

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 084**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61P 27/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2014 PCT/GB2014/052511**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15022547**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2014 E 14753140 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3033332**

54 Título: **Inhibidores bicíclicos de plasma calicreína**

30 Prioridad:

**14.08.2013 GB 201314578**  
**14.08.2013 US 201361865696 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.11.2018**

73 Titular/es:

**KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED**  
**(100.0%)**  
**Porton Science Park, Bybrook Road, Porton**  
**Down**  
**Wiltshire SP4 0BF, GB**

72 Inventor/es:

**EDWARDS, HANNAH JOY;**  
**EVANS, DAVID MICHAEL;**  
**DAVIE, REBECCA LOUISE;**  
**ROOKER, DAVID PHILIP y**  
**HEWISON, STEVEN JOHN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 691 084 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores bicíclicos de plasma calicreína

- 5 **[0001]** Esta invención se refiere a derivados bicíclicos que son inhibidores de la calicreína plasmática y a composiciones farmacéuticas que contienen tales derivados y los usos de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 **[0002]** Los derivados bicíclicos de la presente invención son inhibidores de la calicreína plasmática y tienen un número de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento de la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y edema macular diabético.

- 15 **[0003]** Calicreína de plasma es una serina proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas de quinínógenos (véase K.D. Bhoola et al, "Kallikrein-Kinin Cascade", Encyclopedia of Respiratory Medicine, p483-493; 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", Revista Brasileña de Investigación Médica y Biológica 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada intrínseca de la coagulación sanguínea, aunque su función en esta cascada no implica la liberación de bradiquinina o la 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 heterodímero unido a un cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las quininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de los receptores acoplados a la proteína G y los antagonistas de las quininas (como los antagonistas de la bradiquinina) se han investigado previamente como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de una serie de trastornos (F. Marceau y D. Regoli, Nature Rev., Drug Discovery, 2004, 3, 845-852).

- 30 **[0004]** Se cree que la calicreína de plasma juega un papel en una serie de trastornos inflamatorios. El inhibidor principal de la calicreína plasmática es el inhibidor de esterasa C1 de serpiente. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la esterasa C1 sufren de angioedema hereditario (AEH) que produce hinchazón intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína en plasma que escinde la liberación de bradisinina liberadora de quinínógeno de alto peso molecular que conduce a una mayor permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de calicreína en plasma de proteína grande para tratar eficazmente AEH al evitar la liberación de bradiquinina que causa una mayor permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecalantida (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery" Expert Opin. Biol. Ther. 8, p1187-99).

- 40 **[0005]** El sistema de plasma calicreína-quinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Se ha publicado recientemente que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (A. Clermont et al. "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats" Diabetes, 2011, 60, p1590-98). Además, la administración del inhibidor de calicreína plasmática ASP-440 mejoró tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por lo tanto, un inhibidor de la calicreína en plasma debería ser útil como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

- 50 **[0006]** Otras complicaciones de la diabetes tales como hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía y neuropatía, todos los cuales tienen asociaciones con calicreína plasmática también pueden ser considerados como objetivos para un inhibidor de la calicreína plasmática.

- 55 **[0007]** Los inhibidores de la calicreína plasmática pequeños y de molécula sintética han sido descritos previamente, por ejemplo por Garrett et al. ("Peptide aldehyde..." J. Peptide Res. 52, p62-71 (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, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein" WO03/076458), Szelke et al. ("Inhibitors of Kininogenase" WO92/04371), DM Evans et al. (Immunopharmacology, 32, p115 - 116 (1996)), Szelke et al. ("Inhibitors of Kininogen" WO95/07921), Antonsson et al. ("New peptides derivatives" WO94/29335), J. Corte et al. ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors" WO2005/123680), J. Stürzbecher et al. (Brazilian J. Med. Biol. Res. 27, p. 299 - 34 (1994)), Kettner et al. (US 5.187.157), N. Teno et al. (Chem. Pharm. Bull. 41, p1079 - 1090 (1993)), WB Young et al. ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein" Bioorg. Med. Chem. Letts. 16, p2034-2036 (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, p. 1964-72 (2000)), Steinmetzer et al. ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use" WO08/049595), Zhang et al. ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors" Medicinal Chemistry 2, p545-553 (2006)), Sinha et al. ("Inhibitors of plasma kallikrein" WO08/016883),

Shigenaga et al. ("Plasma Kallikrein Inhibitors" 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). Además, Steinmetzer et al. ("Serine protease inhibitors" WO2012/004678) describe análogos de péptidos ciclados que son inhibidores de la plasmina humana y de la caliceína plasmática.

**[0008]** Hasta la fecha, ningún inhibidor de la caliceína plasmática sintética de moléculas pequeñas ha sido aprobado para uso médico. Las moléculas descritas en la técnica conocida adolecen de limitaciones tales como una pobre selectividad con respecto a las enzimas relacionadas tales como KLK1, trombina y otras proteasas de serina, y una escasa disponibilidad oral. Los grandes inhibidores de caliceína en plasma de proteína presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se informó para Ecalantida. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la caliceína en plasma, que no induzca la anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, la gran mayoría de las moléculas en la técnica conocida presentan una funcionalidad de guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden ser limitantes de la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, de la disponibilidad oral. Por ejemplo, ha sido informado por Tamie J. Chilcote y Sukanto Sinha ("ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema", ARVO 2012 6 de mayo - 9 de mayo de 2012, Fort Lauderdale, Florida, presentación 2240) que ASP -440, una benzamidina, sufre una mala disponibilidad oral. Se informa además que la absorción se puede mejorar creando un profármaco tal como ASP-634. Sin embargo, es bien conocido que los profármacos pueden presentar varios inconvenientes, por ejemplo, una estabilidad química deficiente y una toxicidad potencial del vehículo inerte o de metabolitos inesperados.. En otro informe, las amidas de indol se reivindican como compuestos que pueden superar problemas asociados con fármacos que poseen un ADME-tox pobre e inadecuado y propiedades fisicoquímicas, aunque no se presenta o reivindica inhibición contra la caliceína plasmática (Griffioen et al, " Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases", WO2010, 142801).

**[0009]** BioCryst Pharmaceuticals Inc. han informado del descubrimiento de la inhibidor de la caliceína plasmática BCX4161 disponible por vía oral ("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, 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, edición 2, suplemento Febrero 2014, página AB40). Sin embargo, las dosis en humanos son relativamente grandes, actualmente se están probando en estudios de prueba de concepto a dosis de 400 mg tres veces al día.

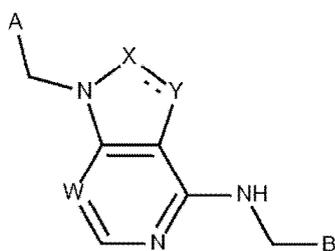
**[0010]** Hay pocos informes de inhibidores de la caliceína plasmática que no cuentan con funcionalidades de guanidina o amidina. Un ejemplo es Brandl et al. ("N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein" WO2012/017020), que describe compuestos que presentan una funcionalidad de aminopiridina. La eficacia oral en un modelo de rata se demuestra a dosis relativamente altas de 30 mg/kg y 100 mg/kg, pero no se informa 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" WO2013/111107) y Flohr et al. ("5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors" WO2013/111108). Sin embargo, ninguno de estos documentos informa de datos in vivo y, por lo tanto, aún no se sabe si tales compuestos proporcionarán suficiente disponibilidad oral o eficacia para la progresión a la clínica.

**[0011]** Por lo tanto sigue existiendo una necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de la caliceína 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 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

**[0012]** La presente invención se refiere a una serie de derivados bicíclicos que son inhibidores de la caliceína plasmática. Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de la agudeza visual deteriorada, retinopatía diabética, edema macular, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass cardiopulmonar y sangrado de la cirugía postoperatoria. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas de los inhibidores, y a las composiciones para uso como agentes terapéuticos. También se describen métodos de tratamiento que usan estas composiciones.

