,6 % de rendimiento) como un aceite transparente.

B.5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinato de metilo

Una solución de 4-(clorometil)-2-fluoropiridina (2,012 g, 13,82 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) nicotinato de metilo (4,00 g), 15,20 mmol en THF (40 ml) y agua (1 ml) se trató con carbonato de potasio (3,82 g, 27,6 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió catalizador de Pd(Ph₃)₄ (1,597 g, 1,382 mmol) y la mezcla se desgasificó brevemente de nuevo antes de calentar a 90 °C (temperatura del baño Drysyn) durante 2 horas. La reacción se repartió entre EtOAc (150 ml) y agua (75 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (2 x 70 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM, eluyendo con un gradiente de 10 a 70 % de EtOAc / Iso-Hexanos (manteniendo al 55 % para eluir el producto) para proporcionar 5-((2-fluoropiridin-4-ilo) de metilo metil) nicotinato (1,99 g, 8,00 mmol, rendimiento del 57,9 %) como una goma amarilla-
m/z = 247,1 (M+H)⁺

C. 5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinato de amonio

Una solución de 5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinato de metilo (2,45 g, 9,95 mmol) en MeOH (25 ml) y THF (60 ml) se trató con agua (20 ml) e hidróxido de litio (0,286 g, 11,94 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más hidróxido de litio (0,286 g, 11,94 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mayoría de los disolventes orgánicos se eliminaron al vacío y se añadió agua (25 ml). El pH se ajustó a ~5 y la mezcla se purificó directamente mediante SCX (45 g), lavando con MeOH, eluyendo con 1 % de NH₃/MeOH.

El producto aislado se trituró con DCM (30 ml) y se filtró para producir 5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinato de amonio (1,85 g, 7,35 mmol, 73,9 % de rendimiento) como un polvo de color blanco.
 $m/z = 233,1$ ($M+H$)⁺

5 D. N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinamida

Una mezcla de 5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinato de amonio (1,40 g, 5,62 mmol), dihidrocloruro de 6-(aminometil)isoquinolin-1-amina (1,521 g, 6,18 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(3H)-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (2,349 g, 6,18 mmol) en una mezcla de DCM anhidro (20 ml) y DMF anhidro (2 ml) se trató con N, N-diisopropiletilamina (5,28 ml, 30,3 mmol) y la suspensión resultante se sonicó brevemente antes de agitar a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se retiraron a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml, MeOH traza para solubilidad) y NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc adicional (6 X 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM (MeOH traza), eluyendo con un gradiente de 0 a 30 % de EtOH / EtOAc para proporcionar N-((1-aminoisoquinolin-6-il) metil)-5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinamida como un polvo de color amarillo pálido.
 $m/z = 388,2$ ($M+H$)⁺

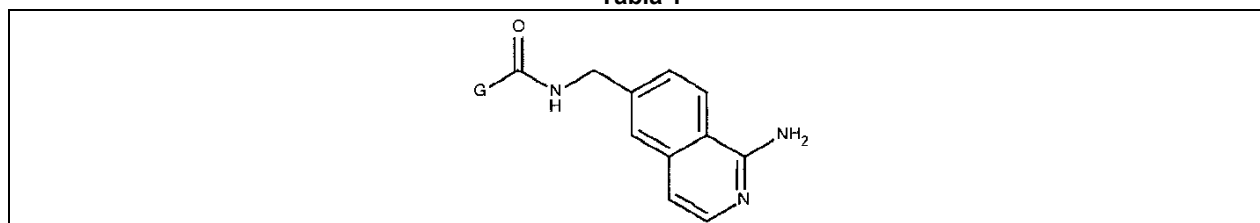
20 E. N-((1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-{[2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil}piridin-3-carboxamida

Una mezcla de N-((1-aminoisoquinolin-6-il) metil)-5-((2-fluoropiridin-4-il)metil)nicotinamida (100 mg, 0,258 mmol) y pirrolidina (424 μ l, 5,16 mmol) en dioxanos anhidros (200 μ l) se calentaron juntos a 90 °C durante 5 horas. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida cargándose en DCM, eluyendo con un gradiente de 0 a 7,5 % de MeOH/DCM (que contenía NH₃ al 0,3 %). El compuesto se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se añadió Et₂O al precipitado. Esta mezcla se sonicó y se agitó durante ~30 minutos, luego se filtró para proporcionar N-((1-aminoisoquinolin-6-il) metil)-5-((2-(pirrolidin-1-il) piridin-4-il) metil)nicotinamida (73 mg, 0,165 mmol, 63,8 % de rendimiento) como un polvo blanco.
 $(M+H)^+ = 439,1$

30 RMN (d₆-DMSO) δ : 1,90 (4H, m), 3,33 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,37 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J = 5,1, 1,4 Hz), 6,74 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).

35 Los compuestos de las tablas siguientes se sintetizaron como se describe para los ejemplos 1-7 y 44 y 77.

Tabla 1



Número de ejemplo	G	PM base libre	[M+H] ⁺
8		463,5	464,3
9		463,5	464,3
10		434,5	435,1

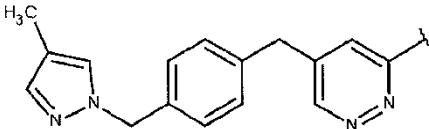
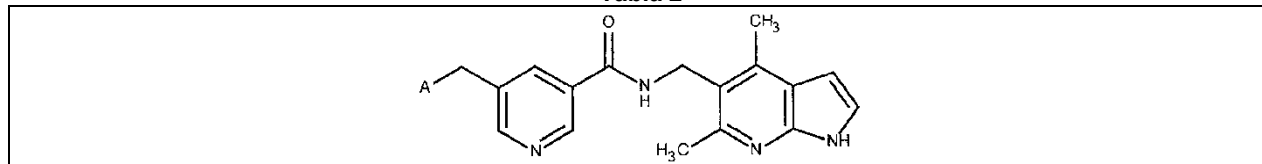
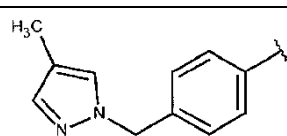
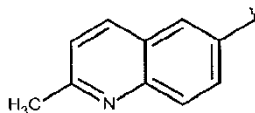
Número de ejemplo	G	PM base libre	[M+H] ⁺
11		463,5	464,3

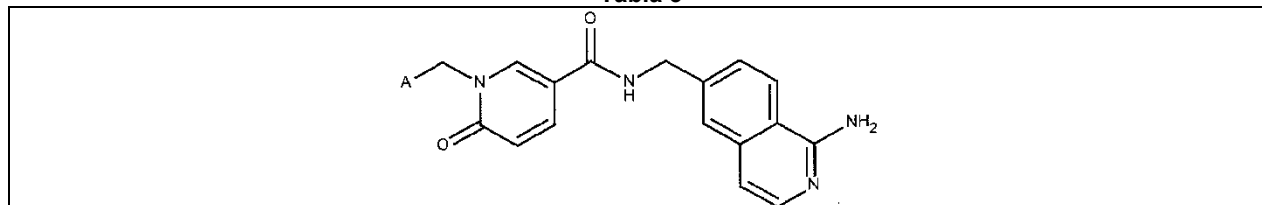
Tabla 2



Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
12		464,6	465,3
13		435,5	436

5

Tabla 3



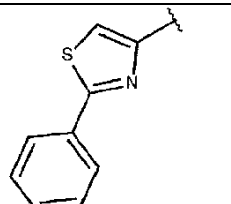
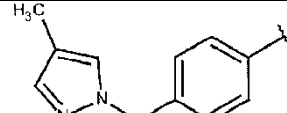
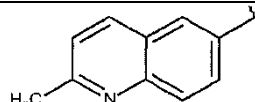
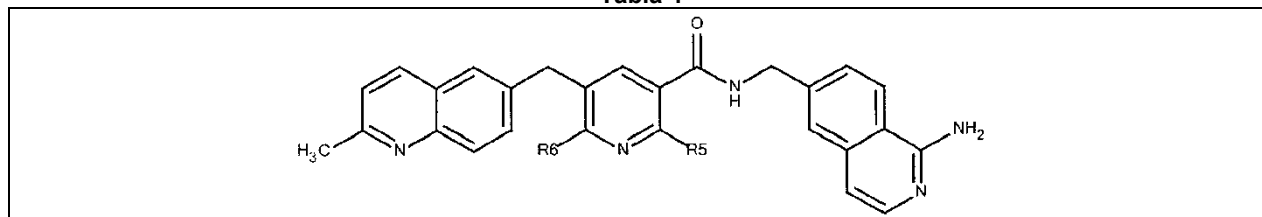
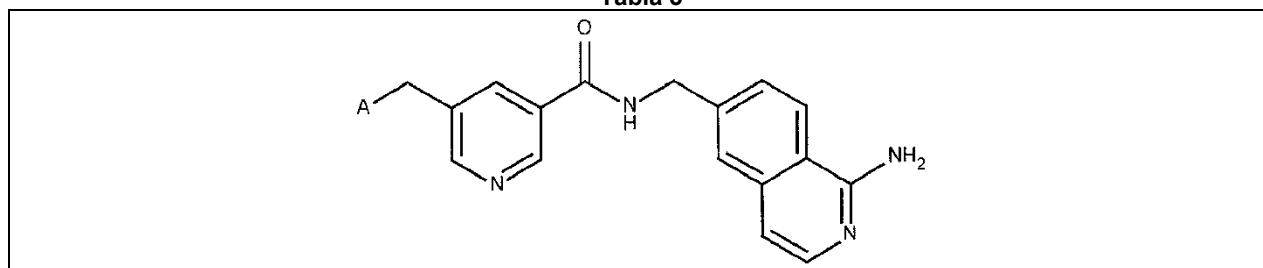
Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
14		467,5	468,2
15		478,6	479,3
16		449,5	449,6

Tabla 4

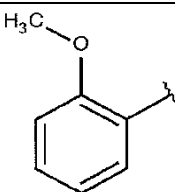
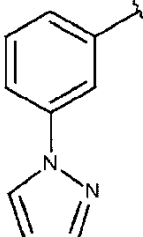
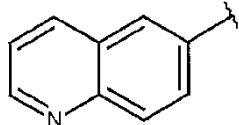
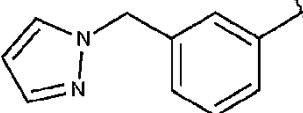
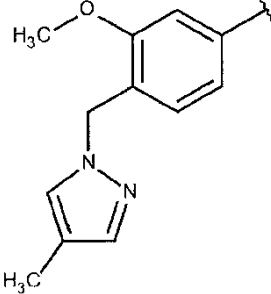
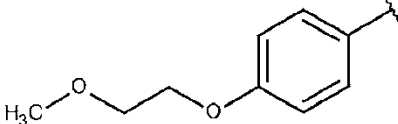
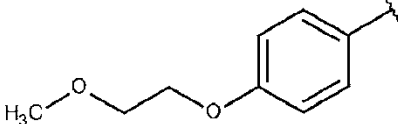
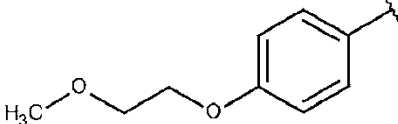
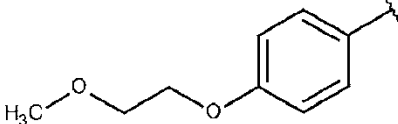
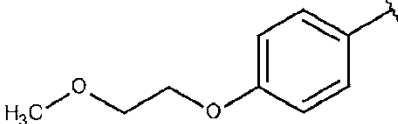
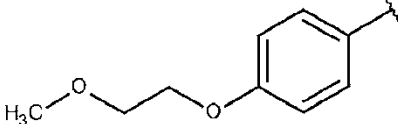
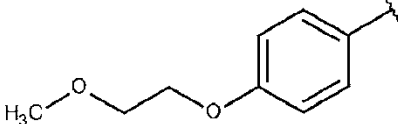
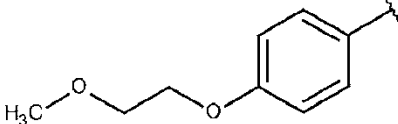
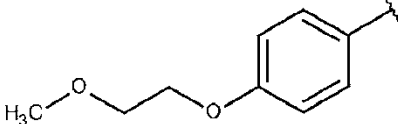
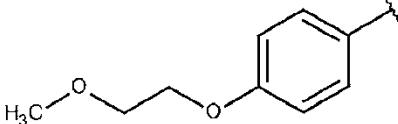
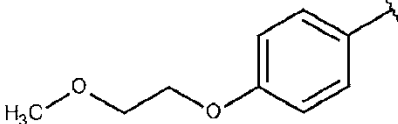
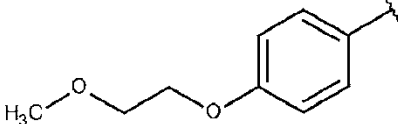
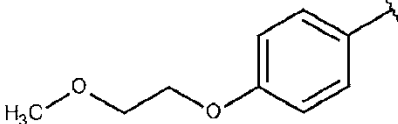
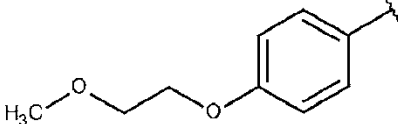
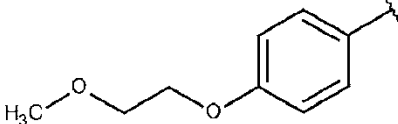
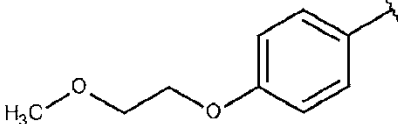
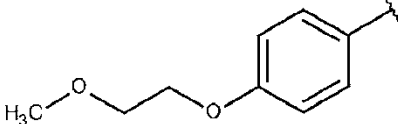
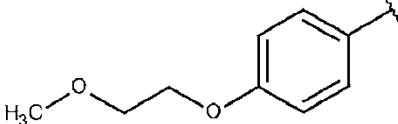
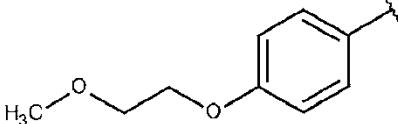
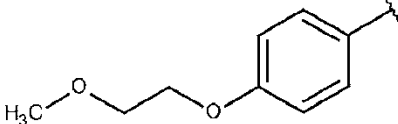
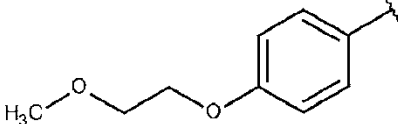
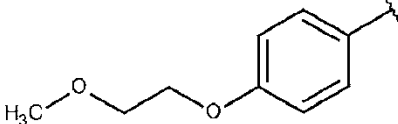
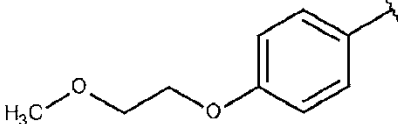
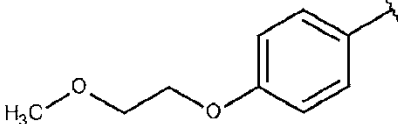
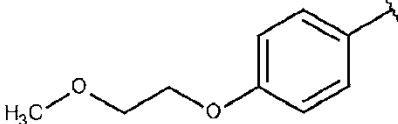
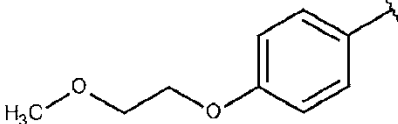
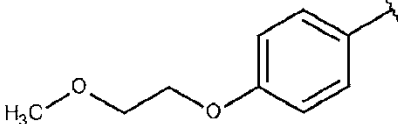
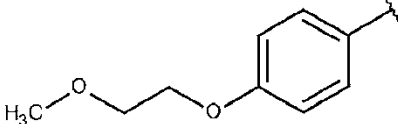
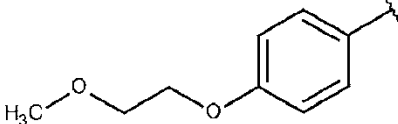
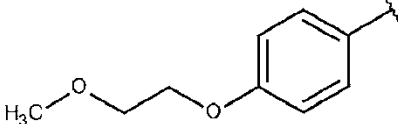
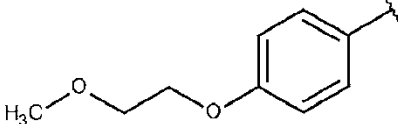
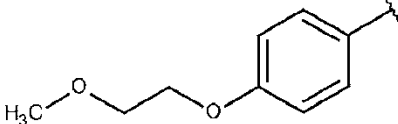
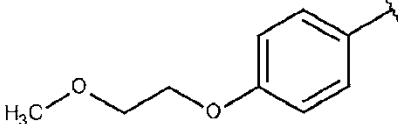
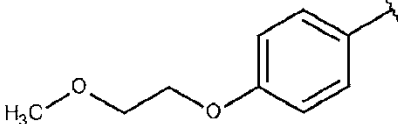
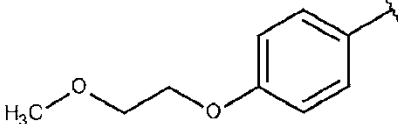
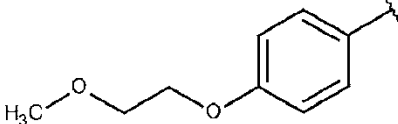
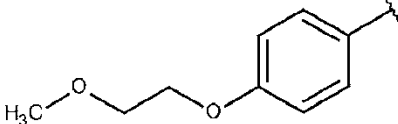
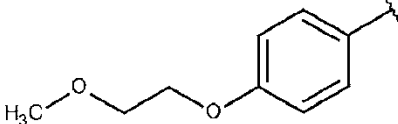
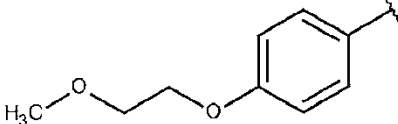
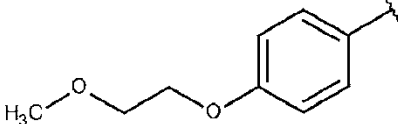
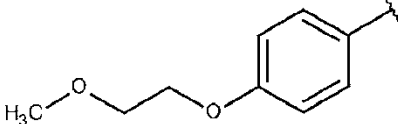
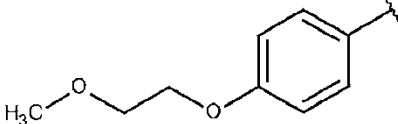
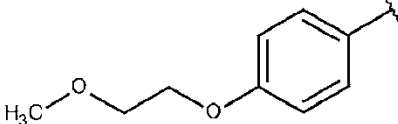
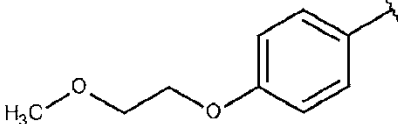
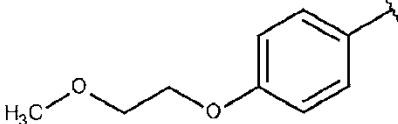
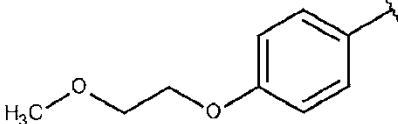
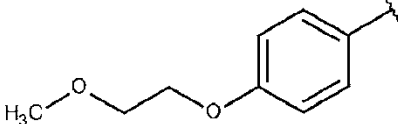
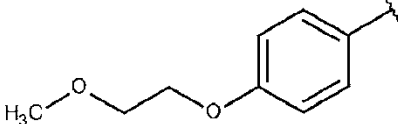
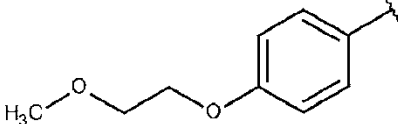
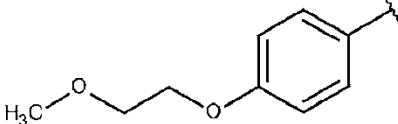
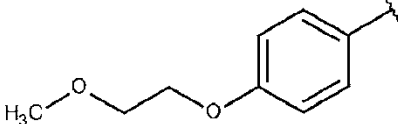
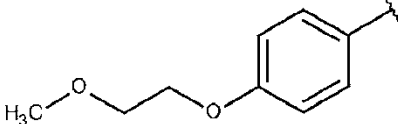
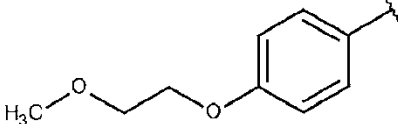
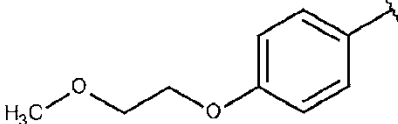
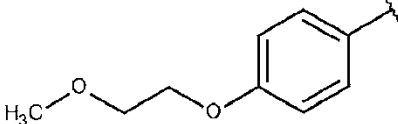
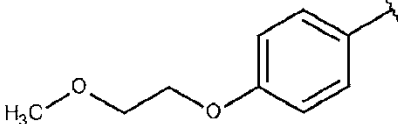
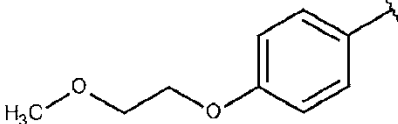
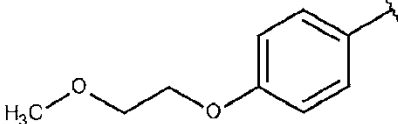
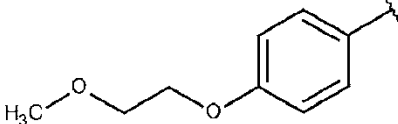
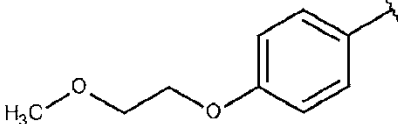
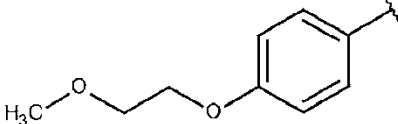
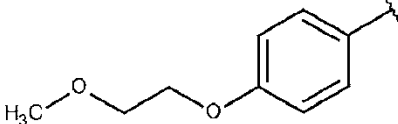
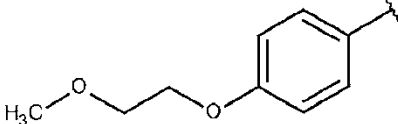
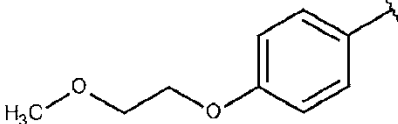
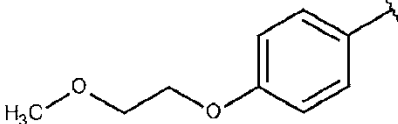
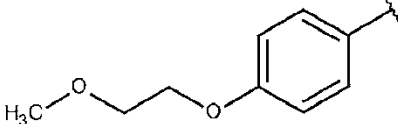
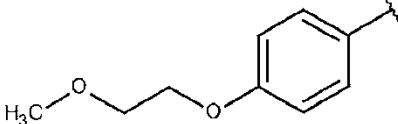