**[0013]** Un compuesto de fórmula (I),



Formula (I)

en donde

W se selecciona de CH y N;

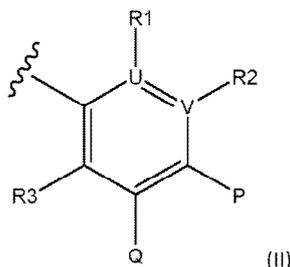
X se selecciona entre CH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH = CH, N y NH;

Y se selecciona de CH<sub>2</sub>, CH, N, NH y O;

en donde el enlace entre X e Y ("---") es saturado, insaturado o aromático;

B se selecciona de

i) un radical de fórmula II



(II)

y

ii) un anillo bicíclico condensado 6,5- o 6,6-heteroaromático, que contiene N y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, que está opcionalmente mono-, di o trisustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

P es H y Q es -C(R<sub>20</sub>)(R<sub>21</sub>)NH<sub>2</sub>, o P es -C(R<sub>20</sub>)(R<sub>21</sub>)NH<sub>2</sub> y Q es H;

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

R<sub>1</sub> está ausente cuando U es N;

R<sub>2</sub> está ausente cuando V es N;

o, cuando está presente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;

A se selecciona de heteroarilo sustituido con fenilo; y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub> fenilo opcionalmente sustituido con heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;

R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R20 y R21 se seleccionan independientemente de H y alquilo, o pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo o un éter cíclico;

5 alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente a partir de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub>, fluoro y NR<sub>10R11</sub>;

10 cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono; un éter cíclico es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 4 y 7 átomos de carbono, en el que uno de los carbonos del anillo está reemplazado por un átomo de oxígeno;

15 alcoxi es un hidrocarburo O-ligado lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo O-ligado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub>, fluoro y NR<sub>10R11</sub>;

20 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-O-heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14R15</sub>, CF<sub>3</sub> y -NR<sub>10R11</sub>;

25 arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>10R11</sub>;

30 heteroarilo es un anillo aromático mono o bi cíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente entre N, NR<sub>8</sub>, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y -NR<sub>10R11</sub>;

35 heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático mono o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente entre N, NR<sub>8</sub>, S y O; en el que heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-Arilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>10R11</sub>;

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 dobles enlaces;

40 R14 y R15 se seleccionan independientemente de alquilo, arilo<sup>b</sup> y heteroarilo<sup>b</sup>; 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 dobles enlaces, y opcionalmente puede estar oxo sustituido;

45 y tautómeros, estereoisómeros (que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escamosas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0014] También se describe un profármaco de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 [0015] También se describe un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) como se define aquí, o un profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 [0016] 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 abarca todas las formas solvatadas.

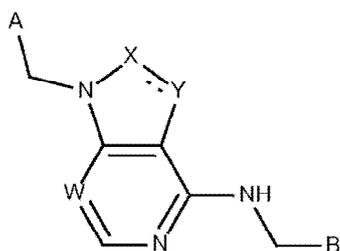
[0017] En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I,

60

65

5

10



Formula (I)

15

en donde

W se selecciona de CH y N;

20

X se selecciona entre CH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, y N;

Y se selecciona de CH, N y O;

25

en el que el enlace entre X e Y ("---") es saturado, insaturado o aromático;

donde A y B son como se definió anteriormente;

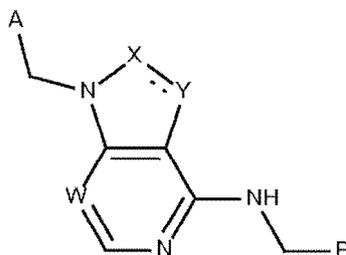
y tautómeros, estereoisómeros (que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escamosas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

**[0018]** En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I,

35

40



Formula (I)

45

en donde

50

W se selecciona de CH y N;

X se selecciona de CH y CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

55

Y se selecciona de CH y O;

en el que el enlace entre X e Y ("---") es saturado, insaturado o aromático;

donde A y B son como se definió anteriormente;

60

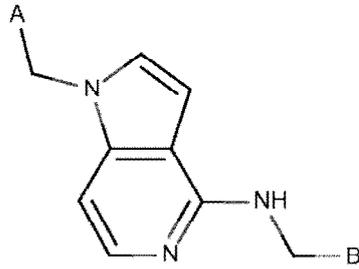
y tautómeros, estereoisómeros (que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escamosas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0019]** En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I, como se define por la fórmula (III),

65

5

10



Formula (III)

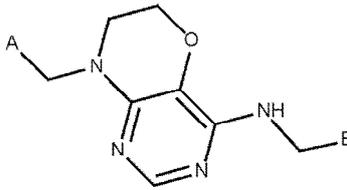
15

en donde A y B son como se definió anteriormente;  
y tautómeros, estereoisómeros (que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y  
escamosas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20

**[0020]** En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula I, como se define por  
la fórmula (IV),

25



Formula (IV)

35

40

en donde A y B son como se definió anteriormente; y tautómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros,  
diastereoisómeros y mezclas racémicas y escamosas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente  
aceptables de los mismos.

45

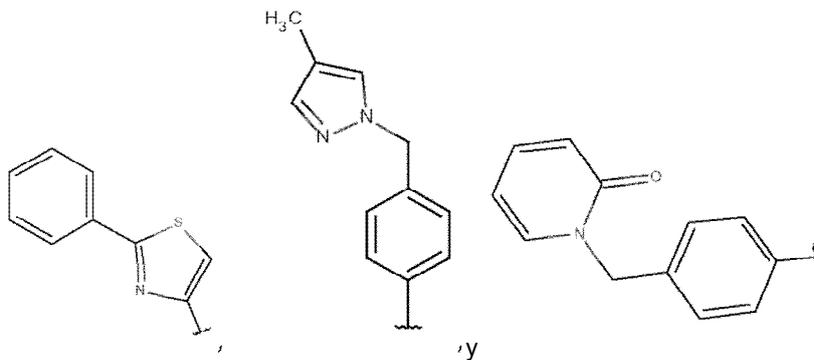
**[0021]** La presente invención comprende también los siguientes aspectos y combinaciones de los mismos:

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), fórmula (III) o de fórmula (IV) en donde, A se selecciona de  $-(CH_2)_{0-3}$   
fenilo,

50

55

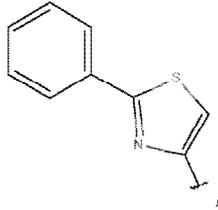
60



65

Los más preferidos son los compuestos de fórmula (I), fórmula (III) o fórmula (IV) en donde A se selecciona de:

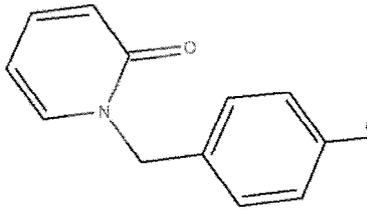
5



10

fenilo, y

15



20

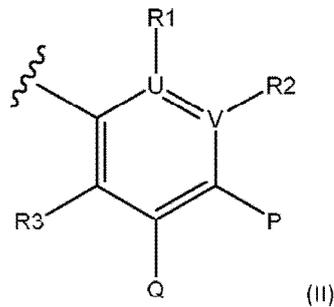
Compuestos de fórmula (I), fórmula (III) o fórmula (IV) en donde B se selecciona de:

25

i) un radical de fórmula II

30

35



40

45

y  
 ii) un anillo bicíclico condensado 6,5- o 6,6-heteroaromático, que contiene N y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, que está opcionalmente mono-, di o trisustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, P, Q, U, V, alquilo y alcoxi son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior.

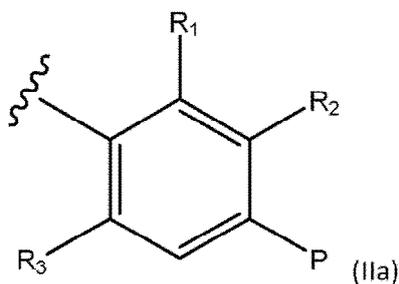
50

Los compuestos de fórmula (I), fórmula (III) o fórmula (IV) en donde B se selecciona de:

55

i) un radical de fórmula IIa

60



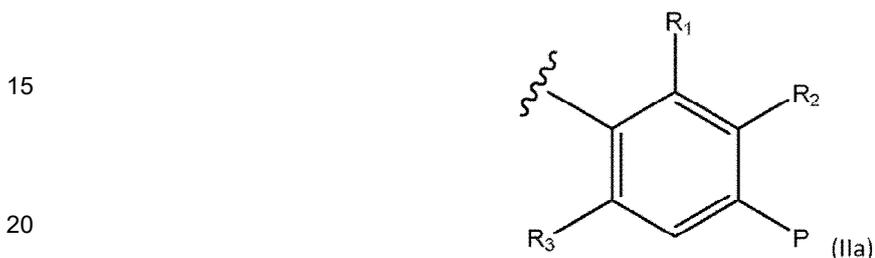
65

en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre H y alquilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> se selecciona entre H y alquilo, y P es -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y

5 ii) un anillo bicíclico condensado 6,5- o 6,6-heteroaromático, que contiene N y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N y O, que está opcionalmente mono o disustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, CF<sub>3</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

en donde alquilo, alcoxi, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior.

10 Compuestos de fórmula (I) o fórmula (III) en donde, B es un radical de fórmula IIa,



en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre H y alquilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> se selecciona entre H y alquilo, y P es -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; en donde el alquilo es como se define de acuerdo con la fórmula (I) anterior.

25 **[0022]** Los compuestos de fórmula (I), fórmula (III) o de fórmula (IV) en donde, B se selecciona de isoquinolinilo opcionalmente sustituido, en el que dicho sustituyente opcional se selecciona de alquilo, alcoxi, OH, y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>; y opcionalmente sustituido 1H-pirrol[2,3-b]piridina, en donde dicho sustituyente opcional se selecciona de alquilo, alcoxi, OH, F, Cl, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub>; en donde R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo y alquilo y alcoxi son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior.

30

**[0023]** Los compuestos de fórmula (I), fórmula (III) o de fórmula (IV) en donde B se selecciona de isoquinolinilo opcionalmente sustituido, en el que dicho sustituyente opcional es NH<sub>2</sub>; y 1H-pirrol[2,3-b]piridina. En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado de:

- 35 6-[[1-(2-Fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-ilamino]-metilo]-isoquinolina-1-ilamina;
- 6-[[1-Bencilo-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-ilamino]-metilo]-isoquinolina-1-ilamina;
- 40 1-(4-{4-[(1H-Pirrol[2,3-b]piridina-5-ilmetilo)-amino]-pirrol[3,2-c]piridina-1-ilmetilo}-bencilo)-1H-piridina-2-ona;
- [1-(2-Fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-ilo]- (1H-pirrol[2,3-b]piridina-5-ilmetilo)-amina;
- (4-Aminometilo-bencil)-[1-(4-fenilo-butilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina;
- 45 (4-Aminometilo-2-metilo-bencilo)-[1-(2-fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina;
- 1-{4-[4-(4-aminometilo-bencilamino)-pirrol[3,2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo}-1H-piridina-2-ona;
- 50 1-{4-[4-(4-Aminometilo-2-metilo-bencilamino)-pirrol[3,2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo}-1H-piridina-2-ona;
- (4-Aminometilo-bencilo)-[1-(2-fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrol[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina;
- (1-Amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-{8-[4-(4-metilo-pirazol-1-ilmetilo)-bencilo]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-4-ilo}-amina;
- 55

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

#### Aplicaciones Terapéuticas

60 **[0024]** Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la caliceína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la sobreactividad de la caliceína plasmática es un factor causativo.

65 **[0025]** Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en medicina.

**[0026]** También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína en plasma.

5 **[0027]** La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

10 **[0028]** También se describe un método de tratamiento de una enfermedad o condición en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

15 **[0029]** La enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática se selecciona de agudeza visual deteriorada, la retinopatía diabética, edema macular diabético, el angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de derivación cardiopulmonar y hemorragia de la cirugía postoperatoria. En otro aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína en plasma es la permeabilidad vascular retinal asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

## 20 Terapia de combinación

25 **[0030]** Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación adecuadas incluyen un compuesto de fórmula (I) combinado con uno o más agentes seleccionados de agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento endotelial (VEGF), integrina alfa5beta1, esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en EP2281885A y por S. Patel in Retina, 2009 Jun; 29 (6 Suppl): S45-8.

30 **[0031]** Cuando se emplea la 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.

35 **[0032]** En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con el tratamiento con láser de la retina. La combinación de la terapia con láser con inyección intravítrea de un inhibidor de VEGF para el tratamiento del edema macular diabético es conocida (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 de abril de 2010).

## 40 Definiciones

**[0033]** El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen:

- 45
- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), o de hasta 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de hasta 4 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, C<sub>1</sub> - metilo, C<sub>2</sub> - etilo, C<sub>3</sub> - propilo y C<sub>4</sub> n-butilo.
  - grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), o de hasta 7 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), o de hasta 4 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, C<sub>3</sub> - isopropilo, C<sub>4</sub>-sec-butilo, C<sub>4</sub>-iso-butilo, C<sub>4</sub>-terc-butilo y C<sub>5</sub> - neo-pentilo.

50 cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente.

55 **[0034]** El 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 entre alquilo, alcoxi y NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; donde R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> 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. 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. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

60 **[0035]** El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburos O-ligados que incluyen:

- 65
- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, C<sub>1</sub> - metoxi, C<sub>2</sub> - etoxi, C<sub>3</sub> - n-propoxi y C<sub>4</sub> - n-butoxi.
  - grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>).

Ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, C<sub>3</sub> - iso-propoxi, y C<sub>4</sub>-sec-butoxi y terc-butoxi.

cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente.

5

**[0036]** A menos que se indique lo contrario, halo se selecciona de Cl, F, Br e I.

**[0037]** Arilo es como se definió anteriormente. Típicamente, el arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales se seleccionan entre los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente). Preferiblemente, el arilo se selecciona de fenilo, fenilo sustituido (sustituido como se indicó anteriormente) y naftilo.

10

**[0038]** El heteroarilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazoilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituido como se indicó anteriormente). Preferiblemente, heteroarilo se selecciona de piridilo, benzotiazol, indol, N-metilindol, tiazol, tiazol sustituido, tiofenilo, furilo, pirazina, pirazol y pirazol sustituido; en el que los sustituyentes son como se indicó anteriormente.

15

**[0039]** El término "N-ligado", como en "heterocicloalquilo unido por N", significa que el grupo heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula vía un átomo de nitrógeno del anillo.

20

**[0040]** El término "O-ligado", como en "residuo de hidrocarburo O-ligado", significa que el residuo de hidrocarburo está unido al resto de la molécula mediante un átomo de oxígeno.

25

**[0041]** En los grupos tales como -COOR\*, "-" indica el punto de unión del grupo sustituyente al resto de la molécula.

**[0042]** "Sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal fisiológicamente o toxicológicamente tolerables e incluye, cuando sea adecuado, sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de adición de base 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, sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N-metilo-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, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen hidroclouros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalendisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, alcanforados, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos y similares.

30

35

**[0043]** Hemisales de ácidos y bases también se pueden formar, por ejemplo, hemisulfato y sales de hemicalcio.

40

**[0044]** Para una revisión de sales adecuadas, consulte "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

45

**[0045]** "Profármaco" se refiere a un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por 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 edición. pp561-585 (2003) y en FJ Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

50

**[0046]** Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en este 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 emplea cuando el disolvente es agua.