Número de ejemplo	R6	R5	PM base libre	[M+H] ⁺
17	H	H	433,5	434,2
18	OCH ₃	H	463,5	463,7
19	H	OCH ₃	463,5	464,2
20	H	OH;	449,5	450,3
21	NHCH ₃	H	462,55	463,1
22	H	CH ₃	447,5	448,1

Tabla 5



Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
23		368,4	369,2
24		451,5	452,2
25		398,5	398,8
26		398,5	398,7
27		434,5	434,8
28		419,5	419,6

Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
29		398,5	398,8
30		434,5	435,3
31		419,5	420,2
32		448,5	449,1
33		492,6	493,1
34		442,5	443,1
35		442,5	443,1
36		442,5	443,1
37		442,5	443,1
38		442,5	443,1
39		442,5	443,1
40		442,5	443,1
41		442,5	443,1
42		442,5	443,1
43		442,5	443,1
44		442,5	443,1
45		442,5	443,1
46		442,5	443,1
47		442,5	443,1
48		442,5	443,1
49		442,5	443,1
50		442,5	443,1
51		442,5	443,1
52		442,5	443,1
53		442,5	443,1
54		442,5	443,1
55		442,5	443,1
56		442,5	443,1
57		442,5	443,1
58		442,5	443,1
59		442,5	443,1
60		442,5	443,1
61		442,5	443,1
62		442,5	443,1
63		442,5	443,1
64		442,5	443,1
65		442,5	443,1
66		442,5	443,1
67		442,5	443,1
68		442,5	443,1
69		442,5	443,1
70		442,5	443,1
71		442,5	443,1
72		442,5	443,1
73		442,5	443,1
74		442,5	443,1
75		442,5	443,1
76		442,5	443,1
77		442,5	443,1
78		442,5	443,1
79		442,5	443,1
80		442,5	443,1
81		442,5	443,1
82		442,5	443,1
83		442,5	443,1
84		442,5	443,1
85		442,5	443,1
86		442,5	443,1
87		442,5	443,1
88		442,5	443,1
89		442,5	443,1
90		442,5	443,1
91		442,5	443,1
92		442,5	443,1
93		442,5	443,1
94		442,5	443,1
95		442,5	443,1
96		442,5	443,1
97		442,5	443,1
98		442,5	443,1
99		442,5	443,1
100		442,5	443,1

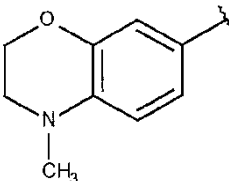
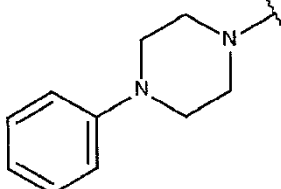
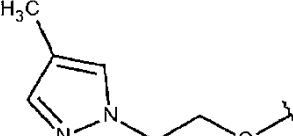
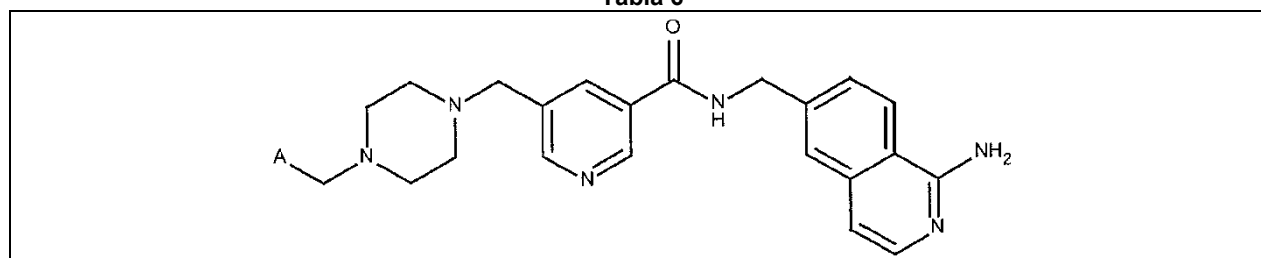
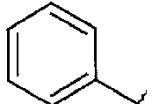
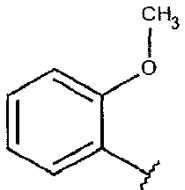
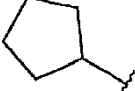
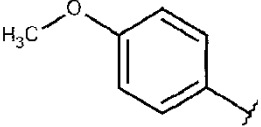
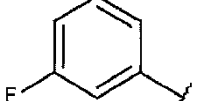
Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
38		439,51	440
39		452,6	453,1
40		416,5	417,1

Tabla 6



Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
41		466,6	467,3
42		496,6	497,2
43		458,6	459,1
45		496,6	497,1
46		484,6	485,1

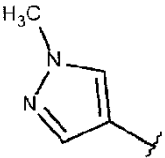
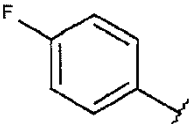
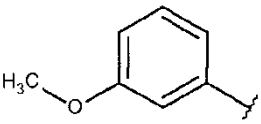
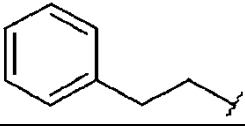
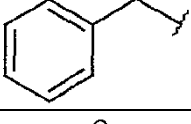
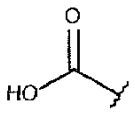
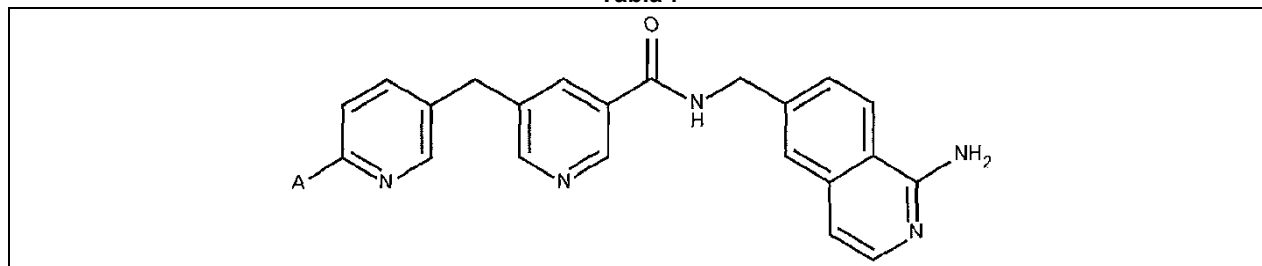
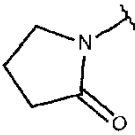
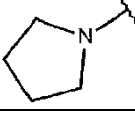
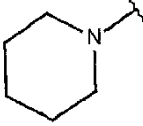
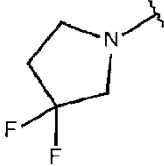
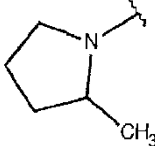
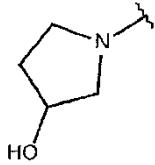
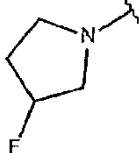
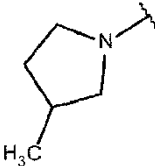
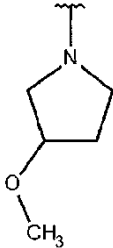
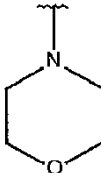
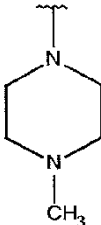
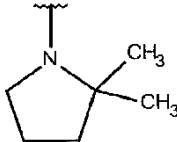
Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
47		470,6	469,2
48		484,6	485,3
49		496,6	495,1
50		494,6	495,3
51		480,6	481,1
52		434,5	435,1