55

**[0047]** Cuando existen compuestos de la invención en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluyendo pero no limitado a formas *cis* y *trans*, formas *E* y *Z*, formas *R*, *S* y formas *meso*, formas keto y enol. A menos que se establezca lo contrario, una referencia a un compuesto particular incluye todas las formas isoméricas, incluidas las mezclas racémicas y otras mezclas de las mismas. Cuando sea apropiado, tales isómeros se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando sea apropiado, tales isómeros se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

60

**[0048]** En el contexto de la presente invención, las referencias en este documento a "tratamiento" incluyen referencias a tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

65

Métodos generales

- 5 **[0049]** Los compuestos de fórmula (I) deben ser evaluados por sus propiedades biofarmacéuticas, tales como solubilidad y estabilidad en solución (a través del pH), permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma de dosificación más apropiada y vía de administración para el tratamiento de la indicación propuesta. Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más fármacos diferentes (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del (de los) 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, coadyuvante de procesamiento o diluyente) característico de las formulaciones. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.
- 10
- 15 **[0050]** Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico se pueden administrar como un sólido o líquido, tal como una tableta, cápsula o solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).
- 20
- [0051]** Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente.
- 25
- [0052]** Para el tratamiento de condiciones tales como la permeabilidad vascular de la retina asociadas con la 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 adoptarán la forma de soluciones estériles de un compuesto de la invención en un vehículo acuoso adecuado. Las composiciones se pueden administrar al paciente bajo la supervisión del médico tratante.
- 30
- [0053]** Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Las vías adecuadas para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.
- 35
- [0054]** Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas o aceitosas. Cuando la solución es acuosa, excipientes tales como azúcares (que incluyen pero no se limitan a glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos.
- 40
- [0055]** Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (es decir, ácido poliláctico, poliláctida, poliláctido-co-glicólido, policapro-lactona, polihidroxibutirato), poliortoésteres y polianhidruros. Estas formulaciones se pueden administrar mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, tejido muscular o directamente en órganos específicos.
- 45
- [0056]** La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica.
- 50
- [0057]** La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de co-disolventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad, tales como tensioactivos, micelas estructuras y ciclodextrinas.
- 55
- [0058]** En una realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el compuesto ingrese al tracto gastrointestinal y/o la administración bucal, lingual o sublingual por la cual el compuesto ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca.
- 60
- [0059]** Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen tapones sólidos, micropartículas sólidas, semisólidas y líquidas (que incluyen fases múltiples o sistemas dispersos) tales como tabletas; cápsulas blandas o duras que contienen multi- o nanopartículas, líquidos, emulsiones o polvos; pastillas (incluidas las llenas de líquido); goma; geles; formas de dosificación de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.
- 65
- [0060]** Las formulaciones adecuadas para administración oral también se pueden diseñar para administrar los compuestos de la invención de una manera de liberación inmediata o de una manera que sostenga la velocidad, en

donde el perfil de liberación puede retrasarse, pulsarse, controlarse, mantenerse o retrasarse y mantenerse o modificarse de tal manera que optimiza la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para administrar compuestos de una manera que sostenga la velocidad son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que se pueden formular con dichos compuestos para controlar su liberación.

**[0061]** Los ejemplos de polímeros que sostienen la velocidad incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden usarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Los ejemplos de polímeros sostenedores de velocidad incluyen metilcelulosa de hidroxipropilo, celulosa de hidroxipropilo, celulosa de metilo, celulosa de etilo, carboximcelulosa de etilo sódica, alcohol polivinílico, pirrolidona polivinílico, goma xanthum, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

**[0062]** Las formulaciones líquidas (que incluyen fases múltiples y sistemas dispersos) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden presentar como rellenos en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y típicamente 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, de una bolsita.

**[0063]** Los compuestos de la invención también pueden usarse en disolución rápida, formas de dosificación de desintegración rápida tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

**[0064]** La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

**[0065]** Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente 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.

**[0066]** La dosis total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso está fuera de este rango, como los bebés y los ancianos.

### Métodos sintéticos

**[0067]** Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente por los ejemplos específicos proporcionados en este documento a continuación. Además, utilizando los procedimientos descritos en la presente memoria, un experto en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales que caigan dentro del alcance de la presente invención reivindicada en este documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse por formar el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos.

**[0068]** Los compuestos de la invención se pueden aislar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos anteriormente en el presente documento anteriormente.

**[0069]** Puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxí, amino, tio o carboxi) en 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 usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por TW Greene y PGM 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 la presente invención es el terc-butoxicarbonilo (Boc), que se elimina fácilmente por tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Alternativamente, el grupo protector de amino puede ser un grupo benciloxicarbonilo (Z) que puede eliminarse por hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno o un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) que puede eliminarse mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias tales como dietilamina o piperidina en solventes orgánicos. Los grupos carboxilo típicamente están protegidos como ésteres tales como metilo, etilo, bencilo o terc-butilo que pueden eliminarse todos por hidrólisis en presencia de bases tales como litio o hidróxido de sodio. Los grupos protectores de bencilo también se pueden eliminar mediante hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno mientras que los grupos terc-butilo también se pueden eliminar con ácido trifluoroacético. Alternativamente, se elimina un grupo protector de éster de tricloroetilo con zinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común adecuado para su uso en la presente invención es un éter de metilo, 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. Alternativamente, cuando un grupo hidroxilo está protegido como un éter de bencilo, las condiciones de desprotección comprenden la hidrogenación con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

## 5 Ejemplos

**[0070]** La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones:

10	DCM	Diclorometano
	DMA	N,N-dimetilacetamida
	DMF	N,N-dimetilformamida
	EtOAc	Acetato de etilo
15	HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina-3-ilo)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V)
	h	horas
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	LCMS	Espectrometría de masas por cromatografía líquida
20	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	Min	Minutos
25	MS	Espectro de masa
	RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear: los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 400 MHz a menos que se indique lo contrario
	Eter de Pet.	Fracción de éter de petróleo que hierve a 60-80°C
30	Ph	Fenilo
	ta	temperatura ambiente
	THF	Tetrahidrofurano
35	TFA	Ácido trifluoroacético

**[0071]** Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique lo contrario.

40 **[0072]** Espectros de <sup>1</sup>H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker (400 MHz) con referencia a disolvente de deuterio y a ta.

45 **[0073]** Los iones moleculares se obtuvieron usando LCMS que se llevó a cabo usando una columna Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal del 10% al 90% 0,1% HCO<sub>2</sub>H/MeCN en 0,1% HCO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O durante 13 min, velocidad de flujo 1,5 mL/min, o usando Agilent, X-Select, ácido, 5-95% MeCN/agua durante 4 min. Los datos se recogieron usando un espectrómetro de masas Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización por electropulverización en conjunción con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

50 **[0074]** Los nombres químicos se generaron utilizando el software Autonom proporcionado como parte del paquete de sorteo ISIS de MDL Information Systems, En la forma IUPAC usando software Chemaxon.

55 **[0075]** Cuando los productos se purificaron por cromatografía flash, 'sílice' se refiere a gel de sílice para cromatografía, 0,035 a 0,070 mm (220 a 440 malla) (por ejemplo, gel de sílice Merck 60), y una presión aplicada de nitrógeno de hasta 10 p.s.i. elución de columna acelerada. Las purificaciones de HPLC preparativa de fase inversa se llevaron a cabo usando un sistema de bombeo de gradiente binario Waters 2525 a caudales de típicamente 20 mL/min usando un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996.

**[0076]** Se utilizaron todos los disolventes y reactivos comerciales tal como se recibieron.

60 **[0077]** Los métodos generales para la preparación de los compuestos en las tablas siguientes se describen a continuación: -

### Método general para la alquilación del nitrógeno bicíclico

65 **[0078]** A hidruro de sodio (2 eq) en DMF a 0°C se añadió la amina bicíclica de base libre (1 eq) y la reacción se agitó durante 20 minutos, y después bromuro de bencilo (1,1 eq) añadido y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante entre 2- 16h. La mezcla de reacción enfriada se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2x), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron y se purificaron según fuera necesario.

## 5 Procedimientos generales para el desplazamiento del cloro con aminas primarias

### [0079]

10 **A:** El cloruro de arilo (1 eq) y la amina (1-5 eq) en etanol se calentaron a 130°C durante entre 8 y 120 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó según fuera necesario.

**B:** El cloruro de arilo (1 eq) y la amina (1-5 eq) en n-butanol se calentaron a 130°C durante entre 8 y 120 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó según fuera necesario.

15 **C:** Al cloruro de arilo (1 eq) en un tubo de microondas en tolueno seco se añadieron la amina (1-1,4 eq), BINAP (0,8 eq) y terc-butóxido de sodio (1,4 eq). Un flujo de N<sub>2</sub> se pasó a través de la mezcla de reacción durante 5 minutos. Finalmente Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,3 eq) añadido y la reacción se agitó durante 1 min antes de colocarse de inmediato en el microondas a 170°C durante entre 30-90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash o por HPLC preparativa de fase inversa.

### Método general para la reducción de nitrilo

20 **[0080]** Al nitrilo enfriado (1 eq) en metanol se le añadió (II) hexahidrato de cloruro (0,1 eq) y di-terc-butilo (2 eq). El borohidruro sódico (7 eq) se añadió en porciones para controlar la evolución del gas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual se eliminó el MeOH por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl<sub>3</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua, salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó según fuera necesario.

### Método general para la desprotección Boc

30 **[0081]** Se añadió a la bencilamina protegida con Boc 4M HCl en dioxano y la reacción se agitó a temperatura ambiente para entre 1-16h. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el objetivo como la sal de HCl

### Ejemplo 7

#### 1-{4-[4-(4-Aminometilo-bencilamino)-pirrolo[3.2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo}-1H-piridina-2-ona

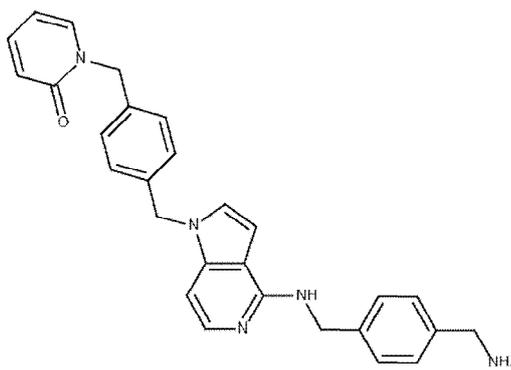
35

### [0082]

40

45

50



55

#### A. 1-(4-Hidroximetilo-bencilo)-1H-piridina-2-ona

60 **[0083]** 4-(clorometilo)bencilalcohol (5 g, 31,93 mmol) se disolvió en acetona (150 mL), y 2-hidroxipiridina (3,6 g, 38,31mmol) y se añadieron carbonato de potasio (13,2 g, 95,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en cloroformo (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con MeOH-DCM al 5% para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (5,4 g, 25,09 mmol, 79% de rendimiento). [M+Na]<sup>+</sup> = 237,8

65

**[0084]** Se disolvió 1-(4-Hidroximetilo-bencilo)-1H-piridina-2-ona (1 g, 4,65 mmol) en DCM (75 mL) y se añadió tribromuro de fósforo (2,5 g, 9,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al finalizar, la

mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CHCl}_3$  (75 mL) y se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL), agua (30 mL) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (1,05 g, 3,78 mmol, 81% de rendimiento).  
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 277,61$  y  $279,59$

#### C. 4-[(1H-Pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-benzonitrilo

**[0085]** 4-(Aminometilo)benzonitrilo.HCl se repartió entre cloroformo (50 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó para proporcionar base libre de 4-(aminometilo)benzonitrilo como un aceite amarillo. A 4-(aminometilo)benzonitrilo (250 mg, 1,89 mmol) se añadió 4-cloro-5-azaindol (289 mg, 1,89 mmol) en etanol (1 mL) y la mezcla se calentó a  $130^\circ\text{C}$  durante 35 horas, añadiendo etanol mínimo cuando se evapora. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con MeOH-DCM al 4% a 12% para dar una goma de color amarillo pálido identificada como el compuesto del título (300 mg, 1,21 mmol, 64% de rendimiento).  
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248,7$

#### D. {4-[(1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-bencilo}-ácido carbámico de éster terc-butílico

**[0086]** Se disolvió 4-[(1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-benzonitrilo (300 mg, 1,21 mmol) en MeOH (30 mL) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadieron hexahidrato de cloruro de níquel (II) (29 mg, 0,12 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (527 mg, 2,42 mmol) seguido en porciones de borohidruro de sodio (320 mg, 8,46 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó de  $0^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente durante 4 horas, después de lo cual se eliminó el MeOH por evaporación. El residuo se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (100 mL), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL), agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con MeOH-DCM al 12% para dar un sólido de color blanquecino identificado como el compuesto del título (180 mg, 0,51 mmol, 42% de rendimiento).  
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352,8$

#### E. [4-({1-[4-(2-Oxo-2H-piridina-1-ilmetilo)-bencilo]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-bencilo}-ácido carbamato terc-butilo éster

**[0087]** {4-[(1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-bencilo}-ácido carbámico de éster terc-butílico (70 mg, 0,20 mmol) se disolvió en DMF seco (7 mL), colocado bajo nitrógeno y enfriado a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 16 mg, 0,40 mmol), la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Durante este tiempo, la solución cambió de un color amarillo pálido a un rojo/naranja intenso. La mezcla de reacción se enfrió después a  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota 1-(4-bromometilo-bencilo)-1H-piridina-2-ona (66 mg, 0,24 mmol) en DMF (3 mL), luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL), agua (3 x 20 mL), salmuera (20 mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía flash eluyendo con MeOH-DCM al 8% para dar una goma de color amarillo pálido identificada como el compuesto del título (40 mg, 0,073 mmol, 37% de rendimiento).  
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550,0$

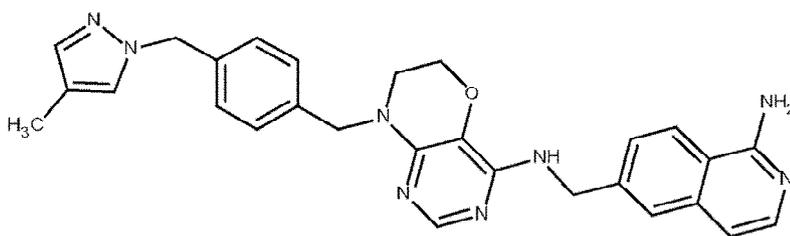
#### F. 1-{4-[4-(4-Aminometilo-bencilamino)-pirrolo[3,2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo]-1H-piridina-2-ona

**[0088]** [4-({1-[4-(2-Oxo-2H-piridina-1-ilmetilo)-bencilo]-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-bencilo}-ácido carbámico de éster terc-butílico (40 mg, 0,07 mmol) se disolvió en MeOH (1 mL) y se trató con 4N HCl en dioxano (4 mL). Después de tres horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (10 mL). La mezcla de reacción bruto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título como una sal de ácido bis trifluoroacético (24 mg, 0,035 mmol, 49% de rendimiento).  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,8$   
 RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  4,03 (2H, d,  $J = 5,8$  Hz), 4,76 (2H, d,  $J = 6,2$  Hz), 5,05 (2H, s), 5,48 (2H, s), 6,21-6,24 (1H, m), 6,38 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,21-7,28 (5H, m), 7,39-7,46 (5H, m), 7,53 (1H, t,  $J = 6,2$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz), 7,77 (1H, dd,  $J = 6,6, 1,7$  Hz), 8,17 (3H, s), 9,39 (1H, d,  $J = 5,8$  Hz), 12,63 (1H, d,  $J = 5,0$  Hz) ppm.