Tabla 7



Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
53		452,5	452,6
54	F	387,4	388,2
55		438,5	438,8
56		452,6	453,3

Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
57		474,5	475
58		452,6	453,1
59		454,5	455
60		456,5	457,1
61		452,6	453,1
62		468,6	469,1
63		454,5	455,1
64		467,6	468,1
65		466,6	467,1

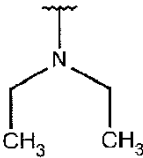
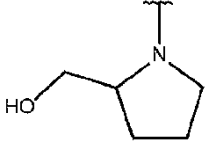
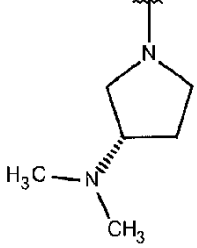
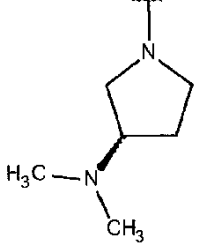
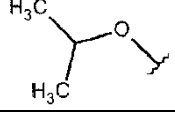
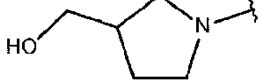
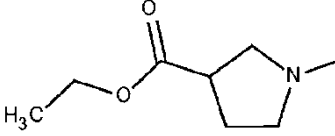
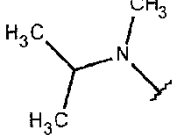
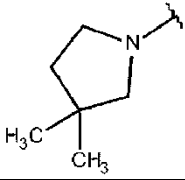
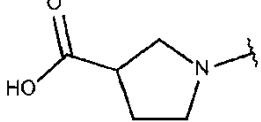
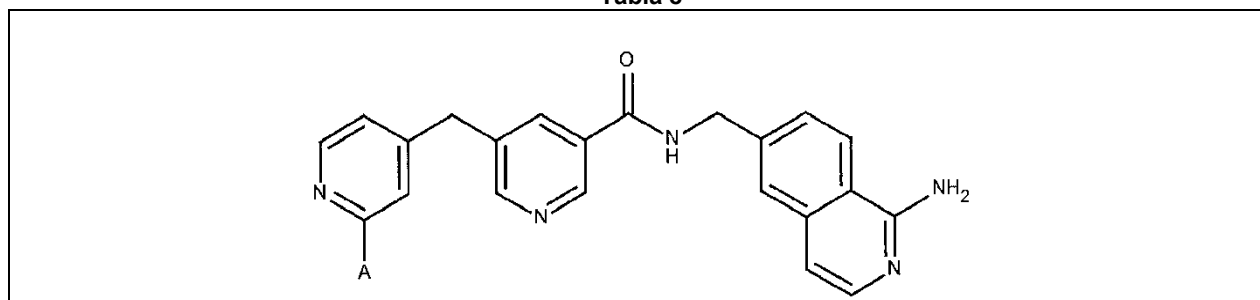
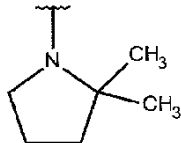
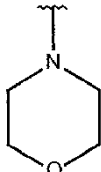
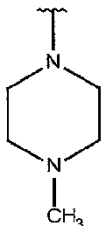
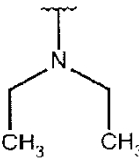
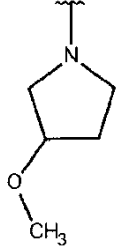
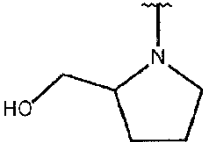
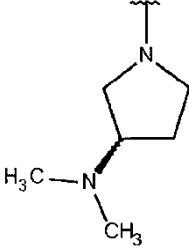
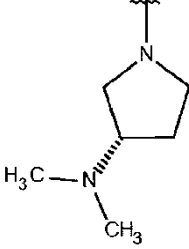
Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
66		440,5	441,1
67		468,6	469,1
68		481,6	482,2
69		481,6	482,2
70		427,5	428,1
71		468,6	469,1
72		510,6	511,1
73		440,5	441,2
74		466,6	467,1
75		482,5	483,1

Tabla 8



Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
76		452,5	453,3
78		452,6	453,3
79		452,6	453,1
80		474,5	475,1
81		454,5	455,1
82		456,5	457,1
83		452,6	453,1

Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
84		466,6	467,2
85		454,5	455,1
86		467,6	468,1
87		440,5	441,2
88		468,6	469,2
89		468,6	469,1
90		481,6	482,2
91		481,6	482,2

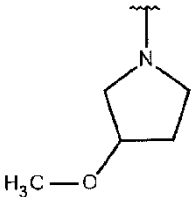
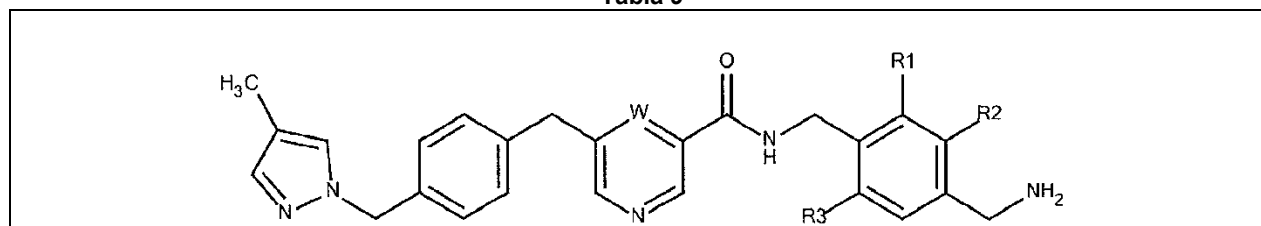
Número de ejemplo	A	PM base libre	[M+H] ⁺
92		468,6	469,1

Tabla 9



Número de ejemplo	R1	R2	R3	W	PM base libre	[M+H] ⁺
93	H	H	CH ₃	CH	439,6	440,0
94	CH ₃	H	CH ₃	CH	453,6	454,1
95	CH ₃	H	CH ₃	N	454,6	455,1
96	H	F	H	CH	443,5	444,1

5

Tabla 10

N.º de ejemplo	Nombre
8	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirimidin-2-carboxamida
9	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazin-2-carboxamida
10	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirazin-2-carboxamida
11	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)piridazin-3-carboxamida
12	N-[(2,4-dimetil-7H-pirrol[2,3B]piridin-3-il)metil]-5-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)piridin-3-carboxamida
13	N-[(2,4-dimetil-7H-pirrol[2,3B]piridin-3-il)metil]-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida
14	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-oxo-1-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
15	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-6-oxopiridin-3-carboxamida
16	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]-6-oxopiridin-3-carboxamida
17	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida
18	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-metoxi-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida
19	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-2-metoxi-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida
20	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]-2-oxo-1H-piridin-3-carboxamida
21	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-(metilamino)-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida
22	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-2-metil-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida
23	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-bencilpiridin-3-carboxamida
24	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]piridin-3-carboxamida
25	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(3-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxamida
26	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxamida

N.º de ejemplo	Nombre
27	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-(pirazol-1-il)fenil]metil]piridin-3-carboxamida
28	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-(isoquinolin-7-ilmetil)piridin-3-carboxamida
29	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-metoxifenil)metil]piridin-3-carboxamida
30	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[3-(pirazol-1-il)fenil]metil]piridin-3-carboxamida
31	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-(quinolin-6-ilmetil)piridin-3-carboxamida
32	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[3-(pirazol-1-ilmetil)fenil]metil]piridin-3-carboxamida
33	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(3-metoxi-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida
34	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-(2-metoxietoxi)fenil]metil]piridin-3-carboxamida
35	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-(bencenosulfonil)piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
36	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-benzoilpiperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
37	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]piperidin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
38	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il]metil]piridin-3-carboxamida
39	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-fenilpiperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
40	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(4-metilpirazol-1-il)etoxi]metil]piridin-3-carboxamida
41	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-bencilpiperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
42	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(2-metoxifenil)metil]piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
43	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-(ciclopentilmetil)piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
45	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(4-metoxifenil)metil]piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
46	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
47	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(1-metilpirazol-4-il)metil]piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
48	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
49	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-[(3-metoxifenil)metil]piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
50	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-(3-fenilpropil)piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
51	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[4-(2-feniletil)piperazin-1-il]metil]piridin-3-carboxamida
52	Ácido 4-[[5-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]carbamoil]piridin-3-il]metil]piperazin-1-il]acético
53	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
54	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(fluoropiridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida
55	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
56	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(piperidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
57	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
58	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
59	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
60	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
61	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
62	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida;

N.º de ejemplo	Nombre
63	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
64	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
65	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
66	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(dietilamino)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
67	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
68	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
69	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
70	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-isopropoxipiridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
71	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
72	1-{5-[(5-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]carbamoil}piridin-3-il)metil]piridin-2-il}pirrolidin-3-carboxilato de etilo
73	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-[isopropil(metil)amino]piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
74	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[6-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-3-carboxamida
75	Ácido 1-{5-[(5-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]carbamoil}piridin-3-il)metil]piridin-2-il}pirrolidin-3-carboxílico
76	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-4-carboxamida
78	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(piperidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
79	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-4-carboxamida
80	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
81	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
82	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
83	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il]metil]piridin-4-carboxamida
84	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
85	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(morfolin-4-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida;
86	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
87	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(dietilamino)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
88	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-(3-metoxipirrolidin-1-il)piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida;
89	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]metil]piridin-4-carboxamida
90	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
91	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]piridin-4-il]metil]piridin-3-carboxamida
92	N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[[2-[3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piridin-3-il]metil]piridin-4-carboxamida