#### Ejemplo 10

#### (1-Amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-{8-[4-(4-metilo-pirazol-1-ilmetilo)-bencilo]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-4-ilo}-amina

**[0089]**



#### A. 2-((E)-2-dimetilamino-vinilo)-tereftallonitrilo éster

**[0090]** Se disolvieron metiltereftallonitrilo (1,42 g, 9,99 mmol) y reactivo de Brederick (3,48 g, 19,98 mmol) en DMF (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 75°C bajo nitrógeno durante 72 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó *in vacuo*. La trituración con éter de petróleo dio un sólido amarillo brillante identificado como éster 2-((E)-2-dimetilamino-vinilo)-tereftallonitrilo (1,88 g, 0,95 mmol, 95%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 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-bencilo)-1,2-dihidro-isoquinolina-6-carbonitrilo

**[0091]** Se disolvió 2-((E)-2-dimetilamino-vinilo)-tereftallonitrilo éster (1,85 g, 9,38 mmol) en 1,3-dimetilo-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5 mL) y 2,4-dimetoxibencilamina (2,35 g, 14,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75°C bajo 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 a vacío y se identificó como 1-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencilo)-1,2-dihidro-isoquinolina-6-carbonitrilo (2,65 g, 8,38 mmol, 89%)

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 320,0$

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3,85 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,02 (2H, s), 6,39 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 6,57 (1H, dd,  $J = 8,4\text{Hz}$ , 2,4Hz), 6,66 (1H, d, 2,4Hz), 7,18 (1H, d, 8,4Hz), 7,24 (1H, d, 7,4Hz), 7,72 (1H, dd,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 1,4Hz), 7,93 (1H, s), 8,45 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz)

#### C. 1-Amino-isoquinolina-6-carbonitrilo

**[0092]** Se disolvió 1-amino-2-(2,4-dimetoxi-bencilo)-1,2-dihidro-isoquinolina-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 a vacío y se identificó como 1-amino-isoquinolina-6-carbonitrilo (770 mg, 4,54 mmol, 91%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 170,0$

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,23 a 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. (1-Amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-ácido carbámico de éster terc-butílico

**[0093]** Se disolvió 1-amino-isoquinolina-6-carbonitrilo (200 mg, 1,18 mmol) en metanol (20 mL). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadieron hexahidrato de cloruro de níquel (II) (28 mg, 0,12 mmol) y dicarbonato 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 0°C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (70 mL), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (1x30mL), agua (1x30mL), salmuera (1x30mL), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo identificado como (1-amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-ácido carbámico de éster terc-butílico (110 mg, 0,4 mmol, 34%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 274,1$ .

#### E. Clorhidrato de 6-aminometilo-isoquinolina-1-ilamina

**[0094]** (1-Amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-ácido carbámico de éster terc-butílico (110 mg, 0,40 mmol) se disolvió en 4M HCl en dioxano (40 mL). Después de 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido marrón claro identificado como hidrocloreto de 6-aminometilo-isoquinolina-1-ilamina (67 mg, 0,39 mmol, 96%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 174,3$

#### F. (4-((4-Metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo)fenilo)metanol

**[0095]** A un matraz de fondo redondo en atmósfera de  $\text{N}_2$  se añadió: (4-(clorometilo)fenilo)metanol (10,04 g, 60,9 mmol), 4-metilo-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 h. 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 1 N

HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera (50 mL) después se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía (EtOAc al 10-80% en isohexanos) para proporcionar (4-((4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo)fenilo)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]<sup>+</sup> = 203,2

#### G. 1-(4-(Bromometilo)bencilo)-4-metilo-1H-pirazol

[0096] A un matraz bajo N<sub>2</sub> se añadió: (4-((4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)metilo)fenilo)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 h. Se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-20% en isohexanos) para proporcionar 1-(4-(bromometilo)bencilo)-4-metilo-1H-pirazol (0,33 g, 1,182 mmol, 96% de rendimiento) como un aceite que se solidificó al ponerse de pie a un sólido blanco.

[M+H]<sup>+</sup> = 265,1/267,1

#### H. 2-[(6-Cloro-5-metoxi-4-pirimidinilo)amino]-etanol

[0097] A una solución de 4,6-dicloro-5-metoxipirimidina (1,00 g, 5,59 mmol) en dioxano (15 mL) se añadió 2-aminoetanol (348 mg, 5,70 mmol) y carbonato de potasio (926 mg, 6,70 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 125°C. Al finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la suspensión resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Tanto el sólido filtrado como el sólido obtenido a partir de la concentración del filtrado se identificaron como el compuesto del título y se combinaron para proporcionar 1,2 g (5,89 mmol, rendimiento cuantitativo) del compuesto del título.

[M+H]<sup>+</sup> = 203,9

#### I. 4-Cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina

[0098] Se disolvió 2-[(6-cloro-5-metoxi-4-pirimidinilo)amino]-etanol (1,2 g, 5,89 mmoles) en una solución de tribromuro de boro (1,0 M en DCM, 40 mL) y el resultado la reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con agua helada (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal de HBr (0,96 g, 3,81 mmol, 65% de rendimiento). [M+H]<sup>+</sup> = 172,0

#### J. 4-Cloro-8-[4-(4-metilo-pirazol-1-ilmetilo)-bencilo]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina

[0099] Se disolvió 4-cloro-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (109 mg, 0,64 mmol) en DMF (2 mL) a lo que se añadió diisopropiletilamina (332 µL, 1,91 mmol) seguido de 1-(4-(bromometilo)bencilo)-4-metilo-1H-pirazol (168 mg, 0,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (40 mL) y se lavó secuencialmente con agua (5x40ml) y salmuera (40 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido amarillo. El material bruto se purificó por cromatografía flash (MeOH/DCM al 8% - MeOH al 10%/DCM/NH<sub>4</sub>OH al 1%). Las fracciones que contenían el compuesto del título se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (119 mg, 0,33 mmol, 52,6% de rendimiento).

LCMS: 355,9 @ 6,29 mins

<sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>) 2,10 (3H, s), 4,29 (2H, t, J = 9,4 Hz), 4,64, 5,21 (2H, s), 5,25 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, br. s), 7,34-7,37 (2H, m), 7,69 (2H, d, J = 7,9 Hz).

#### K. (1-Amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-[8-[4-(4-metilo-pirazol-1-ilmetilo)-bencilo]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina-4-ilo)-amina

[0100] 4-Cloro-8-[4-(4-metilo-pirazol-1-ilmetilo)-bencilo]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazina (100 mg, 0,28 mmol) y 6-(aminometilo)isoquinolina-1-ilamina (48,7 mg, 0,28 mmol) se suspendieron en etanol (0,5 mL) y se calentaron bajo irradiación de microondas (microondas enfocado por CEM, potencia 300W, 120°C durante 90 minutos) La reacción se filtró y el sólido se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC 0 preparativa, Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título (19,5 mg, 0,027 mmol, 10% de rendimiento).

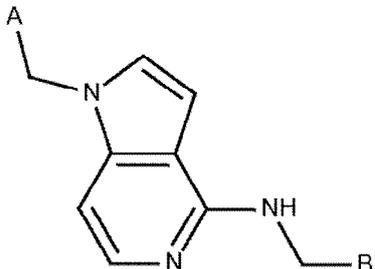
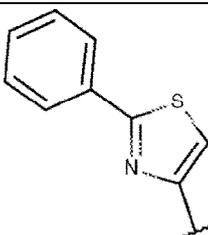
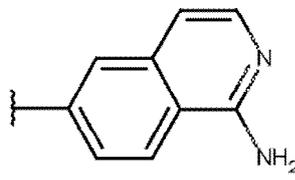
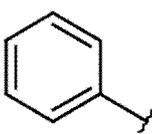
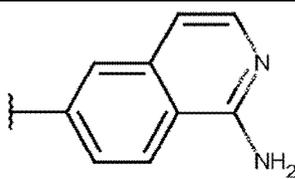
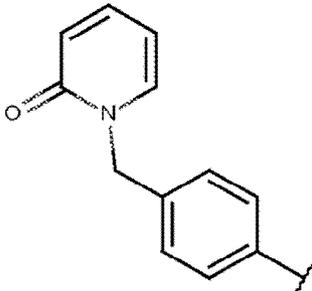
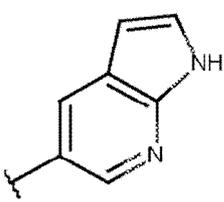
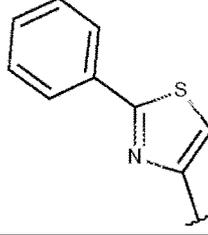
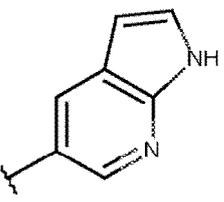
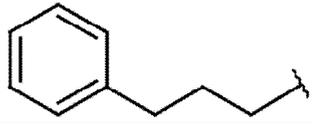
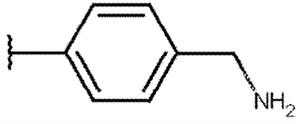
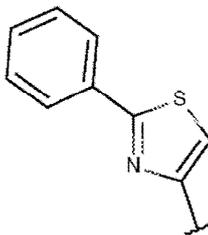
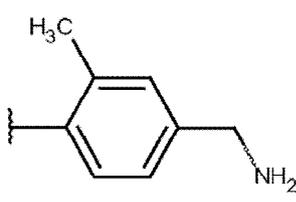
[M+H]<sup>+</sup> = 493,0

HPLC: 99% de pureza

<sup>1</sup>H RMN d6-DMSO: 1,98 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,45 (2H, t, J = 8,9 Hz), 4,76 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,92 (2H, s), 5,24 (2H, s), 7,21 - 7,17 (3H, m), 7,25 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 7,66 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,69 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,52 - 8,46 (2H, m), 8,98 (2H, s).