N.º de ejemplo	Nombre
93	N-([4-(Aminometil)-2-metilfenil]metil)-5-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)piridin-3-carboxamida
94	N-([4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil]metil)-5-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)piridin-3-carboxamida
95	N-([4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil]metil)-6-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)pirazin-2-carboxamida
96	N-([4-(Aminometil)-3-fluorofenil]metil)-5-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)piridin-3-carboxamida

Tabla 11

Datos de RMN de ¹ H de los ejemplos (disolvente d6-DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
8	4,22 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,72 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J = 5,9, 0,8 Hz), 7,22–7,28 (1H, m), 7,31–7,34 (4H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,50–7,55 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,24 (1H, d, J = 1,3 Hz), 9,68 (1H, t, J = 6,4 Hz).
9	1,96 (3H, s), 4,21 (2H, s), 4,65 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,18 (2H, s), 6,78 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,51 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,80 (1H, s), 9,04 (1H, s), 9,46 (1H, t, J = 6,3 Hz)
10	2,63 (3H, s), 4,44 (2H, s), 4,66 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,71 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,72–7,80 (2H, m), 7,83–7,90 (2H, m), 8,14 (2H, overlapping d, J = 7,4, 8,6 Hz), 8,88 (1H, s), 9,07 (1H, s), 9,47 (1H, t, J = 6,3 Hz).
11	1,98 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,20 (2H, s), 6,70 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,49–7,55 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,36 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,90 (1H, t, J = 6,3 Hz).
12	1,97 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,59 (2H, d), 5,17 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 3,5, 1,9 Hz), 7,09–7,15 (2H, m), 7,17–7,24 (3H, m), 7,29 (1H, dd, J = 3,5, 2,4 Hz), 7,47–7,53 (1H, m), 8,00 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,56 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,61 (1H, t, J = 4,7 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,1 Hz), 11,33 (1H, s).
13	2,51 (3H, s), 2,56 (3H, s), 2,62 (3H, s), 4,19 (2H, s), 4,58 (2H, d, J = 4,6 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 1,9, 3,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 2,4, 3,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,63–8,69 (2H, m), 8,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 11,35 (1H, s).
14	4,58 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,74 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45–7,52 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 4,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,82–7,95 (2H, m), 7,99 (1H, dd, J = 2,6 & 9,6 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,89–9,02 (1H, m).
15	1,98 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,14 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,73 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 1,6 & 8,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,94 (1H, dd, J = 2,6 & 9,5 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,90 (1H, t, J = 5,9 Hz).
16	2,64 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,34 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,73 (2H, s), 6,84 (1H, dd, J = 0,8, 6,0 Hz), 7,35–7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,98 (1H, dd, J = 2,6, 9,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,20–8,26 (1H, m), 8,52–8,63 (1H, m), 8,93 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Datos de RMN de ^1H de los ejemplos (disolvente d_6 -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
17	2,63 (3H, s); 4,24 (2H, s); 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz); 6,72 (2H, s); 6,85 (1H, d, J = 5,8 Hz); 7,37 – 7,43 (2H, m); 7,56 (1H, s); 7,63 (1H, dd, J = 2,0 & 8,6 Hz); 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz); 7,79 (1H, d, J = 1,9 Hz); 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz); 8,10 – 8,17 (2H, m); 8,19 (1H, d, J = 8,4 Hz); 8,74 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,95 (1H, d, J = 2,1 Hz); 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
18	2,62 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,10 (2H, d, J = 1,3 Hz), 4,58 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,73 (2H, s), 6,82–6,88 (1H, m), 7,33–7,43 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,08–8,20 (2H, m), 8,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,12 (1H, t, J = 5,9 Hz).
19	2,62 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,69 (2H, s), 6,82 (1H, dd, J = 0,8, 5,9 Hz), 7,367,42 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,727,78 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,15–8,20 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,87 (1H, t, J = 6,1 Hz).
20	2,63 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,30 (2H, s), 7,42 (2H, dd, J = 8,7, 22,5 Hz), 7,55–7,63 (2H, m), 7,68–7,78 (3H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,158,27 (3H, m), 10,32 (1H, t, J = 6,0 Hz), 12,50 (1H, d, J = 6,4 Hz).
21	2,63 (3H, s), 2,89 (3H, d, J = 4,5 Hz), 3,98 (2H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,69 (3H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 0,8, 6,0 Hz), 7,34–7,40 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,80 (1H, t, J = 6,0 Hz).
22	2,48 (3H, s), 2,63 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,55 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,71 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 0,8, 5,9 Hz), 7,36–7,43 (2H, m), 7,51–7,57 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74–7,80 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,16 (2H, dd, J = 8,5, 13,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,0 Hz).
23	4,05 (2H, s); 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz); 6,72 (2H, s); 6,84 – 6,89 (1H, m); 7,14 – 7,26 (1H, m); 7,26 – 7,35 (4H, m); 7,38 – 7,45 (1H, m); 7,57 (1H, s); 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz); 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz); 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz); 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz); 9,30 (1H, t, J = 6,0 Hz).
24	4,25 (2H, s); 4,63 (2H, d, J = 5,9 Hz); 6,71 (2H, s); 6,85 (1H, d, J = 5,6 Hz); 7,42 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz); 7,44 – 7,52 (4H, m); 7,57 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz); 7,88 – 7,94 (2H, m); 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz); 8,21 (1H, t, J = 2,1 Hz); 8,74 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz); 9,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).
25	9,29 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,78 (ddd, J = 8,2,2,6,0,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).
26	3,71 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,71 (2H, s), 6,81– 6,92 (3H, m), 7,14 – 7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,54 – 7,60 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,05 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz).
27	2,50 (4H, s), 4,09 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,52 (1H, d of ds, J = 1,8 & 2,4 Hz), 6,78 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,37 – 7,45 (4H, m), 7,57 (1H, s), 7,69 – 7,81 (4H, m), 8,09 – 8,18 (2H, m), 8,42 – 8,48 (1H, m), 8,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,31 (1H, t, J = 5,9 Hz).
28	4,28 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,70 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,55 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, s), 8,09–8,19 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,23–9,32 (2H, m).

Datos de RMN de ¹ H de los ejemplos (disolvente d ₆ -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
29	3,77 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,77 (2H, s), 6,83 – 6,93 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,17 – 7,27 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 1,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,03 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
30	4,13 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,51 – 6,55 (1H, m), 6,77 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,38 – 7,46 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,66 – 7,71 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,81 (1H, s), 8,14 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
31	4,27 (2H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,79 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 7,56 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 2,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 – 8,16 (2H, m), 8,31 (1H, dd, J = 8,4, 1,0 Hz), 8,74 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,85 (1H, dd, J = 4,2, 1,7 Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
32	4,02 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,29 (2H, s), 6,23 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,72 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 – 7,44 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, 5,8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,3, 0,6 Hz), 8,07 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz).
33	1,97 (3H, d, J = 0,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,13 (2H, s), 6,72 – 6,82 (4H, m), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, s), 7,20 (1H, s), 7,37 – 7,44 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,09 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, d, 8,6 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,27 (1H, t, J = 5,9 Hz).
34	3,28 (3H, s); 3,59 – 3,65 (2H, m); 3,97 (2H, s); 4,00 – 4,08 (2H, m); 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz); 6,71 (2H, s); 6,83 – 6,91 (3H, m); 7,14 – 7,22 (2H, m); 7,40 (1H, dd, J = 1,6 & 8,7 Hz); 7,56 (1H, s); 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz); 8,06 (1H, t, J = 2,1 Hz); 8,13 (1H, d, J = 8,5 Hz); 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz); 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz).
35	2,42 – 2,50 (4H, m), 2,77 – 3,08 (4H, m), 3,57 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,74 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 0,8, 6,0 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,7 Hz), 7,54 – 7,60 (1H, m), 7,60 – 7,70 (2H, m), 7,69 – 7,84 (4H, m), 8,09 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
36	2,35 – 2,50 (4H, m), 3,62 (4H, br s), 4,65 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,00 (2H, s), 7,33 7,52 (6H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,09 8,23 (2H, m), 8,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,1 Hz); 9,35 (1H, t, J = 5,9 Hz).
37	1,13 – 1,27 (2H, m), 1,37 – 1,48 (2H, m), 1,67 – 1,81 (1H, m), 1,86 – 1,96 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,77 (2H, d, J = 11,4 Hz), 3,53 (2H, s), 3,90 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,73 (2H, s); 6,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,20 (1H, s), 7,40 – 7,45 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,11 – 8,18 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 6,0 Hz).
38	2,77 (3H, s), 3,133,19 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,16–4,21 (2H, m), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,2 Hz), 6,72 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 0,8, 5,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,52–7,59 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,04 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz).
39	2,51 – 2,57 (4H, m), 3,09 – 3,17 (4H, m), 3,63 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,71 (2H, s), 6,76 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (2H, dd, J = 7,3 & 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,34 (1H, t, J = 5,9 Hz).
40	1,99 (3H, s); 2,11 (3H, s); 4,43 (2H, t, J = 5,3 Hz); 4,61 (4H, d of ts, J = 4,4 & 5,7 Hz); 6,81 (2H, s); 6,85 – 6,93 (1H, m); 7,23 (1H, s); 7,41 (1H, dd, J = 1,8 & 8,7 Hz); 7,50 (1H, t, J = 0,9 Hz); 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz); 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz); 8,03 (1H, dd, J = 1,0 & 2,4 Hz); 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz); 8,53 – 8,58 (1H, m); 9,08 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Datos de RMN de ¹ H de los ejemplos (disolvente d ₆ -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
41	2,40 (8H, s), 3,46 (2H, s), 3,56 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,72 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,20 – 7,35 (5H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,12 – 8,18 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 5,9 Hz).
42	2,45 (8H, s), 3,55 (4H, d, J = 19,0 Hz), 3,76 (3H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,88 6,99 (5H, m), 7,18 7,26 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 1,8 & 7,4 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,13 – 8,21 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,34 (1H, t, J = 5,9 Hz).
43	1,08–1,19 (2H, m), 1,39–1,57 (4H, s), 1,59–1,69 (2H, s), 2,02 (1H, quintet, J = 7,4 Hz), 2,16 (2H, d, J = 7,5 Hz), 2,22–2,47 (8H, m), 3,55 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,73 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,56 – 7,60 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,15 (2H, dd, J = 3,2 & 5,3 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 6,0 Hz).
45	2,18–2,46 (8H, m), 3,38 (2H, s), 3,55 (2H, s), 3,72 (3H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,75 (2H, s), 6,86 (3H, dd, J = 3,2 & 9,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,58 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,15 (2H, dd, J = 2,9 & 5,0 Hz), 8,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).
46	2,23–2,47 (8H, s), 3,47 (2H, s), 3,56 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,73 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,02 – 7,15 (3H, m), 7,34 (1H, td, J = 6,4 & 8,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,58 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,12 – 8,20 (2H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, t, J = 5,9 Hz).
47	2,16–2,47 (8H, m), 3,31 (2H, s), 3,54 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,74 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,26 (1H, s), 7,42 (1H, dd, J = 1,6 & 8,7 Hz), 7,52 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,09 – 8,19 (2H, m), 8,61 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,32 (1H, t, J = 6,0 Hz).
48	2,39 (8H, s), 3,44 (2H, s), 3,56 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,73 (2H, s), 6,88 (1H, dd, J = 0,8, 5,9 Hz), 7,07 – 7,18 (2H, m), 7,26 – 7,36 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,15 (2H, dd, J = 3,1, 5,2 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 5,9 Hz).
49	2,25–2,47 (8H, m), 3,44 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,72 (3H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,76 – 6,90 (6H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,15 (2H, dd, J = 2,9 & 5,0 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 5,9 Hz).
50	1,67 – 1,75 (2H, m), 2,29 – 2,35 (2H, m), 2,36 – 2,47 (8H, m), 2,54 – 2,60 (2H, m), 3,56 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,78 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,17 (3H, dd, J = 7,0 & 15,3 Hz), 7,23 – 7,29 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 1,6 & 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,15 (2H, dd, J = 2,7 & 4,7 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 5,8 Hz).
51	2,30 – 2,47 (8H, d), 2,51 – 2,54 (2H, m), 2,69 – 2,76 (2H, m), 3,57 (2H, s), 4,64 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,77 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,15 – 7,24 (3H, m), 7,24 – 7,30 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 1,6 & 8,6 Hz), 7,60 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,99 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,35 (1H, t, J = 5,9 Hz).
52	2,38 – 2,48 (4H, s), 2,57 – 2,69 (4H, d, J = 48,2 Hz), 3,13 (2H, s), 3,57 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,77 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,6 & 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,13 – 8,18 (2H, m), 8,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,33 (1H, t, J = 5,9 Hz).
53	1,98 – 2,05 (2H, m), 2,53 – 2,59 (2H, m), 3,92 – 3,99 (2H, m), 4,05 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,71 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,7 & 8,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 2,4 & 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,09 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 – 8,27 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Datos de RMN de ^1H de los ejemplos (disolvente d_6 -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
54	4,09 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,90 (1H, td, J = 8,2, 2,6 Hz), 8,09–8,18 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
55	1,86–1,94 (4H, m), 3,29–3,34 (4H, m), 3,87 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,74 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,5 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00–8,07 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,31 (1H, t, J = 5,9 Hz).
56	1,44–1,63 (6H, m), 3,40–3,49 (4H, m), 3,88 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,66–6,78 (3H, m), 6,86 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,36–7,43 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,03–8,09 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz).
57	2,46 (1H, d, J = 7,4 Hz), 2,522,56 (1H, m), 3,57 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,78 (2H, t, J = 13,4 Hz), 3,92 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 0,9, 8,7 Hz), 6,76 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 0,8, 5,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,05 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 0,8, 2,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
58	1,11 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,59–1,69 (1H, m), 1,872,05 (3H, m), 3,17–3,24 (1H, m), 3,37–3,46 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,02–4,10 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,38 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 6,72 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 0,8, 6,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,99–8,08 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
59	1,87 (1H, m), 1,98 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,37–3,46 (3H, m), 4,35 (1H, m), 4,61 (2H, doublet, J = 5,8 Hz), 4,90 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 6,75 (2H, s), 6,84–6,89 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,50–7,61 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,98–8,07 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
60	2,03–2,31 (2H, m), 3,34–3,43 (1H, m), 3,47–3,71 (3H, m), 3,90 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,31–5,52 (1H, m), 6,44 (1H, dd, J = 0,8, 8,6 Hz), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 0,8, 5,9 Hz), 7,41 (2H, dt, J = 2,3, 8,7 Hz), 7,52–7,61 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00–8,09 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz).
61	1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,53 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,25–2,35 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 7,6, 10,1 Hz), 3,25–3,30 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 7,2, 10,0 Hz), 3,87 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 0,8, 8,7 Hz), 6,76 (2H, s), 6,87 (1H, dd, J = 0,8, 6,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00–8,06 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
62	2,02 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,30 (1H, d, J = 1,9 Hz), 3,39–3,45 (3H, m), 3,88 (2H, s), 4,04 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,92 (2H, s), 7,37 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,97–8,08 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
63	3,37 (4H, dd, J = 4,1, 5,7 Hz), 3,64–3,69 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,76 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,7 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,06 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
64	2,28 (3H, s), 2,45–2,49 (4H, m), 3,40–3,51 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,43 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,06 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,92 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Datos de RMN de ¹ H de los ejemplos (disolvente d ₆ -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
65	1,44 (6H, s), 1,78–1,90 (4H, m), 3,31 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,70 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,07 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz)
66	1,06 (6H, t, J = 7,0 Hz), 3,44 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,86 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,73 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,07 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,8 Hz)
67	1,80–1,99 (4H, m), 3,13–3,27 (2H, m), 3,36–3,43 (1H, m), 3,54 (1H, dt, J = 4,6, 9,7 Hz), 3,88 (2H, s), 3,96 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 5,0, 6,1 Hz), 6,44 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,70 (2H, s), 6,82–6,89 (1H, m), 7,39 (2H, ddd, J = 2,1, 8,6, 11,2 Hz), 7,53–7,60 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,01–8,03 (1H, m), 8,05 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz)
68	1,76 (1H, dq, J = 9,5, 11,9 Hz), 2,08–2,14 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,66–2,77 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 8,1, 10,0 Hz), 3,22–3,29 (1H, m), 3,51 (1H, ddd, J = 2,2, 8,8, 10,6 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 7,1, 10,0 Hz), 3,88 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,39 (2H, ddd, J = 2,1, 8,6, 13,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,03 (2H, q, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 6,0 Hz)
69	1,76 (1H, dq, J = 9,5, 12,0 Hz), 2,09–2,14 (1H, m), 2,18 (6H, s), 2,71 (1H, m), 3,05 (1H, dd, J = 8,1, 10,1 Hz), 3,24–3,29 (1H, m), 3,51 (1H, ddd, J = 2,2, 8,7, 10,6 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 7,1, 10,0 Hz), 3,88 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,40 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,03 (2H, q, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz)
70	1,25 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,97 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,19 (1H, h, J = 6,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 0,7, 8,5 Hz), 6,71 (2H, s), 6,84–6,88 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,54–7,59 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,09 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,93 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 6,0 Hz)
71	1,70 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,37 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 6,4, 10,4 Hz), 3,25–3,30 (1H, m), 3,35–3,47 (4H, m), 3,88 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,66 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00–8,07 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz)
72	1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,06–2,16 (1H, m), 2,16–2,25 (1H, m), 3,19–3,27 (1H, m), 3,36–3,46 (2H, m), 3,51 (1H, dd, J = 6,2, 10,5 Hz), 3,60 (1H, dd, J = 7,9, 10,5 Hz), 3,89 (2H, s), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,39 (2H, ddd, J = 2,1, 7,2, 8,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00–8,09 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,28 (1H, t, J = 5,9 Hz)
73	1,07 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,74 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,78 (1H, p, J = 6,7 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,98 (2H, s), 7,37 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,01–8,09 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz)
74	1,07 (6H, d, J = 3,3 Hz); 1,72 (2H, t, J = 7,1 Hz); 3,11 (1H, s); 3,21–3,27 (1H, m); 3,40 (2H, t, J = 7,0 Hz); 3,87 (2H, s); 4,61 (2H, d, J = 5,9 Hz); 6,34 (1H, d, J = 8,6 Hz); 6,81 (2H, s); 6,88 (1H, d, J = 5,8 Hz); 7,35 (1H, dd, J = 2,5 & 8,6 Hz); 7,42 (1H, dd, J = 1,8 & 8,6 Hz); 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz); 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz); 7,98–8,09 (2H, m); 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz); 8,63 (1H, d, J = 2,1 Hz); 8,91 (1H, d, J = 2,1 Hz); 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Datos de RMN de ¹ H de los ejemplos (disolvente d ₆ -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
75	2,07 – 2,22 (2H, m), 3,11 – 3,18 (1H, m), 3,36 – 3,45 (2H, m), 3,48 – 3,59 (2H, m), 3,89 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,41 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,29 (2H, s), 7,38 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,04 (2H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,31 (1H, t, J = 5,9 Hz), 12,46 (1H, s)
76	1,96–2,07 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,95 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,10 (2H, s), 4,61 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,72 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 1,5, 5,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,8, 8,6 Hz), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,09 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,21 (1H, s), 8,29 (1H, ds, J = 0,8, 5,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,31 (1H, t, J = 5,9 Hz).
78	1,45–1,64 (6H, m), 3,45–3,50 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 1,2, 5,1 Hz), 6,71 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,09–8,16 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
79	1,11 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,57–1,69 (1H, m), 1,86–2,05 (3H, m), 3,16–3,26 (1H, m), 3,38–3,46 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,04–4,13 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,36 (1H, s), 6,40 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz), 6,74 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,09–8,16 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz)
80	2,44–2,58 (2H, m), 3,58 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,80 (2H, t, J = 13,2 Hz), 3,96 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,52 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 6,79 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
81	1,81–1,91 (1H, m), 1,93–2,05 (1H, m), 3,23–3,29 (1H, m), 3,37–3,48 (3H, m), 3,93 (2H, s), 4,32–4,40 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,91 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,36 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz), 6,91 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,02 (2H, s), 7,45 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,31 (1H, t, J = 5,9 Hz)
82	2,05–2,30 (2H, m), 3,35–3,44 (1H, m), 3,48–3,76 (3H, m), 3,96 (2H, s), 4,63 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,43 (1H, d, J = 54,3 Hz), 6,45 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 5,4, 1,4 Hz), 6,79 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,12 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,31 (1H, t, J = 5,9 Hz)
83	1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,46–1,61 (1H, m), 2,00–2,11 (1H, m), 2,24–2,37 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J = 10,1, 7,6 Hz), 3,26–3,33 (1H, m), 3,41–3,51 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J = 10,1, 7,2 Hz), 3,92 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,34 (1H, s), 6,40 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz), 6,82 (2H, s), 6,88 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
84	1,44 (6H, s), 1,79–1,90 (4H, m), 3,30–3,34 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,32 (1H, s), 6,38 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 6,82 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,12 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
85	3,38–3,45 (4H, m), 3,63–3,71 (4H, m), 3,96 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 6,77–6,93 (4H, m), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,58 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz)