[0101] Los compuestos de las tablas siguientes se sintetizaron como se describe en los métodos generales anteriores y como se describe en los Ejemplos 7 y 10 anteriores.

Tabla 1

5					
10					
15	Nº de ejemplo	A	B	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
20	1			462,57	462,9
25	2			379,46	380,0
30	3			460,53	461,0
35	4			436,53	436,8
40	5			384,52	385,1
45	6			439,58	440,0
50					
55					
60					
65					

Nº de ejemplo	A	B	Base libre MW	[M+H] <sup>+</sup>
7			449,55	449,8
8			463,57	464,0
9			425,55	423,0

**Tabla 3**

Nº de ejemplo	Nombre
1	6-[[1-(2-Fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino]-metilo]-isoquinolina-1-ilamina
2	6-[(1-Bencilo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-isoquinolina-1-ilamina
3	1-(4-{4-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilmetilo)-amino]-pirrolo[3,2-c]piridina-1-ilmetilo}-bencilo)-1H-piridina-2-ona
4	[1-(2-Fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]- (1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilmetilo)-amina
5	(4-Aminometilo-bencilo)-[1-(4-fenilo-butilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina
6	(4-Aminometilo-2-metilo-bencilo)-[1-(2-fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina
8	1-{4-[4-(4-Aminometilo-2-metilo-bencilamino)-pirrolo[3,2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo}-1H-piridina-2-ona
9	(4-Aminometilo-bencilo)-[1-(2-fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina

**Tabla 4**

<b>Datos de RMN de ejemplos (d6-DMSO)</b>	
<b>Nº de Ejemplo</b>	<b>Cambio químico (ppm)</b>
1	4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,48 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,47-7,52 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,89-7,92 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 6,3 Hz), s), 11,52 (1H, s)
2	4,98 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,53 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,47-7,52 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,89-7,92 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 6,3 Hz), s), 11,52 (1H, s)
3	4,74 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,04 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,19-6,22 (1H, m), 6,38 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 6,77Hz), 7,13 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,21 (2H, d, J = 6,8Hz), 7,25-7,26 (1H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,72-7,74 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 6,3 Hz), 11,52 (1H, s)
4	4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,48 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,77 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,47-7,52 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,89-7,92 (3H, m), 8,26 (1H, d, J = 6,3 Hz), s), 11,52 (1H, s)
5	1,50 (2H, quinteto, J = 7,2 Hz), 1,72 (2H, quinteto, J = 7,2 Hz), 1,85 (2H, br,s), 2,56 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,65 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,63 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,65-6,68 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,12 - 7,17 (4H, m), 7,21-7,27 (6H, m), 7,57 (1H, d, J = 5,9 Hz)
6	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),
8	2,51 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,74 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,23 (1H, s), 6,39 (1H, s), 7,25 - 7,78 (13H, m), 8,27 (2H, s), 9,35 (1H, s), 12,74 (1H, s),
9	4,01 (2H, q, J = 5,6 Hz), 4,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,65 (2H, s), 7,132 (1H, s), 7,43-7,51 (8H, m), 7,60 (1H, d, J = 4,4 Hz), 7,60-7,68 (2H, m), 7,87-7,90 (2H, m), 8,12 (2H, br.s + 1HCl sal), 9,38 (1H, s), 12,59 (1H, br.s)

**Métodos Biológicos**

[0102] La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la calicreína en plasma se puede determinar usando los siguientes ensayos biológicos:

**Determinación de la  $CI_{50}$  para la calicreína plasmática**

[0103] la actividad inhibidora de calicreína de plasma *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 y col., 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  $CI_{50}$  para el compuesto de ensayo.

[0104] Los datos adquiridos a partir de estos ensayos se muestran en la Tabla 6 a continuación:

**Tabla 5**

Nº de ejemplo	$CI_{50}$ (PKal humano) nM
1	6540
2	28900
3	5460
4	5320
5	29000
6	8590
7	5370
8	6300
9	8100
10	20500

**[0105]** Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para la actividad inhibidora contra la enzima relacionada KLK1. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir KLK1 puede determinarse usando el siguiente ensayo biológico:

#### 5 **Determinación del $CI_{50}$ para KLK1**

**[0106]** La actividad inhibidora 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 y col., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Se incubó KLK1 humano (Callbiochem) 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 el valor  $CI_{50}$  para el compuesto de ensayo se determinó.

**[0107]** Los datos adquiridos de este ensayo se muestran en la Tabla 7 a continuación:

**Tabla 7 (Actividad KLK1)**

Nº de ejemplo	$CI_{50}$ (KLK1 humano) nM
1	5340
2	3740
3	5690
4	10300
5	38600
6	8140
7	29900
8	5300
9	8260
10	5040

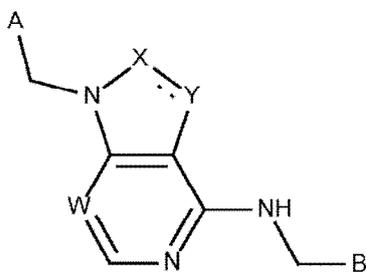
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),

5

10

15



Formula (I)

20

en donde

25

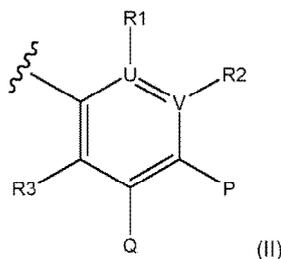
W se selecciona de CH y N;  
 X se selecciona entre CH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, CH = CH, N y NH;  
 Y se selecciona de CH<sub>2</sub>, CH, N, NH y O;  
 en el que el enlace entre X e Y ("---") es saturado, insaturado o aromático;  
 B se selecciona de

30

i) un radical de fórmula II

35

40



45

50

y  
 ii) un anillo bicíclico condensado 6,5- o 6,6-heteroaromático, que contiene N y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, que es opcionalmente mono, di o trisustituido con un sustituyente seleccionado entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR<sub>8</sub>, CONR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

55

P es H y Q es -C(R<sub>20</sub>)(R<sub>21</sub>)NH<sub>2</sub>, o P es -C(R<sub>20</sub>)(R<sub>21</sub>)NH<sub>2</sub> y Q es H;  
 U y V se seleccionan independientemente de C y N de manera que el anillo aromático que contiene U y V es fenilo, piridina o piridazina;  
 R<sub>1</sub> está ausente cuando U es N;  
 R<sub>2</sub> está ausente cuando V es N;  
 o, cuando está presente, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub> se selecciona de H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF<sub>3</sub>;  
 A se selecciona de heteroarilo sustituido con fenilo; y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub> fenilo opcionalmente sustituido con heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-heteroarilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;  
 R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo;  
 R<sub>20</sub> y R<sub>21</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo, o pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo

65

o un éter cíclico; alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub>, fluoro y NR<sub>10R11</sub>; cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono;

un éter cíclico es un hidrocarburo saturado monocíclico 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 O-ligado lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un hidrocarburo O-ligado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sub-constituyentes seleccionados independientemente de OH, CN, CF<sub>3</sub>, COOR<sub>10</sub>, CONR<sub>10R11</sub>, fluoro y NR<sub>10R11</sub>;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, heteroarilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub> -O-heteroarilo, arilo<sup>b</sup>, -O-arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> -arilo<sup>b</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> -heteroarilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> -NR<sub>14R15</sub>, CF<sub>3</sub> y -NR<sub>10R11</sub>;

arilo<sup>b</sup> es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>10R11</sub>; heteroarilo es un anillo aromático mono o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente entre N, NR<sub>8</sub>, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, morfolinilo, piperidinilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> -arilo, heteroarilo<sup>b</sup>, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y -NR<sub>10R11</sub>;

heteroarilo<sup>b</sup> es un anillo aromático mono o bicíclico de 5, 6, 9 o 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 o 3 miembros anulares seleccionados independientemente entre N, NR<sub>8</sub>, S y O; en el que heteroarilo<sup>b</sup> puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, morfolinilo, piperidinilo, arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub> -arilo, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>10R11</sub>, CF<sub>3</sub> y NR<sub>10R11</sub>;

R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente de H y alquilo; o R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> 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;

R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> se seleccionan independientemente entre alquilo, arilo<sup>b</sup> y heteroarilo<sup>b</sup>; o R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> 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 opcionalmente puede estar oxo sustituido;

y tautómeros, estereoisómeros (que incluyen enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y escamosas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

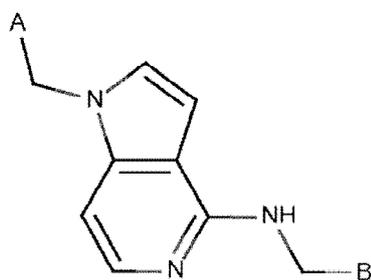
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde

W se selecciona de CH y N;

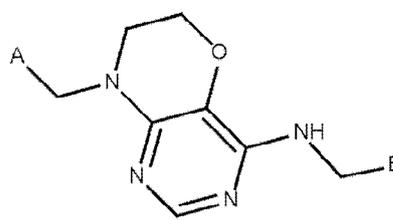
X se selecciona entre CH, CH<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>, y N; e

Y se selecciona de CH, N y O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, como se define por la fórmula (III) o la fórmula (IV):



Formula (III)



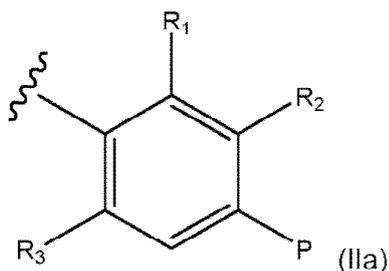
Formula (IV)

en donde A y B son como se define en la reivindicación 1,

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que B se selecciona de:

i) un radical de fórmula IIa

5



10

15

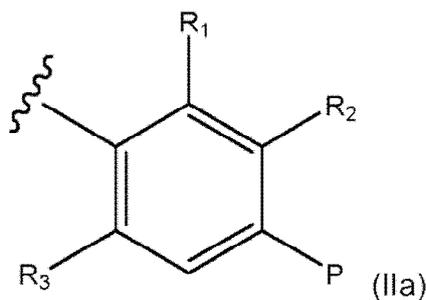
en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre H y alquilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> se selecciona entre H y alquilo, y P es -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y  
 ii) un anillo bicíclico condensado 6,5- o 6,6-heteroaromático, que contiene N y, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S, que está opcionalmente mono o disustituido con un sustituyente seleccionado de alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, CF<sub>3</sub> y NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>;

20

en donde alquilo, alcoxi, R<sub>8</sub> y R<sub>9</sub> son como se han definido de acuerdo con la fórmula (I) anterior.

**5.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es un radical de fórmula IIa.

25



30

35

40

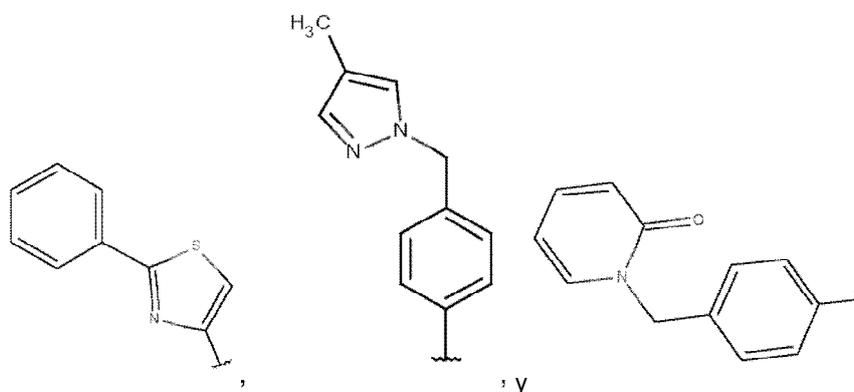
en donde R<sub>1</sub> se selecciona entre H y alquilo, R<sub>2</sub> es H, R<sub>3</sub> se selecciona entre H y alquilo, y P es -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

**6.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde B se selecciona de isoquinolinilo opcionalmente sustituido, donde dicho sustituyente opcional es NH<sub>2</sub>; y 1H-pirrolo[2,3-b]piridina.

45

**7.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que A se selecciona de -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>fenilo,

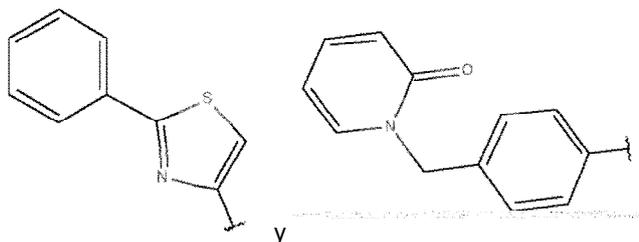
50



60

**8.** Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, A se selecciona de fenilo,

65



5

10

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

- 15 6-[[1-(2-Fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino]-metilo]-isoquinolina-1-ilamina;  
 6-[[1-(1-Bencilo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilamino)-metilo]-isoquinolina-1-ilamina;  
 1-(4-{4-[(1H-Pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilmetilo)-amino]-pirrolo[3,2-c]piridina-1-ilmetilo}-bencilo)-1H-piridina-2-ona;  
 [1-(2-Fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-5-ilmetilo)-amina;  
 (4-Aminometilo-bencilo)-[1-(4-fenilo-butilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina; (4-Aminometilo-2-metilo-bencilo)-  
 20 [1-(2-fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina;  
 1-{4-[4-(4-aminometilo-bencilamino)-pirrolo[3,2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo}-1H-piridina-2-ona;  
 1-{4-[4-(4-Aminometilo-2-metilo-bencilamino)-pirrolo[3,2-c]piridina-1-ilmetilo]-bencilo}-1H-piridina-2-ona;  
 (4-Aminometilo-bencilo)-[1-(2-fenilo-tiazol-4-ilmetilo)-1H-pirrolo[3,2-c]piridina-4-ilo]-amina;  
 (1-Amino-isoquinolina-6-ilmetilo)-{8-[4-(4-metilo-pirazol-1-ilmetilo)-bencilo]-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-  
 25 b][1,4]oxazina-4-ilo]-amina;  
 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Una composición farmacéutica que se puede comparar con una de las reivindicaciones 1 a 9 es un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en medicina.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de caliceína en plasma, en donde la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de caliceína en plasma se selecciona de una agudeza visual deteriorada., retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, inflamación, choque séptico, hipotensión, cáncer, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, diseminación intravascular coagulación, cirugía de bypass cardiopulmonar y sangrado de cirugía postoperatoria.

40 13. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína en plasma es la permeabilidad vascular retinal asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

45 14. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína en plasma es el edema macular diabético.

15. El compuesto para su uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la caliceína en plasma es el angioedema hereditario.

50

55

60

65