Datos de RMN de ¹ H de los ejemplos (disolvente d ₆ -DMSO)	
N.º de ejemplo	Desplazamiento químico (ppm)
86	2,23 (3H, s), 2,37–2,45 (4H, m), 3,41–3,52 (4H, m), 3,94 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 6,75 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
87	1,06 (6H, t, J = 6,9 Hz), 3,45 (4H, q, J = 7,0 Hz), 3,92 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 5,1, 1,3 Hz), 6,50 (1H, s), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,10–8,16 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
88	1,98–2,07 (2H, m), 3,24 (3H, s), 3,28–3,47 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,01–4,08 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,39 (1H, s), 6,43 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz), 6,84–7,03 (3H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 1,7 Hz), 7,59 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,11 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 5,9 Hz).
89	1,77–2,01 (4H, m), 3,11–3,29 (2H, m), 3,35–3,44 (1H, m), 3,50–3,59 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,97–4,07 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,90 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,40–6,47 (2H, m), 6,71 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,07–8,19 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
90	1,75–1,88 (1H, m), 2,11–2,21 (1H, m), 2,27 (6H, s), 2,84–2,94 (1H, m), 3,09–3,16 (1H, m), 3,26–3,32 (1H, m), 3,50–3,58 (1H, m), 3,62–3,71 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,39–6,47 (2H, m), 6,79 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
91	1,75–1,88 (1H, m), 2,11–2,21 (1H, m), 2,28 (6H, s), 2,84–2,94 (1H, m), 3,09–3,16 (1H, m), 3,26–3,32 (1H, m), 3,50–3,58 (1H, m), 3,62–3,71 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,39–6,47 (2H, m), 6,79 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6, 1,7 Hz), 7,57 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,29 (1H, t, J = 5,9 Hz).
92	1,65–1,76 (1H, m), 1,93–2,04 (1H, m), 2,34–2,43 (1H, m), 3,07–3,15 (1H, m), 3,30–3,50 (5H, m), 3,93 (2H, s), 4,62 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,67 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,36 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J = 5,2, 1,4 Hz), 6,84–6,94 (3H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,59 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,10 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,30 (1H, t, J = 6,0 Hz).
93	1,98(3H, s), 2,30(3H, s), 3,18(2H, br s), 3,65(2H, s), 4,00(2H, s), 4,42(2H, d, J = 5,6 Hz), 5,19(2H, s), 7,02–7,19(5H, m), 7,22(2H, s), 7,24(1H, s), 7,52(1H, s), 8,04(1H, d, J = 2,0 Hz), 8,62(1H, d, J = 2,0 Hz), 8,88(1H, d, J = 2,0 Hz), 9,01(1H, t, J = 5,5 Hz).
94	2,04(3H, s), 2,38(6H, s), 3,24(2H, br s), 3,70(2H, s), 4,03(2H, s), 4,50(2H, d, J = 4,7 Hz), 5,24(2H, s), 7,04(2H, s), 7,18(2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26(1H, s), 7,28(2H, s), 7,57(1H, s), 8,05(1H, t, J = 2,0 Hz), 8,63(1H, d, J = 2,0 Hz), 8,66(1H, t, J = 4,6 Hz), 8,86(1H, d, J = 2,0 Hz).
95	1,98 (3H, s), 2,34 (6H, s), 3,62 (2H, s), 4,16 (2H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,18 (2H, s), 6,98 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, s), 8,48 (1H, br.s), 8,76 (1H, s), 8,98 (1H, s).
96	1,98 (3H, s), 2,70–3,20 (2H, br s), 3,72 (2H, s), 4,00 (2H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,18 (2H, s), 7,04–7,14 (4H, m), 7,22–7,24 (3H, m), 7,41 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,51 (1H, s), 8,03 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,19 (1H, t, J = 5,6 Hz).

Métodos biológicos

5 La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la caliceína plasmática se puede determinar usando los siguientes ensayos biológicos:

Determinación de la CI₅₀ para la caliceína plasmática

La actividad inhibidora de calicreína plasmática *in vitro* se determinó usando métodos estándar publicados (véase, por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe–Seyler, 1992, 373, 1025). La calicreína plasmática humana (Protogen) se incubó a 37 °C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de la CI_{50} valor para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos a partir de estos ensayos se muestran en la tabla 12 a continuación. Generalmente, pero no exclusivamente, los compuestos preferidos demuestran una CI_{50} de menos de 200 nM.

Tabla 12

N.º de ejemplo	CI_{50} (CalP humana) nM
1	3,86
2	216
3	159
4	6610
5	24,7
6	580
7	35,3
8	119
9	30,8
10	194
11	82,3
12	244
13	923
14	2670
15	159
16	179
17	27,5
18	702
19	434
20	621
21	53,3
22	104
23	40000
24	1710
25	2640
26	941
27	1010
28	1100
29	20200
30	302
31	144
32	237
33	17,1
34	1020
35	3510
36	6650

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ (CaIP humana) nM
37	1180
38	107
39	10000
40	127
41	2750
42	1830
43	11000
44	6790
45	33600
46	7510
47	40000
48	21900
49	6990
50	10000
51	8110
52	10000
53	200
54	14600
55	103
56	313
57	240
58	153
59	417
60	137
61	137
62	255
63	432
64	610
65	131
66	52,7
67	73,3
68	375
69	579
70	1740
71	306
72	860
73	51,1
74	83,1
75	6120
76	242
77	37,7
78	164
79	155
80	88,5
81	674

N.º de ejemplo	CI ₅₀ (CaIP humana) nM
82	67,8
83	106
84	683
85	1670
86	395
87	358
88	234
89	104
90	1550
91	1710
92	355
93	14,4
94	7,47
95	53,6
96	365

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para determinar la actividad inhibidora contra la enzima relacionada KLK1. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir KLK1 se puede determinar usando el siguiente ensayo biológico:

Determinación de la CI₅₀ para KLK1

La actividad inhibidora de KLK1 *in vitro* se determinó usando métodos estándar publicados (véase, por ejemplo, Johansen et al., Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori et al., Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Stürzebecher et al., Biol. Chem. Hoppe–Seyler, 1992, 373, 1025). La KLK1 humana (Callbiochem) se incubó a 37 °C con el sustrato fluorogénico H-DVal–Leu–Arg–AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad inicial de reacción) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de la CI₅₀ valor para el compuesto de ensayo.

Los datos adquiridos a partir de este ensayo se muestran en la tabla 13 a continuación:

Tabla 13

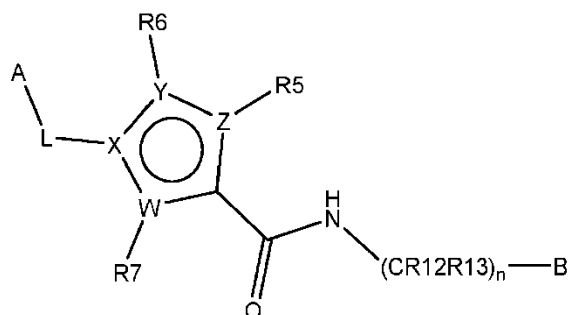
N.º de ejemplo	CI ₅₀ (KLK1 humana) nM
1	>10.000
2	>10.000
3	>40.000
4	>40.000
5	28900
6	27800
7	8020
8	28200
9	5340
10	3020
11	37100
12	14900
13	236
14	4160
15	17600
16	2060

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ (KLK1 humana) nM
17	1120
18	1740
19	1210
20	2490
21	5990
22	484
23	32700
24	4000
25	6170
26	>40.000
27	12100
28	5900
29	7350
30	2850
31	4130
32	9530
33	17100
34	>40.000
35	29800
36	23800
37	29100
38	8600
39	>10.000
40	4870
41	37000
42	24300
43	17900
44	28000
45	26900
46	29200
47	>40.000
48	>40.000
49	>10.000
50	>10.000
51	>10.000
52	>10.000
53	3860
54	10700
55	4960
56	>40.000
57	>40.000
58	6520
59	6010
60	8690
61	6550

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ (KLK1 humana) nM
62	8890
63	>10.000
64	5340
65	>10.000
66	5850
67	5150
68	3510
69	2430
70	>10.000
71	3950
72	3620
73	6690
74	>10.000
75	>10.000
76	3750
77	4800
78	6930
79	7140
80	7550
81	9570
82	4000
83	2870
84	10700
85	8540
86	4460
87	4980
88	9850
89	4840
90	3880
91	2110
92	7510
93	>40.000
94	>40.000
95	>40.000
96	>40.000

REIVINDICACIONES

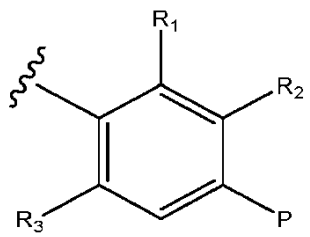
1. Un compuesto de fórmula I



Formula (I)

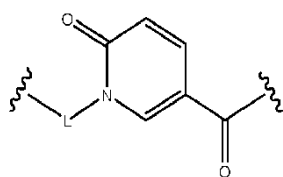
en la que

B se selecciona de isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, disustituido o trisustituido y 1H-pirrólo [2,3-b]piridina opcionalmente sustituido, en el que dicho o dichos sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR8, CONR8R9, CF₃ y NR8R9;
o B es:

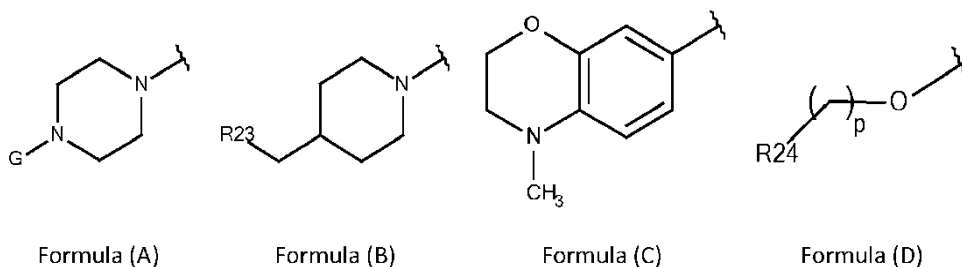


n es 1;

W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, de C, C(R16)-C, C(R16)=C, C=N, y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros;
o el anillo que contiene W, X, Y y Z es:



R5, R6 y R7 están, independientemente, ausentes o se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, NR8R9, CN, COOR8, CONR8R9, -NR8COR9 y CF₃;
R16 se selecciona independientemente de H, alquilo, alcoxi, halo, OH, NR8R9, arilo, heteroarilo y CF₃;
A se selecciona de arilo, heteroarilo y un grupo sustituyente seleccionado de las fórmulas (A), (B), (C) y (D);



en las que:

G se selecciona de H, alquilo, cicloalquilo, CO-arilo, SO₂-arilo, (CH₂)_{me}-arilo y (CH₂)_m-heteroarilo;
m se selecciona de 0 y 1;

p se selecciona de 0, 1, 2 y 3;
 R23 se selecciona de arilo y heteroarilo;
 R24 se selecciona de arilo y heteroarilo;

- 5 L es un enlazador seleccionado de $-(CHR_{17})-$ y $-(CH_2)_{1-6}-$;
 R1, R2 y R3 se seleccionan independientemente de H, alquilo y halo;
 P es $-CH_2NH_2$;
 R8 y R9 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo;
 R12 y R13 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo, o juntos pueden formar un anillo cicloalquilo;
 10 R17 se selecciona entre alquilo y OH;
 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C_1-C_{10}) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C_3-C_{10}); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi (C_1-C_6), OH, CN, CF_3 , $-COOR_{10}$, $CONR_{10R11}$, flúor, fenilo y NR_{12R13} ;
 15 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono;
 un éter cíclico es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;
 alcoxi es un hidrocarburo lineal ligado a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1-C_6) o un hidrocarburo ramificado ligado a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3-C_6); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con
 20 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, OCH_3 , CN, CF_3 , $COOR_{10}$, $CONR_{10R11}$, flúor y NR_{10R11} ;
 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}-O$ -heteroarilo, arilo^b, $-O$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, $-(CH_2)_{1-3}$ - NR_{14R15} , CF_3 y $-NR_{10R11}$;
 25 arilo^b es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, CF_3 y NR_{10R11} ;
 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR_8 , S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, heteroarilo^b, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, CF_3 y $-NR_{10R11}$;
 30 heteroarilo^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 o 3 miembros en el anillo seleccionados independientemente de entre N, NR_8 , S y O; en el que el heteroarilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, heteroarilo^b, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, CF_3 y NR_{10R11} ;
 R10 y R11 se seleccionan, independientemente, de H y alquilo; o R10 y R11 junto con el nitrógeno al que están
 40 unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y y que puede estar opcionalmente monosustituido o disustituido con sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo, alcoxi, $COOR_8$, OH, F y CF_3 ;
 R14 y R15 se seleccionan, independientemente, de alquilo, arilo^b y heteroarilo^b; o R14 y R15 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede estar saturado o
 45 insaturado con 1 o 2 enlaces dobles y opcionalmente puede estar sustituido con oxo;
 y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo los enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escalémicas los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

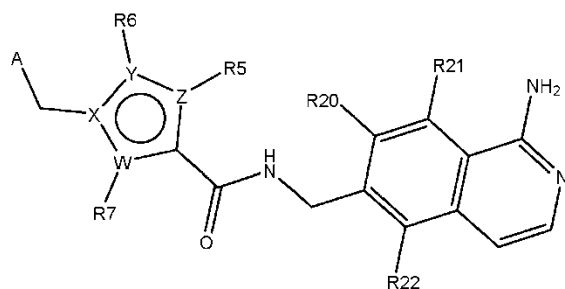
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B es

- 50 (a) isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NR_8R_9 ; y en el que R8 y R9 son como se definen en la reivindicación 1; o (b) isoquinolinilo opcionalmente monosustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NR_8R_9 ; y en el que R8 y R9 son H; o
 (c) 1H-pirrololo[2,3-b]piridina opcionalmente sustituida, en la que dicho sustituyente opcional es NR_8R_9 ; y en el
 55 que R8 y R9 son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que L es $-(CH_2)_{1-6}-$ o $-(CHOH)-$.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L es $-CH_2-$.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como se define por la fórmula (III),

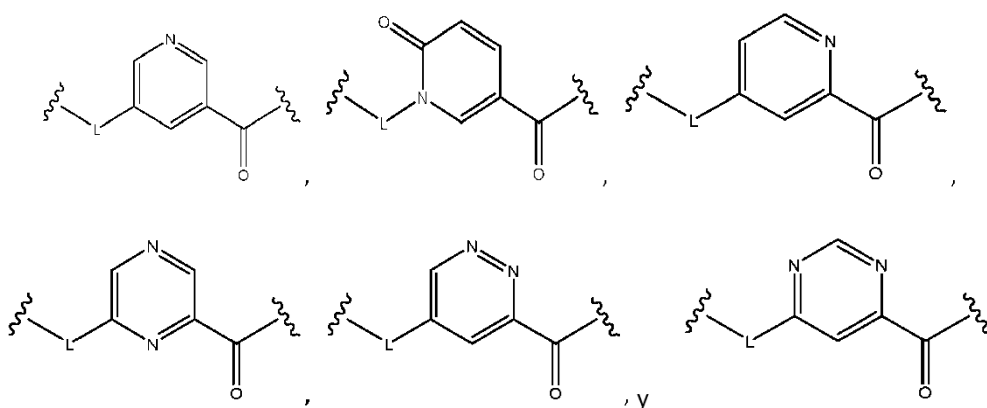


Formula (III)

en la que R20, R21 y R22 se seleccionan independientemente de H, alquilo, COOR8, CONR8R9, OH, alcoxi, NR8R9, F y Cl; y en la que A, L, W, X, Y, Z, R5, R6, R7, alquilo, alcoxi, R8 y R9 son como se han definido en la reivindicación 1.

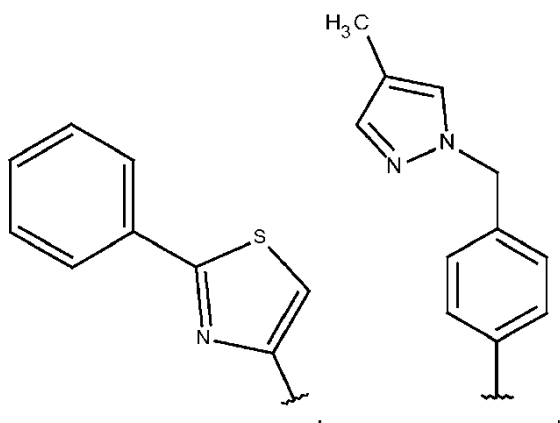
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W, X, Y y Z se seleccionan, independientemente, =N, C, C(R16)-C, C(R16)=C y N, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de seis miembros; en el que R16 se selecciona entre H, alquilo y OH.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que W, X, Y y Z forman un heterociclo de seis miembros seleccionado de:

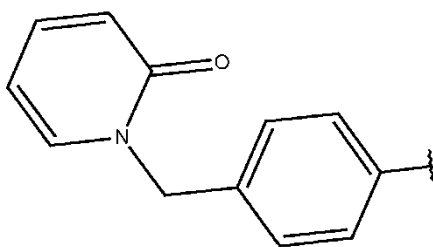


8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A es heteroarilo sustituido con fenilo en el que fenilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1; o A es fenilo sustituido con heteroarilo, -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo o -(CH₂)₁₋₃-NR14R15, en el que heteroarilo, R14 y R15 son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que A se selecciona de:



y



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

- N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-4-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-oxo-[(4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-(hidroxi(4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]fenil)metil)nicotinamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]pirimidin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]pirazin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-[(2-metilquinolin-6-il)metil]pirazin-2-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridazin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-1-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]-6-oxopiridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-1-[(2-metilquinolin-6-il)metil]-6-oxopiridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-6-(metilamino)-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-2-metil-5-[(2-metilquinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-(quinolin-6-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(3-metoxi-4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-7-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(4-metilpirazol-1-il)etoxi)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(3-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(diethylamino)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(isopropil(metil)amino)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(6-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(piperidin-1-il)piridin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-4-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(3-fluoropirrolidin-1-il)piridin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(2-metilpirrolidin-1-il)piridin-4-il)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(1-Aminoisoquinolin-6-il)metil]-5-[(2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)metil]piridin-4-carboxamida;
 N-[(4-(Aminometil)-2-metilfenil)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil)metil]-5-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]piridin-3-carboxamida;
 N-[(4-(Aminometil)-2,6-dimetilfenil)metil]-6-[(4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil)metil]pirazin-2-carboxamida;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método de tratamiento de enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, en la que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática

- (a) se selecciona de alteración de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatías, miocardiopatías, neuropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia postoperatorias; o
- (b) permeabilidad vascular retiniana asociada con retinopatía diabética y edema macular diabético.

14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína en plasma es edema macular diabético.

- 5 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína en plasma es angioedema hereditario.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65